

## ХИМИЯ

УДК 547.82+542.91+548.73+547.8+547.0+547.3+547.7+541.1/6+535.3+544.5+547.4/8+66.0+547.3+547.4+547.5+547.6+547.305+547.514+54.057+547.944+547.945+66.095.26+678.6+547.91+542.0+547.598+544.0+544.6+544.3+528.5+541.1+546.2+546.3+547.1+54.057+547.913.6+547.917+535.37+544.5+544.4+544.1+544.3+541.1+547.8+547.4+547.7+547.5+519.6+544.97+542.9+546.17+547.2+547.3+547.4+547.5+547.8+547.9+577.15+615.2+632.9+547.5+547.8+547.7

DOI: 10.31040/2222-8349-2025-0-4-3-155

### НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ УФИМСКОГО ИНСТИТУТА ХИМИИ ЗА МИНУВШЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ

*К 75-летию УфИХ УФИЦ РАН*

© М.С. Юнусов, Л.Х. Файзуллина, В.З. Мингалеев, Р.Л. Сафиуллин, В.А. Выдрина, В.А. Докичев, А.Г. Мустафин, М.С. Мифтахов, Г.Ю. Ишмуратов, О.Б. Казакова, С.Л. Хурсан, В.С. Колосницын, С.А. Грабовский, С.П. Иванов, С.В. Колесов, В.А. Крайкин, И.А. Загреева

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), созданный в 1951 г. на базе Сектора химии Башкирского филиала Академии наук СССР, является научным центром, известным своими исследованиями в области биоорганической химии, направленного синтеза органических соединений, каталитического синтеза и модификации полимеров, кинетики и механизма окислительных процессов, люминесцентных реакций, электрохимии и физикохимии растворов. В данной статье будут представлены важнейшие достижения ученых института за последнее десятилетие.

Ключевые слова: Уфимский Институт химии, органическая химия, физическая химия, полимерная химия, электрохимия.

ЮНУСОВ Марат Сабирович – академик, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: msyunusov@anrb.ru

ФАЙЗУЛЛИНА Лилия Халитовна – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: sinvmet@anrb.ru

МИНГАЛЕЕВ Вадим Закирович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: mingaleevvz@yandex.ru

САФИУЛЛИН Рустам Лутфуллович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: safiullinrl@anrb.ru

ВЫДРИНА Валентина Афанасиевна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: valentina-80@mail.ru

ДОКИЧЕВ Владимир Анатольевич – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: dokichev@anrb.ru, dokichev\_vl@mail.ru

МУСТАФИН Ахат Газизьянович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: agmustafin@gmail.com

МИФТАХОВ Мансур Сагарьярович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: tsynth@anrb.ru

ИШМУРАТОВ Гумер Юсупович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: insect@anrb.ru

КАЗАКОВА Оксана Борисовна – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, e-mail: obf@anrb.ru

ХУРСАН Сергей Леонидович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: khursansl@anrb.ru

КОЛОСНИЦЫН Владимир Сергеевич – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: kolos@anrb.ru

ГРАБОВСКИЙ Станислав Анатольевич – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: stas\_g@anrb.ru

ИВАНОВ Сергей Петрович – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: ivanov\_sp@anrb.ru

КОЛЕСОВ Сергей Викторович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: kolesovservic@rambler.ru

КРАЙКИН Владимир Александрович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: vkrajkin@mail.ru, kraikin @anrb.ru

ЗАГРЕЕВА Ирина Александровна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: sekr\_ufih@anrb.ru

## ВВЕДЕНИЕ

## Немного из истории УФИХ УФИЦ РАН

Уфимский Институт химии Российской академии наук (УФИХ РАН) – крупный исследовательский центр, широко известный своими исследованиями в области биоорганической химии, направленного синтеза органических соединений, каталитического синтеза и модификации полимеров, кинетики и механизма окислительных процессов, люминесцентных реакций, электрохимии и физикохимии растворов.

УФИХ РАН создан в 1951 г. на базе Сектора химии Башкирского филиала Академии наук СССР. Образование в 1951 г. Сектора химии в составе Башкирского филиала АН СССР, организованного в том же году, было обусловлено опережающим развитием химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности в 50-е гг. в нашей республике. Одним из главных мотивов создания академического учреждения химического профиля была проблема квалифицированной переработки сернистых нефтей, центром которой к тому времени становится Башкирия, что и наложило свой отпечаток на направленность научных исследований. Программа исследований, намеченная на 50-е гг., включала проблему «Рациональная переработка сернистых нефтей», в рамках которой планировались разработки методов физико-химического анализа, выделения и исследования органических соединений серы (ОСС).

Директором Сектора химии был назначен известный специалист в области химии нефти доктор химических наук, профессор Роман Дмитриевич Оболенцев, который в 1956–1963 гг. одновременно занимал должность председателя Президиума БФАН СССР. Большую помощь в организации Сектора химии оказали президент АН СССР академик А.Н. Несмеянов, вице-президент АН СССР академик И.П. Бардин, академики А.В. Топчиев, Н.С. Наметкин.

Через 2 года после своего создания Сектор был преобразован в Отдел химии, и Постановлением Президиума АН СССР № 922 от 14.11.60 г. на базе Отдела создается Институт органической химии Башкирского филиала АН СССР. В последующие 5 лет Институт передавался из одного ведомства в другое, тем не менее это незначительно отразилось на характере научных исследований: здоровое академическое начало, заложенное при формировании

Института, «генетически» проявлялось при решении любой проблемы. За эти годы фундаментальные исследования нашли свое практическое воплощение в прикладных разработках. Были предложены безотходные процессы выделения из нефтяных дистиллятов высокочистых меркаптанов и сульфидов методами метанольно-щелочной и серноокислотной экстракций. Уже тогда были заложены основы для создания эффективных методов очистки не только углеводородного сырья, но и промышленных стоков и выбросов.

Восстановление деятельности филиала Академии наук СССР в 1967 г. и возвращение Института в его состав стали значительным событием в жизни республики. В 1968 г. директором Института становится известный ученый – член-корреспондент АН СССР, академик АН Казахской ССР Сагид Рауфович Рафиков, который руководил Институтом до 1977 г., одновременно являясь председателем Президиума БФАН СССР.

Президиум АН СССР во главе с президентом АН СССР академиком М.В. Келдышем, крупнейшие ученые-химики Союза – вице-президент АН СССР академик Н.Н. Семенов, академики Н.М. Эмануэль, В.А. Каргин и другие оказали огромную помощь и поддержку в восстановлении как Института, так и Башкирского филиала АН СССР. Отделение общей и технической химии АН СССР, институты химического профиля оказывали Институту химии помощь в подготовке научных кадров. Академия наук СССР безвозмездно или за счет специально выделенных средств помогла в комплектации фондов химической периодики для научной библиотеки БФАН СССР. Особое внимание придавалось приборному обеспечению базисных подразделений Института, связанных с идентификацией химических соединений. За короткое время Институт был полностью переоснащен, получив возможность впервые работать на современном научно-техническом уровне.

Нельзя не отметить творческую помощь в разное время со стороны академиков Б.А. Арбузова, Г.А. Разуваева, Н.М. Эмануэля, Н.К. Кочеткова, Б.А. Долгоплюска, А.В. Фокина, В.А. Коптюга, В.И. Гольданского, В.А. Кабанова, Н.А. Платэ. Многим обязан Институт вице-президентам АН СССР академикам Ю.А. Овчинникову, О.М. Нефедову, Е.П. Велихову, постоянно бывшим в курсе научных исследований ученых Института.

Были утверждены три основных направления исследований: нефтехимия, включающая традиционные исследования Института в области сернистых и других неуглеводородных соединений нефти; химия высокомолекулярных соединений; органический и нефтехимический синтез, ориентированный в основном на синтез мономеров и разработку новых технологий. Большое внимание уделялось также исследованиям в области физической химии, включая такие ее важные разделы, как химия высоких энергий, кинетика органических реакций, химия экстракционных процессов, спектроскопия. Тематика исследований формировалась в соответствии с тенденцией развития химической науки и тесно увязывалась с потребностями экономики Башкирии.

Стратегия научного поиска, заложенная в 70-х гг., выводит исследования на новый этап, характеризующийся значительным расширением круга и сложностью решаемых проблем в синтетической, полимерной, физической химии и нефтехимии, в первую очередь, за счет высокой квалификации персонала, а также значительно возросшей материально-технической оснащенности проводимых исследований. Уже тогда были разработаны и предложены эффективные методы очистки не только промышленных стоков и выбросов, но и питьевой воды. Именно этот период является базисным в объяснении последующих значительных успехов Института в развитии химической науки.

В 1977 г. Институт возглавил профессор Генрих Александрович Толстиков (академик АН СССР с 1987 г.).

Интенсивно проводимые фундаментальные исследования привели к бурному росту количества уникальных прикладных разработок, многие из которых (главным образом, касающиеся коренного изменения технологий) остались невостребованными промышленностью, несмотря на настойчивые предложения со стороны ученых. В химической отрасли того времени появились явные признаки старения, а средства на реконструкцию были крайне ограничены. В этих условиях научным исследованиям был придан новый импульс. При энергичном научно-организационном руководстве со стороны Г.А. Толстикова Институт ориентируется на создание наукоемких технологий. Предпринимаются беспрецедентные по своему размаху комплексные исследования по освоению и развитию стратегии многостадийного синтеза

низкомолекулярных биорегуляторов (феромонов, ювеноидов, простагландинов), современных экологически безопасных пестицидов (в т.ч. пиретроидов), лекарственных препаратов на основе природного сырья, организуются широкие биологические испытания полученных веществ в тесном сотрудничестве с научно-исследовательскими коллективами организаций и учреждений смежных отраслей науки. К середине 80-х гг. выполняется обширный цикл работ по полному синтезу простагландинов и других эйкозаноидов. Ведутся работы в направлении химии гетероциклических соединений. Создается опытно-промышленная технология циклопропанирования непредельных соединений. Выполняется обширная программа фундаментальных исследований в области химии полициклических напряженных соединений с участием металлокомплексных катализаторов. Обнаружена целая группа новых реакций алюминийорганических соединений. Впервые в мировой практике нефте- и газопереработки была сформулирована и развита научная концепция, в основу которой положены фундаментальные исследования структурно-группового состава природных неуглеводородных, преимущественно серосодержащих, компонентов. Исследования в области высокомолекулярных соединений приводят к созданию технологии получения крайне необходимых во взрывном деле материалов. Создаются принципиально новые биметаллические каталитические системы, послужившие основой промышленного производства синтетической гуттаперчи (впервые в СССР). Впервые в мире осуществляется производство крупногабаритных оптически и механически изотропных блоков органического стекла весом до 500 кг. Создается первый водный сцинтиллятор для регистрации  $\alpha$ -излучения трансурановых элементов.

В этот период в Институте проведены структурные преобразования: образован технологический отдел, открыта лаборатория новых лекарственных веществ. Создано и введено в состав Института крупное подразделение – Отдел тонкого органического синтеза (г. Екатеринбург).

На территории завода «Синтезспирт» при непосредственном участии сотрудников Института и организационно-хозяйственном руководстве А.С. Прочухана завершается строительство технологического цеха, в котором было налажено производство новых экологически безопасных пестицидов – баверсана и трифона.

Институт стал одним из ведущих научно-исследовательских учреждений страны. В качестве головного он принимал активное участие в целом ряде общесоюзных научно-исследовательских программ, например, в середине 80-х гг. – по пестицидной и биотехнологической программам. Только по одной научно-технической программе «Разработка новых направлений исследования генетического аппарата, основных биополимеров и структур клетки и внедрение достижений физико-химической биологии в народное хозяйство» в Институте велись исследования по пяти направлениям.

«Перестройка», характеризующаяся поиском новых форм и методов организации народного хозяйства, отразилась на деятельности Института, главным образом, внешне – организация научно-исследовательских работ была на высочайшем уровне. Так, с 1987 г. Институт входит в состав Башкирского научного центра Уральского отделения АН СССР, с мая 1991 г. в соответствии с научными направлениями исследований – переименован в Институт органической химии Уральского отделения АН СССР (ИОХ УрО АН СССР). На основании постановления Президиума РАН № 90 от 11 мая 1993 г. Институт органической химии относится к Уфимскому научному центру РАН (ИОХ УНЦ РАН).

В 1994 г. директором Института становится член-корреспондент РАН (ныне академик РАН) Марат Сабирович Юнусов – известный специалист в области химии природных соединений. Институт вступает в новую полосу своего существования – тяжелейшие годы кризиса и последующих экономических потрясений (так называемый «этап вхождения в рынок») обрушиваются на непроизводственное учреждение, не имеющее права коммерческой деятельности. В этих условиях главной и сложнейшей проблемой становится сохранение научного потенциала Института.

УФИХ РАН принадлежит заслуга создания широко известных не только в России, но и за рубежом, химических школ современного уровня по тонкому органическому синтезу, химии природных соединений, химии ВМС и физической химии, само существование которых сыграло определяющую роль в становлении научной тематики ряда вузовских кафедр химического профиля.

Достижения УФИХ РАН в научной и научно-организационной деятельности отмечены как со стороны государства, так и научной об-

щественности. Институт награжден медалью «Памяти профессора А.Н. Коста». Сотрудники Института удостоены Государственных премий СССР, РФ и РБ, премии Совета Министров СССР и Правительства РФ в области науки и техники, Демидовской премии, премий Ленинского комсомола, премий им. А.М. Бутлерова и им. С.В. Лебедева, золотых медалей АН СССР с премиями для молодых ученых, премии Европейской Академии для молодых ученых России, почетных званий «Заслуженный деятель науки РФ», Золотой медали программы-конкурса «Innovations for investments to the future» Американо-Российского Делового Союза (ARBU), а также награждены орденами и медалями страны, ВДНХ СССР и почетными дипломами. Созданы экономичные схемы полного синтеза низкомолекулярных биорегуляторов, имеющих важное практическое значение (простагландины, феромоны, ювеноиды, пиретроиды). Разработаны общие принципы подбора металлокомплексных катализаторов и методы регулирования процессов радикальной полимеризации и поликонденсации, позволивших получить ценные полимерные материалы. Открыты уникальные комплексообразующие свойства серасодержащих соединений, нашедших применение в гидрометаллургии в процессах извлечения и разделения металлов. Обнаружен новый тип резонанса в органических молекулах при их взаимодействии с электронами. Внедрены технологии производства винилхлорида, хлоропрена, синтетической гуттаперчи (впервые в СССР), разработаны методы получения специальных углеводов для авиационной и космической техники (совместно с Институтом органической химии им. Н.Д. Зелинского). Созданы препараты и материалы для медицины и сельского хозяйства, препараты канцеростатического, противовоспалительного и иммунорегулирующего действия, фунгицидные препараты, в т.ч. системный фунгицид «Трифон» (пропиконазол), ростостимулирующие средства, пиретроидный инсектицид «Баверсан», простагландиновые препараты «Эстуфалан» и «Клатрапростин».

На данный момент в 14 лабораториях Института занято около 140 научных сотрудников, среди них 1 академик РАН, 28 докторов наук, 95 кандидатов наук, 67 сотрудников младше 35 лет.

В настоящее время основными направлениями деятельности УФИХ РАН являются:

- терпеноиды, алкалоиды, липиды: выделение, установление структуры, синтез, трансформации, биологическая активность, зависимость «структура-активность»;
- направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов;
- развитие новых методов синтеза гетероциклических систем;
- синтез полимеров линейной и нелинейной топологии; модификация природных и синтетических полимеров;
- получение полимерных материалов с контролируемыми вязкоупругими свойствами;
- гидрогели из синтетических и природных полимеров для биомедицинских технологий;
- полимерные системы для адресной доставки лекарств; гидрогели для 3D-биопечати; термостойкие полимеры;
- синтез и свойства суперабсорбирующих полимеров;
- кинетика и механизм окислительных процессов с участием молекулярного кислорода, соединений, содержащих активный кислород, и других окислителей;
- химия возбужденных состояний азотсодержащих соединений, полимеров, комплексов *f*- и *d*-элементов при фото- и химическом воздействии в реакциях пероксидов и соединений благородных газов;
- комплексообразование гомо- и гетерофункциональных соединений с металлами и фармаконами;
- электрохимическая энергетика – научные основы создания электрохимических аккумуляторов с высокими удельными энергетическими и ресурсными характеристиками; термоэлектрохимия процессов в литий-серных и литий-ионных аккумуляторах;
- научное приборостроение – разработка новых приборов и оборудования для физико-химических исследований и организация их производства;
- экологические проблемы – утилизация вредных промышленных отходов; создание новых высокоэффективных реагентов для нефтегазового комплекса с учетом требований экологии.

Данный обзор структурирован по основным направлениям, в рамках которых ведутся активные исследования в Уфимском Институте химии УФИЦ РАН.

**Целенаправленный синтез  
практически важных веществ  
на основе фундаментальных исследований  
свойств природных соединений  
и продуктов органического синтеза**

Перспективным подходом биоорганической и медицинской химии является использование доступных природных соединений растительного происхождения с установленной биологической активностью в качестве платформ (скаффолдов) для полусинтетических модификаций, синтеза комбинаторных библиотек соединений и изучения зависимости структура-активность с выбором соединений лидеров – кандидатов в новые лекарственные препараты [1–4].

Разработка методов модификации природных соединений с целью получения реакционноспособных синтонов для последующего выхода на их основе к новым гибридным молекулам открывает перспективы создания фармпрепаратов с улучшенными свойствами.

**Синтетические трансформации  
лаппаконитина**

Привлекательность дитерпенового алкалоида (ДА) лаппаконитина (ЛК) как объекта химических трансформаций вызвана его доступностью, наличием у него ценных фармакологических свойств (противовоспалительных, анальгезирующих, противоопухолевых, антиаритмических, местноанестезирующих, спазмолитических, психотропных, антидотных к аконитину и др.), возможностью улучшить и расширить спектр его фармакологической активности.

Наиболее разработанными способами модификации ЛК являются трансформации по антрацилатному фрагменту молекулы, включая функционализацию ароматического кольца. Гораздо меньшее число публикаций связаны с изменениями гетероциклического скелета молекулы [5].

Одними из привлекательных структур для синтеза гибридных молекул являются нитроны, представляющие интерес и как нативные соединения, и как реакционноспособные синтоны.

В лаборатории впервые предложено использовать метод окисления вторичных аминов комплексом перекись водорода-мочевина (UHP) в присутствии  $\text{MeReO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  для получения нитронов из дитерпеновых алкалоидов аконитинового типа, содержащих третичный атом азота в гетероцикле. Этим методом получены ряд нитронов (ЛК, триацетиллаппаконина, талатизамина, бензоилкондельфина).

Установлено, что получение нитрона из ЛК, в отличие от других алкалоидов этого ряда, не требует применения катализаторов (UHP, MeOH, т.комн., 3 ч), наряду с нитроном наблюдается образование до 15% кето-*N*-формильного производного [6] (схема 1).

Достоинством метода является его одностадийность, простота проведения (для окисления используется гидропитрит, в качестве растворителя – метиловый, этиловый спирты; хлористый метилен или его смесь с метанолом), выход 65–67%.

Впервые из нитронов ДА реакцией 1,3-циклоприсоединения получены новые гибридные структуры, содержащие изоксазолидино-

вые кольца, аннелированные по связи N<sup>20</sup>–C<sup>19</sup> основного углеродного скелета и продукты их перегруппировок [7–11]. Сведения о гибридных структурах ДА по связи N<sup>20</sup>–C<sup>19</sup>, пути их получения, дальнейших трансформациях и фармакологическом действии в литературе не описаны.

На основе нитрона ЛК с аллиловым спиртом, аллиламинами, производными акриловой кислоты, 2-винилпирролидоном, 2-сульфоленом, получены продукты, содержащие изоксазолидиновые кольца, аннелированные по связи N<sup>20</sup>–C<sup>19</sup> основного углеродного скелета и продукты их перегруппировок (схема 2) [7–14].

Схема 1

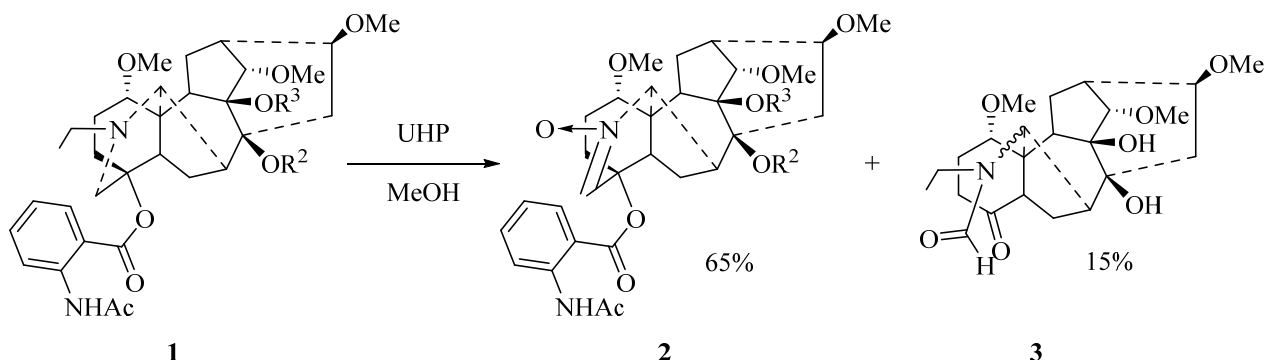
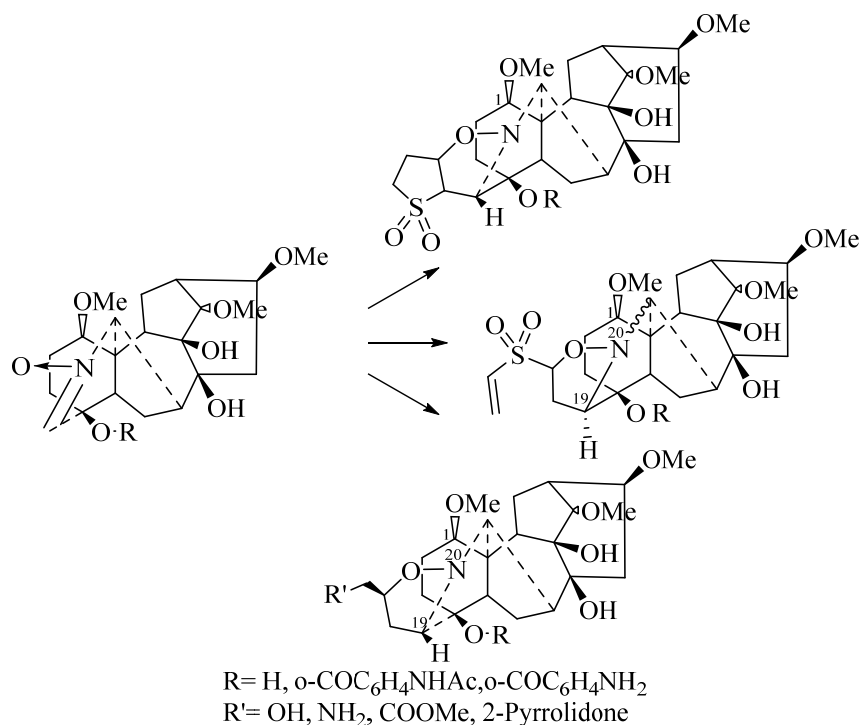


Схема 2



Регио- и стереоспецифичность реакции циклоприсоединения для нитрона на основе ЛК как в термических условиях (толуол, т.кип., 30–50 °C), так и при микроволновом содействии (200 Вт, 100 °C, бензол, 2–3 ч) делают полученные изоксазолидины удобными объектами для дальнейших трансформаций.

Впервые восстановительным раскрытием полученных изоксазолидинов (Zn, AcOH/H<sub>2</sub>O) получен новый тип производных ЛК, содержащих в положении C<sup>19</sup> функциональные группы, связанные с C<sup>19</sup> углерод-углеродной связью (схема 3). В литературе описаны только заместители, связанные с C<sup>19</sup> через кислород. Окислительным раскрытием изоксазолидиновых колец мета-хлорнадбензойной кислотой получены новые нитроны (схема 3) [12, 13].

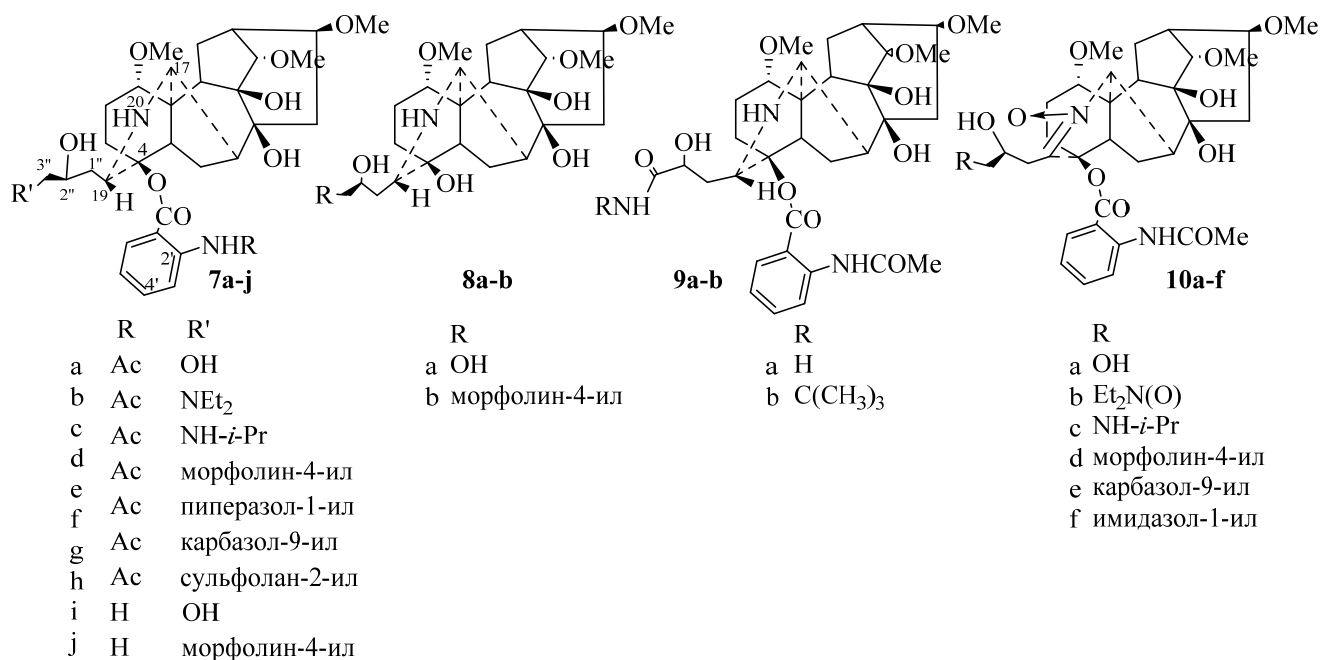
В условиях микроволнового облучения (бензол, 200 Вт, 80 °C, 2 ч) реакцией циклоприсоединения нитрона на основе ЛК с соединениями, содержащими тройную связь (пропаргиловый спирт, фенилацетилен, феноксипропином, диэтилацеталь пропаргилового альдегида), вместо 5-замещенных изоксазолинов (наряду с образованием имина) впервые получены с небольшими выходами (26–42%) C<sup>19</sup>-производные, связанные с основным углеродным скелетом двойной связью (схема 4). Конфигурации двойной связи установлена на основе анализа

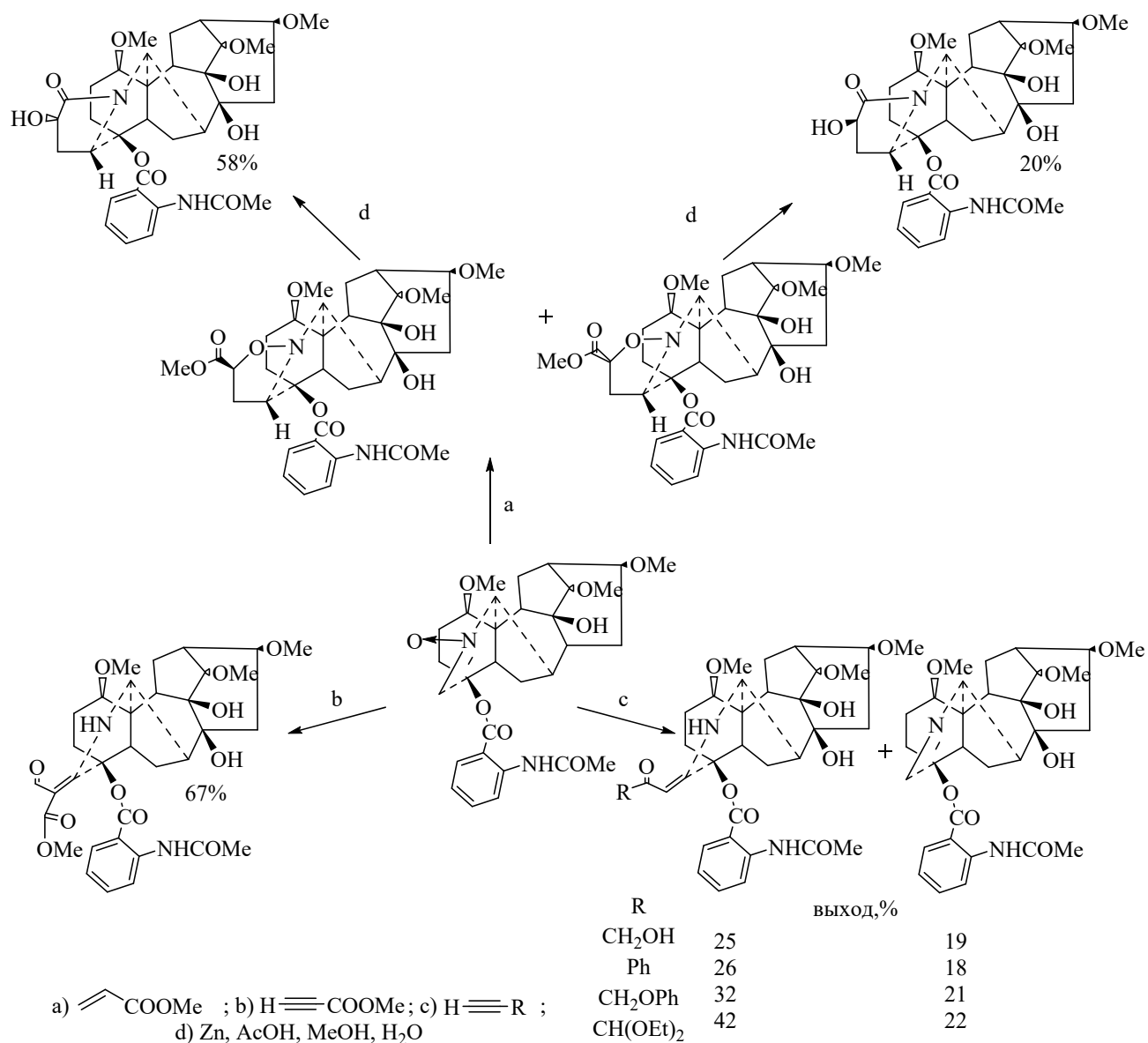
протон-углеродных констант спин-спиновой взаимодействия [14].

В реакции с метилпропиолатом наблюдается другая региохимия 1,3-циклоприсоединения (выход 67%) [14].

С целью расширения круга функциональных производных ЛК и поиска новых производных с ценными фармакологическими свойствами впервые в приложении к ДА получены производные ЛК, содержащих дополнительные фармакофорные группы, связанные с основным углеродным скелетом алкалоида через уреидное или тиоуреидное звено. В качестве базовых использовали дезацетиллаппаконитин (ДАЛ) и N<sup>20</sup>-норлаппаконитин а также их N-ацильные производные, полученные ацилированием хлорангидридами фталимидоуксусной и β-фталимидопропионовой кислот с последующим снятием защиты гидразингидратом [15]. Для получения несимметричных мочевин и тиомочевин использовались в основном два метода: взаимодействие ДАЛ и N<sup>20</sup>-норлаппаконитина с трифосгеном и последующим взаимодействием с различными аминами (трифосген, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, амин, DIPEA, 50–94%) либо взаимодействием N<sup>20</sup>-норлаппаконитина или ацилпроизводных ДАЛ с различными изоцианатами или изотиоцианатами (схема 5) [16, 17].

Схема 3



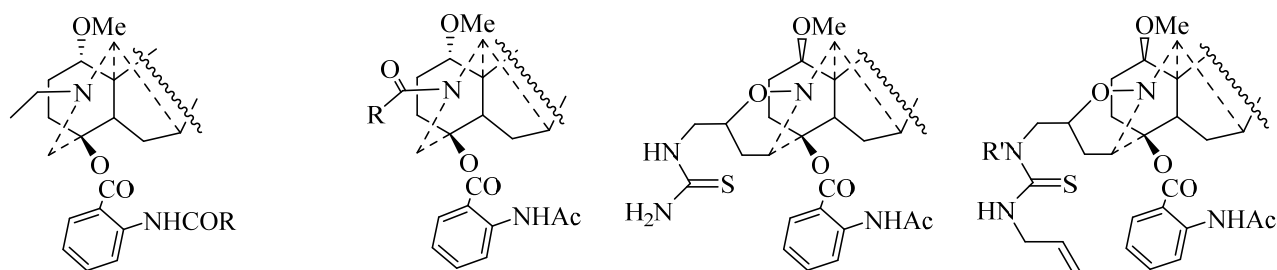


Известно, что наличие ароматической сложноэфирной группы в положении  $\text{C}^4$  приводит к появлению или усилению антиаритмической активности. Для ацилирования алкалоида лаппаконина по спиртовой группе в положении  $\text{C}^4$  ароматическими кислотами использован карбодиимидный метод, поскольку этерификация третичной спиртовой группы затруднена. Этим методом (DCC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 6 ч) этерификацией лаппаконина пиколиновой, никотиновой, *пара*-нитро- и *мета*-нитробензойной, пирролизевоы кислотами получены соответствующие сложные эфиры лаппаконина с умеренными выходами (47–74%) (схема 6) [18].

Реализован альтернативный путь синтеза из ДАЛ новых  $\text{C}^4$ -сложных эфиров бензойных кислот через его diaзониевые соли (схема 6). Разложением сернокислой diaзониевой соли ДАЛ (40%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $50\text{--}60^\circ\text{C}$ ) получены 4-салицилат лаппаконина с выходом 41%, наряду с 4-бензоата лаппаконина (27%), 4-*орто*-иодбензоата лаппаконина (26с) (40%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $50\text{--}60^\circ\text{C}$ , KI, выход 49%). По реакции Зандмеера разложением diaзониевых солей в присутствии соответствующих солей одновалентной меди получены 4-*орто*-бром- и 4-*орто*-хлор- бензоаты лаппаконина с выходом 74 и 68% соответственно (схема 6) [19].



Схема 5



R= NH, NHPh, NEt<sub>2</sub>, NH-*i*-Pr, 4-метилпиперазин-1-ил,  
4-бензилпиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пирролидин-1-ил,  
NH-бензил, триметазидин-1-ил, цитизин-12-ил, 2-NH-сульфолан

R'= H, *i*-Pr

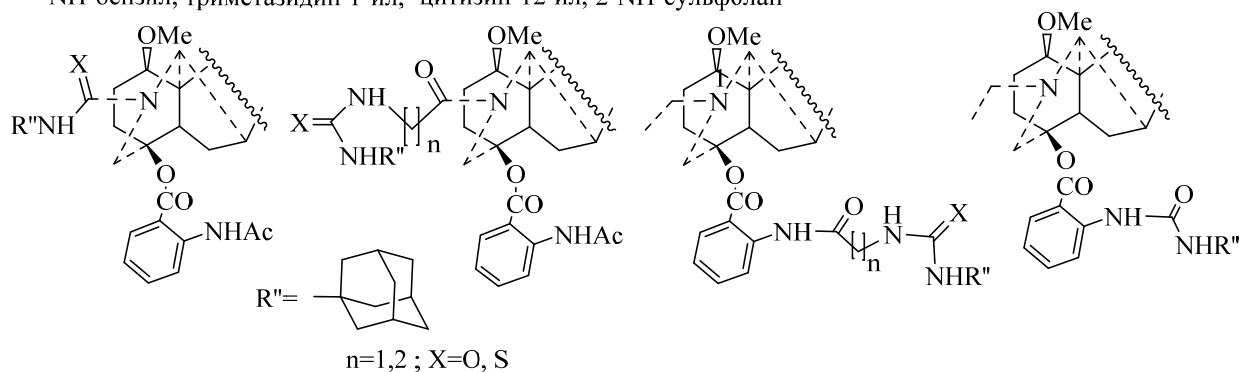
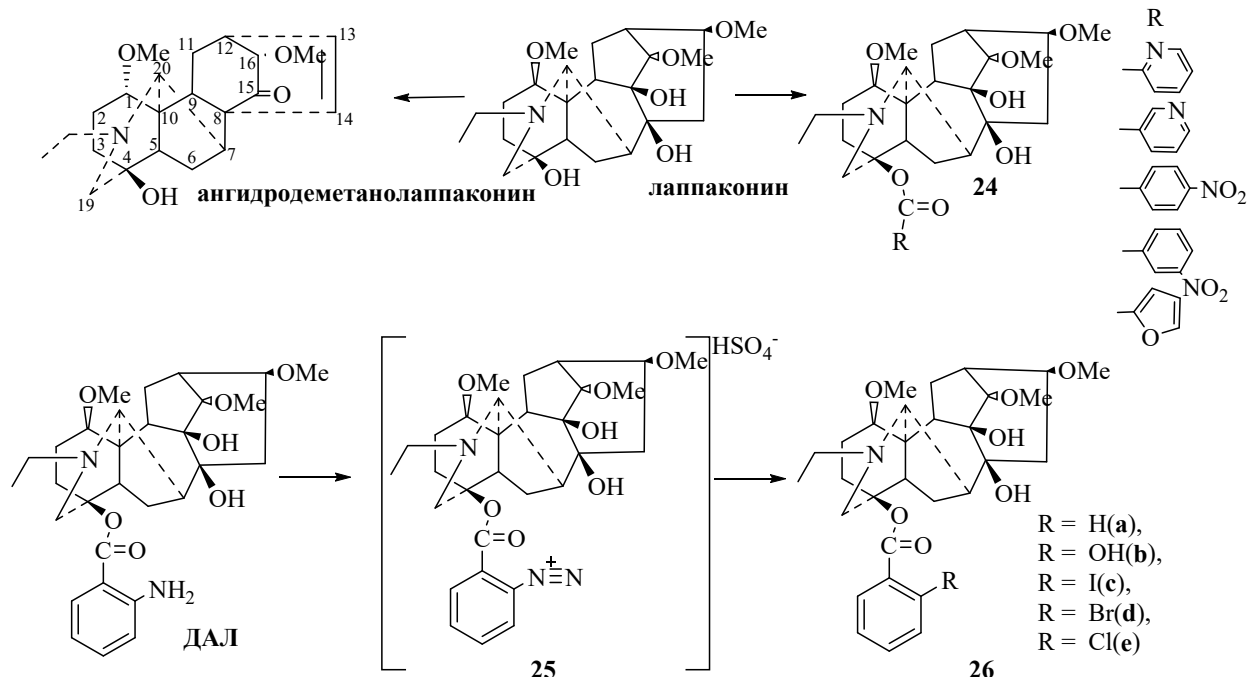


Схема 6



Предложен метод получения из лапаконина пинаколиновой перегруппировкой ангидродеметаноллапаконина нагреванием при 100°C в 65% HClO<sub>4</sub> или 65% CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H с высокими выходами (83–90%). Структура ангидродеметаноллапаконина близка к денудатиновому типу C<sup>20</sup>

ДА, в частности к дегидродиктизину, но в пергидрофенантреновом скелете отсутствуют атомы углерода при C<sup>4</sup> и C<sup>16</sup> (схема 6) [20].

Хотя ЛК уже используется в медицинской практике как антиаритмик и не вызывающий привыкания неопиоидный анальгетик, существ-

ует ряд ограничений в его клиническом применении, связанных с его высокой токсичностью, низкой растворимостью и наличием ряда побочных эффектов, что стимулирует поиск новых его производных, лишенных этих недостатков.

В УФИХ РАН разработан и прошел доклинические испытания антиаритмический препарат Алаглурин, представляющий собой супрамолекулярную систему лаппаконитин, глицеризиновая кислота и 6-метилурацил. Полученный препарат в 2–3 раза более активный и в 2 раза менее токсичный в сравнении с аллапиномом, обладает практически тем же спектром действия, но отличается от последнего тем, что проявляет выраженные антиоксидантные свойства, положительный инотропный, противоспалительный и антигипоксический эффекты, более эффективный и со значительно сниженными побочными эффектами [21–24].

Предложена инъекционная форма антиаритмического средства на основе монохлоргидрата дезацетиллаппаконитина (ДАЛ·HCl). Разработан способ получения монохлоргидрата в кристаллической форме. Концентрации ДАЛ·HCl, эффективно ингибирующие Na<sup>+</sup>-каналы приблизительно в 20 раз меньше, чем таковые для аллапинина. ДАЛ·HCl не только активен в значительно меньших концентрациях, но также и менее токсичен, чем аллапинин, обладает хорошей растворимостью в воде. Эти данные представляются достаточно важными, что позволяет полагать, что в случае его применения в клинике, спектр побочных эффектов ДАЛ·HCl будет существенно меньше, чем у аллапинина [25].

#### ***Синтетические трансформации левопимаровой кислоты и ее производных***

Дитерпеновые кислоты ряда абиегана являются легко доступным оптически активным сырьем для подобных трансформаций. Особое место среди этих кислот занимает левопимаровая кислота, содержание которой в живице сосновых деревьев достигает 35%. Отличительной способностью левопимаровой кислоты является наличие системы двойных связей, позволяющей ей легко вступать в реакцию диенового синтеза. Среди значимых диеновых аддуктов стоит отметить производные хинопимаровой (аддукты с хинонами, ХПК) и малеопимаровой (аддукт с малеиновым ангидридом, МПК) кислот. В последнее десятилетие работы ведутся как по поиску новых производных левопимаровой кислоты (диеновых аддуктов), так и по синтетическим трансформациям производных хинопима-

ровой (в том числе каркасных) и малеопимаровой кислот.

*Производные хинопимаровой кислоты и синтетические трансформации на их основе.* Поиск новых производных ХПК показал, что реакция Дильса-Альдера левопимаровой кислоты **1** с 2-ацетил- (**2**) и 2-метоксикарбонил-1,4-бензохиноном **3** протекает стерео- и региоспецифично за 7 дней с образованием нетипичных продуктов реакции **4**, **5** в которых заместитель находится в положении C<sup>4a</sup> (схема 7) [26].

На примере диенового синтеза левопимаровой кислоты **1** и 2-метокси-*n*-бензохинона **6** показано, что добавление в реакцию каталитических количеств ионной жидкости (Bmim·BF<sub>4</sub>) значительно ускоряет скорость реакции (с 7 дней до 1 ч) и увеличивает региоселективность циклоприсоединения до соотношения региоизомеров **7a**:**7b**=95:5±2%. Без добавления ионной жидкости реакция протекает в среде хлористый метилгексан с образованием смеси региоизомеров **7a**:**7b**=7:1 с преобладанием 3-метоксихинопимаровой кислоты **7a** (схема 8) [27].

Широко известные аминокислотосодержащие производные адамантана лекарственные препараты мексантин (NMDA-антагонист, используемый в терапии болезни Альцгеймера) и амантадин (противовирусный и, одновременно, антипаркинсонический дофаминэргический препарат) стимулировали интерес к каркасным соединениям типа «птичья клетка» – производным пентацикло[5.4.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,10</sup>.0<sup>5,9</sup>]ундекана и пентацикло[6.4.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>3,11</sup>.0<sup>6,10</sup>]додекана. Соединения этого типа легко доступны и поэтому перспективны для получения на их основе потенциальных биологически активных веществ различной топологии. Хинопимаровые кислоты, благодаря сближенности двойных связей в кольцах Д и Е, при воздействии ультрафиолетового или видимого света преобразуются в каркасные производные (так называемые «птичьи клетки») – структурные аналоги адамантана. Следует отметить, что фотолиз хинопимаровых кислот в зависимости от применяемого растворителя позволяет получить различные продукты циклизации (схема 9) [27]. Так, фотолиз кислоты **7a** в этилацетате или метаноле дает каркасный γ-дикетон **8** с количественным выходом. Облучение в бензоле приводит к образованию смеси γ-дикетона **8** и окса-«птичьей клетки» **9** в соотношении **8**:**9** = 3:1 с количественным выходом. Окса-«птичью клетку» **9** можно получить в индивидуальном виде при упаривании раствора дикетокаркаса **8** в этилацетате.

Схема 7

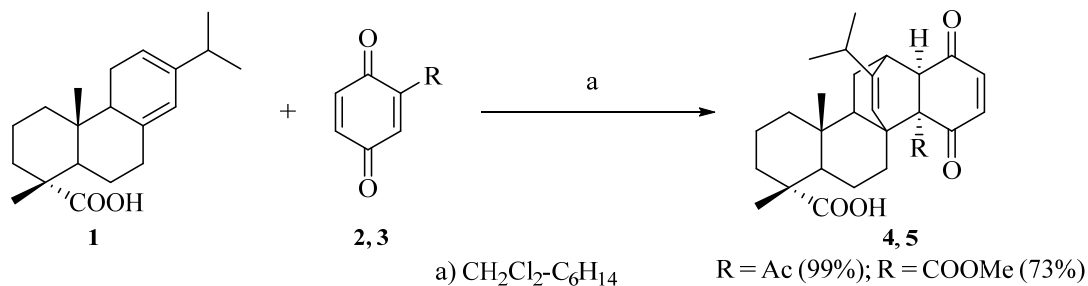


Схема 8

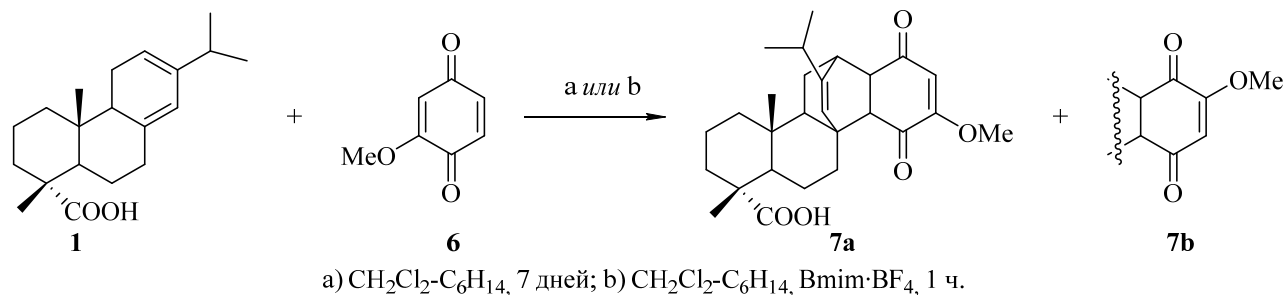


Схема 9

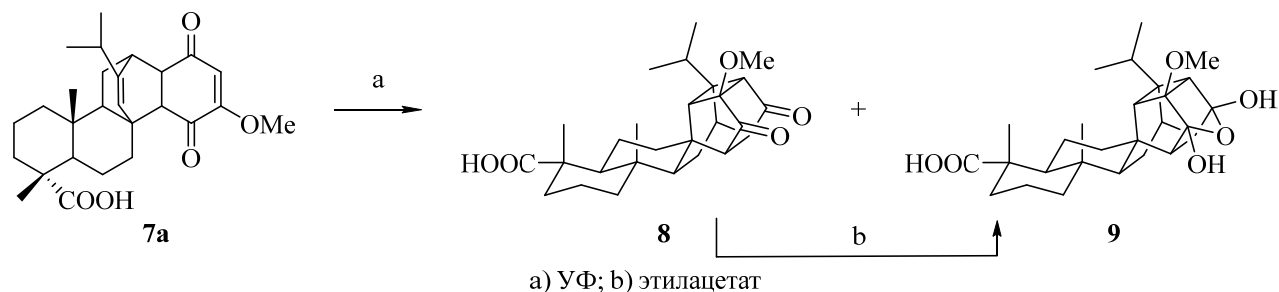
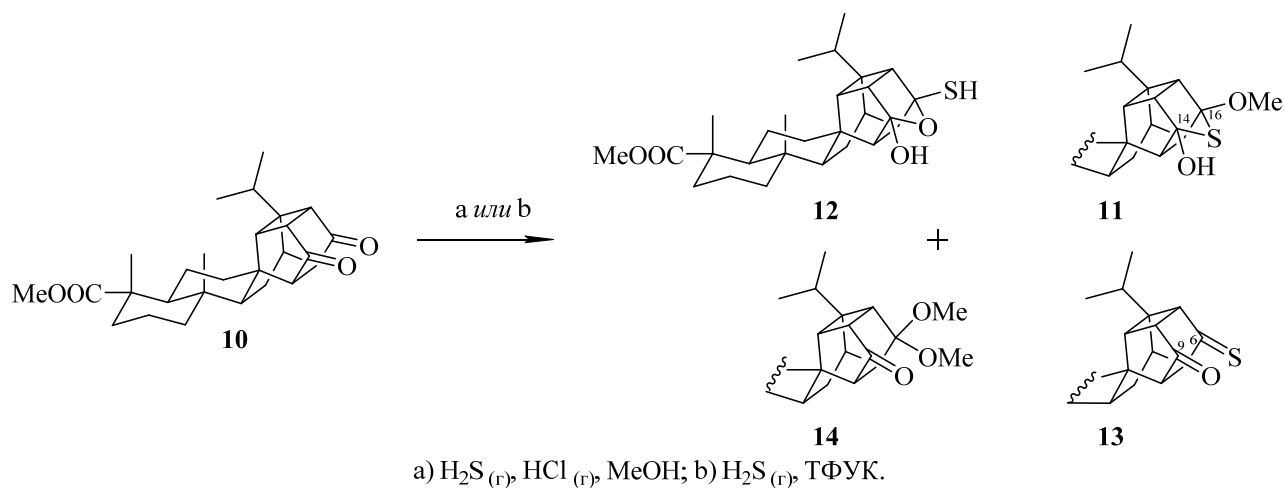


Схема 10



Общеизвестно, что наличие в молекулах органических соединений атома серы обуславливает не только их высокую физиологическую активность, но и приводит к снижению их токсичности. Существует несколько мето-

дов получения серосодержащих каркасных производных хинопимаровой кислоты. Так, при пропускании газообразных  $\text{H}_2\text{S}$  и  $\text{HCl}$  в растворе дикетокаркасного производного хинопимаровой кислоты **10** показана возмож-

ность получения 15-*тиа*-**11**, 16-сульфанилзамещенных-15-*окса*-«птичьих клеток» **12** и каркасного 6-тиокетона **13** (схема 10) [28]. Соединения **12** и **11** оказались не стабильными, а в продуктах реакции преобладал диметокси-продукт **14**. 16-Сульфанил-15-*окса*-«птичью клетку» **12** также получали с выходом 79% при пропускании газообразного  $\text{H}_2\text{S}$  через раствор каркасного  $\gamma$ -дикетона **10** в трифторуксусной кислоте (ТФУК) в течение 2 ч (схема 10) [28].

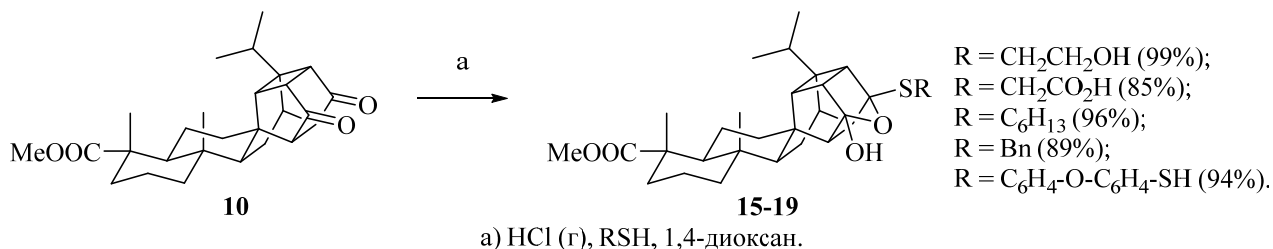
Для получения 16-сульфанилзамещенных-15-*окса*-«птичьих клеток» предложен другой вариант этой реакции: пропускание газообразного  $\text{HCl}$  через смесь каркасного  $\gamma$ -дикетона **10** и 3-х эквивалентов меркаптана в растворе безводного диоксана (схема 11) [28]. В качестве меркаптанов использовались: меркаптоэтанол, тиогликолевая кислота, гексилмеркаптан, бензилмеркаптан и 4-(4-сульфанилфенокси)фенилгидросульфид. Во всех случаях с высоким выходом (84–99%) образуются серосодержащие *окса*-«птичьи клетки» **15–19**.

Обнаружение среди серосодержащих каркасных производных хинопимаровой кислоты веществ с антигипоксической активностью [29] и плохая экологичность метода получения тии-

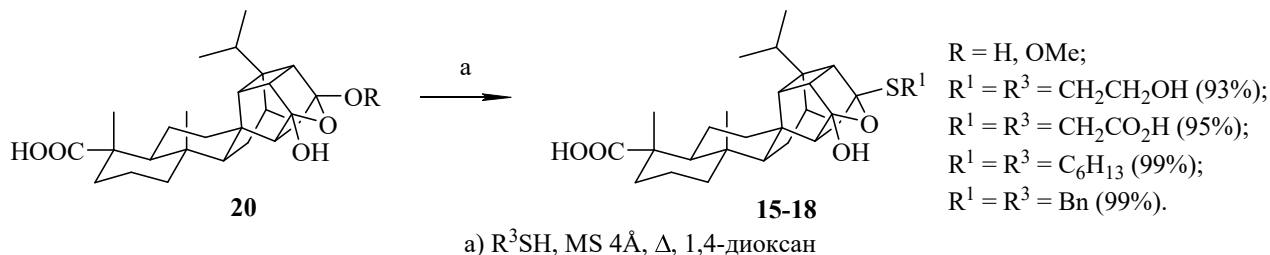
ацеталей, связанная с использованием газообразного  $\text{HCl}$ , стимулировала к поиску нового метода для синтеза этих соединений: введение атомов серы в каркасные производные хинопимаровой кислоты осуществляли кипячением 15-*окса*-«птичьих клеток» **20**, меркаптана и молекулярных сит  $4 \text{ \AA}$  в диоксане (схема 12) [30]. В качестве меркаптанов использовались: меркаптоэтанол, тиогликолевая кислота, гексилмеркаптан, бензилмеркаптан. Во всех случаях с высоким выходом (93–99%) образуются серосодержащие *окса*-«птичьи клетки» **15–18**.

Попытки окисления 16-сульфанилзамещенных-15-*окса*-«птичьих клеток» в сульфоксиды или сульфоны с использованием ряда окисляющих агентов (гидропероксида *трет*-бутила (ГПТБ) в присутствии  $\text{MoCl}_5$  при кипячении в бензоле, 36%-ной  $\text{H}_2\text{O}_2$  в ацетоне при комнатной температуре или перкарбонатом натрия в трифторуксусной кислоте при  $0^\circ\text{C}$ ) неожиданно региоспецифично привели к образованию продуктов реакции Байера-Виллигера **20a,b** (схема 13) [31]. Все три метода приводят в конечном итоге к смеси кетолактонов **20a,b**, в которой преобладает изомер **20a**.

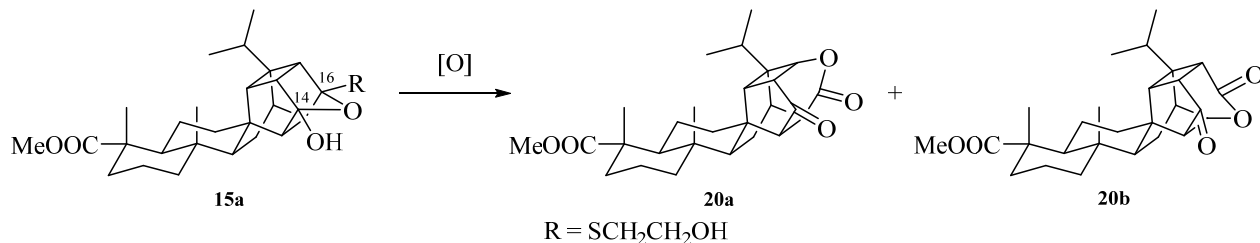
С х е м а 11



С х е м а 12

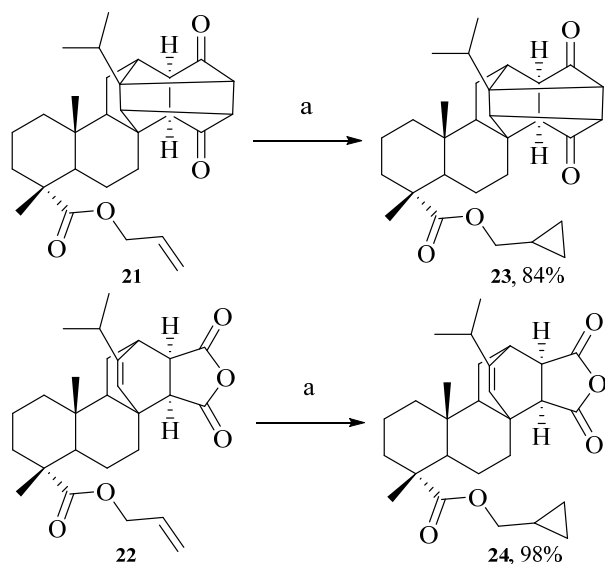


С х е м а 13



Соединения, содержащие циклопропановый фрагмент, часто встречаются в природе и находят применение в синтезе разнообразных физиологически активных соединений (например, данопревир и фалдапревир проявляют активность против вируса гепатита С). Производные левопимаровой кислоты – МПК, ХПК и ее каркасные производные являются удобными хиральными матрицами для синтеза разнообразных биологически активных соединений [32–35]. На основе аллильных эфиров МПК **22** и дикетокаркасного производного ХПК **21** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при температуре  $-10^\circ\text{C}$  в присутствии каталитических количеств  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  в соотношении субстрат-дiazометан-катализатор 1:3:0.02 с высокими выходами синтезированы циклопропилметильные производные **23**, **24** с высокими выходами (схема 14) [36].

Схема 14

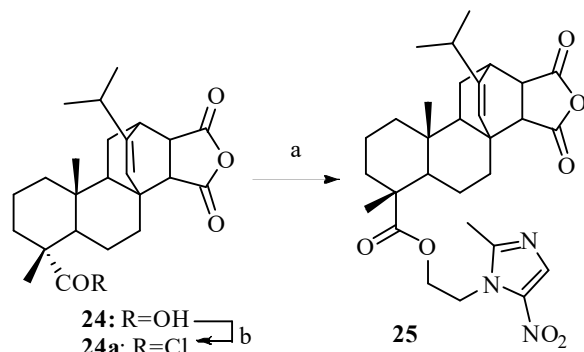


a)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{acac})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-10^\circ\text{C}$

**Синтетические трансформации малеопимаровой кислоты.** Несмотря на то, что малеопимаровая кислота является тоннажным продуктом и широко используется в синтезе полимерных материалов, она мало исследована в плане поиска биологически активных соединений. Конъюгирование биологически активных соединений часто используется в медицинской химии и может привести как к увеличению уже имеющейся биоактивности конъюгатов, так и к появлению новых ее видов. Так, конъюгация МПК с противомикробным препаратом – метронидазолом проходит в две стадии: на первой стадии взаимодействием МПК **24** с  $\text{SOCl}_2$  синтезирован хлорангидрид, реакцией которого с

метронидазолом при кипячении в  $\text{CHCl}_3$  получен конъюгат **25** с выходом 85% (схема 15) [37].

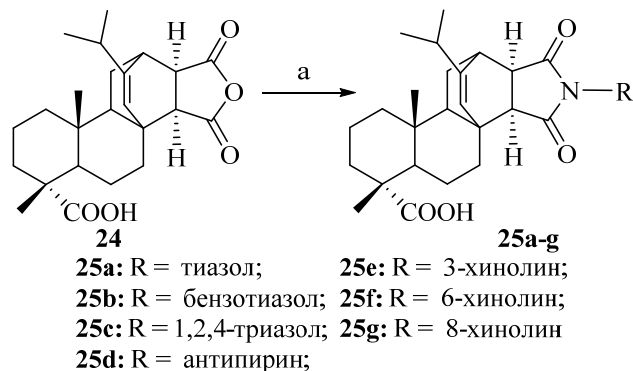
Схема 15



a)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ ; b) метронидазол,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\Delta$ .

Синтетические трансформации МПК возможны по двум фармакоформным фрагментам: через ангидридную часть молекулы с выходом на малеопимаримиды или через карбоксильную группу с выходом на карбоксамиды МПК. Учитывая этот факт, введение фармакоформных гетероциклов (тиазола, бензотиазола, триазола, антипирина, хинолина) проведено реакцией МПК с аминами производными этих гетероциклов по двум направлениям – в ангидридную и карбоксильную части молекулы (схемы 16, 17). Конъюгацию вышеперечисленных гетероциклов по ангидридной части молекулы МПК **24** проводили азеотропной отгонкой воды при кипячении с соответствующими 2-аминопроизводными в толуоле [38–40]. В результате реакции получены малеопимаримиды **25a–g** с высокими выходами (схема 16).

Схема 16



a)  $\text{RNH}_2$ , Толуол,  $\Delta$ .

Для получения карбоксамидов МПК использован «хлорангидридный» метод: хлорангидрид МПК **24a** вводили в реакцию с аминами производными тиазола, бензотиазола, триазола,

антипирина, хинолина при комнатной температуре в растворе безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (схема 17). Реакция со всеми вышеперечисленными аминопроизводными, кроме 2-аминотиазола, с высокими выходами приводит к соответствующим карбоксидам МПК **26a–g** [38–40]. Для 2-аминотиазола в этих условиях наряду с образованием карбоксида **26a** наблюдается продукт **27**, содержащий два тиазольных цикла – в карбоксильной и ангидридной частях молекулы. При замене растворителя на хлороформ и понижении температуры реакции до 0–5°C удалось получить карбоксамид **26a** с выходом 73%.

Другим способом введения фармакофорных гетероциклических фрагментов в молекулу МПК являются синтетические трансформации на основе различных функциональных групп. Так, исходя из аллильных производных МПК в условиях генерации нитрилоксида из оксима бензальдегидов окислением гипохлоритом натрия в отсутствие или при ультразвуковой активации двухфазной системы впервые синтезированы (4,5-дигидро-5-изоксазол)метилпроизводные малеопимаровой кислоты [41] с выходами 77–99%. Реакция протекает региоспецифично как в случае образования малеопимаримидов **28a–c**, так и в случае сложнэфирных и карбоксамидных производных МПК **29a–f** (схема 18).

В качестве легкодоступной группы, позволяющей получать разнообразные производные с потенциальной биологической активностью, может выступать ацилизотиоцианатная группа, легко синтезируемая из хлорангидрида **24a** и  $\text{KSCN}$ . Так, замещенные мочевины и тиомочевины с фрагментами МПК **32a–j** синтезированы двумя методами (схема 19) [42]: 1) реакцией хлорангидрида **24a** с замещенными мочевинами **30a–c** (аллил-, фенил-, бензил-) для соединений **32a–c** или тиомочевинами (аллил-, фенил-) для соединений **30d,e** в среде кипящего растворите-

ля; 2) взаимодействием ацилизотиоцианата **24b** с различными замещенными аминами **31f–j** (*para*-бромфениламин, бензиламин, циклогексиламин, 2-аминотиазол и 2-аминобензотиазол).

Учитывая, что ацилизотиоцианатная группа широко используется в синтезе ряда важных фармакофорных гетероциклов (триазолов, тиазолов, тиадиазолов и т.д.) реакция ацилизотиоцианата МПК с ацетгидразином, замещенными фенилгидразинами (3-карбоксифенил-, 2,4-динитрофенил-) и гидразидами ряда ароматических кислот (бензойной, 4-гидроксид- и 4-метоксибензойной, никотиновой и изоникотиновой) была использована для получения 6-триазолсодержащих производных МПК. Поскольку в молекуле малеопимаровой кислоты имеется ангидридный фрагмент, способный вступать в реакцию с гидразидами, были использованы синтезированные ранее 2-аллил- **33a** и 2-бензилмалеопимаримид **33b**, легко получаемые по реакции МПК с аллил- и бензиламином и хорошо показавшие себя в качестве перспективных антимикробных агентов. Взаимодействие малеопимаримидов **33a** и **33b** с ацетгидразином, фенилгидразидами и ацилгидразидами перечисленных выше кислот проводилось в три стадии: сначала реакцией с оксалил хлоридом в хлороформе с количественным выходом получили хлорангидриды, которые сразу без очистки вводили в реакцию с роданидом калия в среде ацетона и, далее *in situ* вводили в реакцию изотиоцианаты **34a** и **34b** с различными гидразидами (гидразидами) при кипячении в диоксане (схема 20) [43]. Выяснилось, что вследствие стерических факторов реакция с объемными фенилгидразидами не приводит к триазолам, а также, как и в реакциях с гидразидами ароматических кислот дает линейные гидразинотиоиловые производные **35a–h**, **36a–h**.

Схема 17

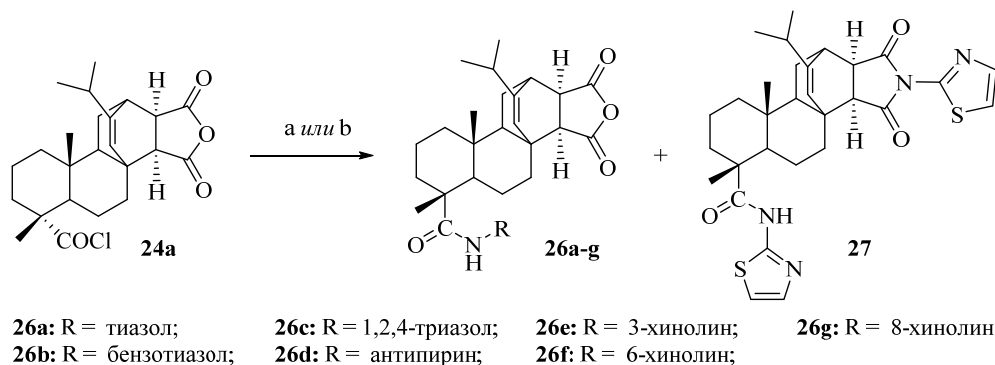


Схема 18

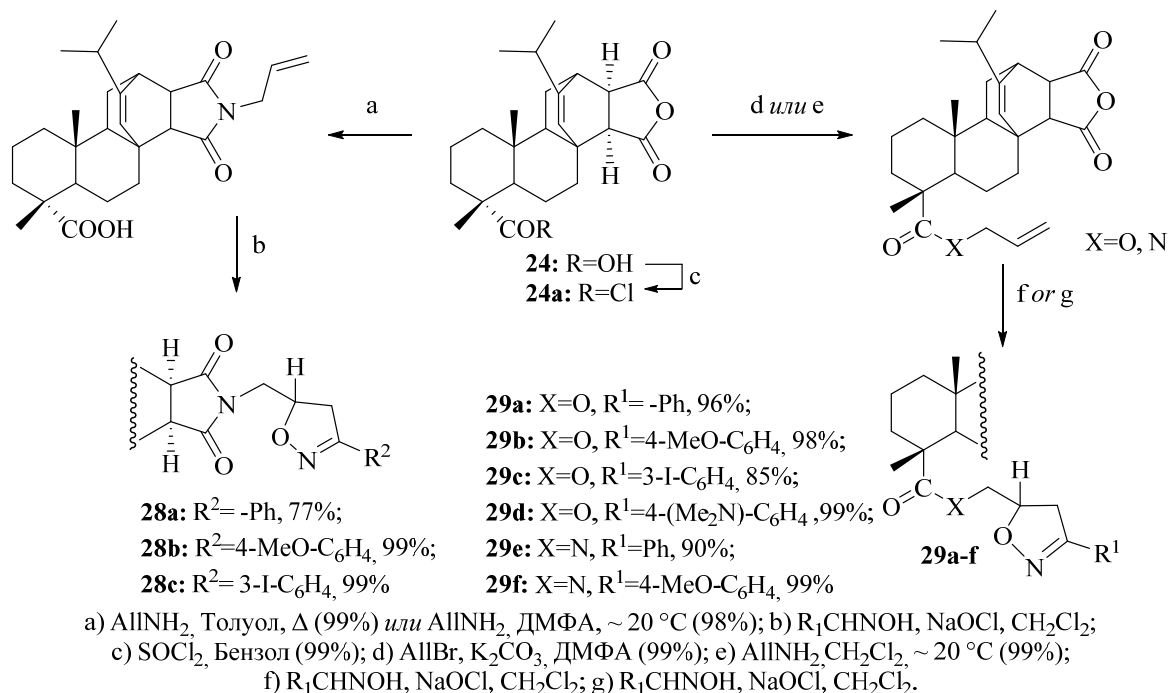


Схема 19

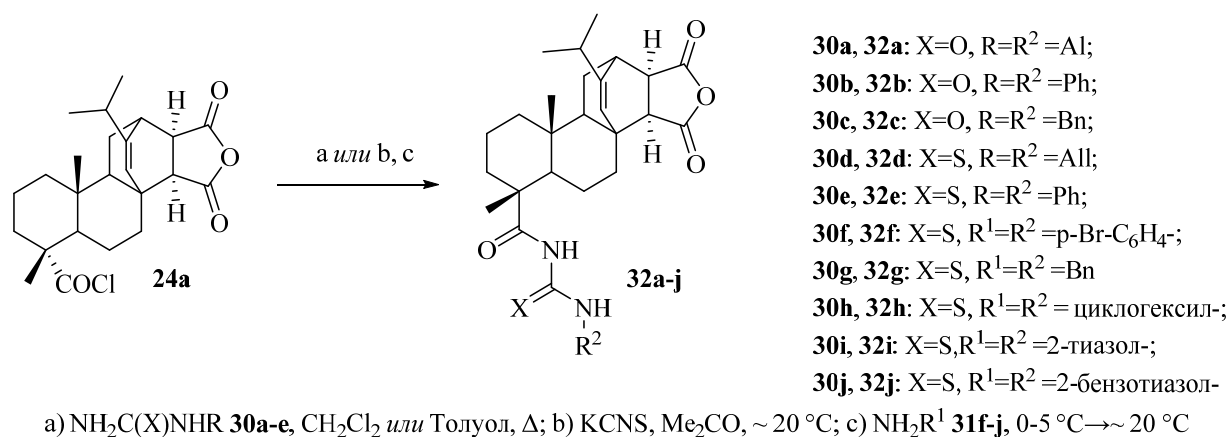
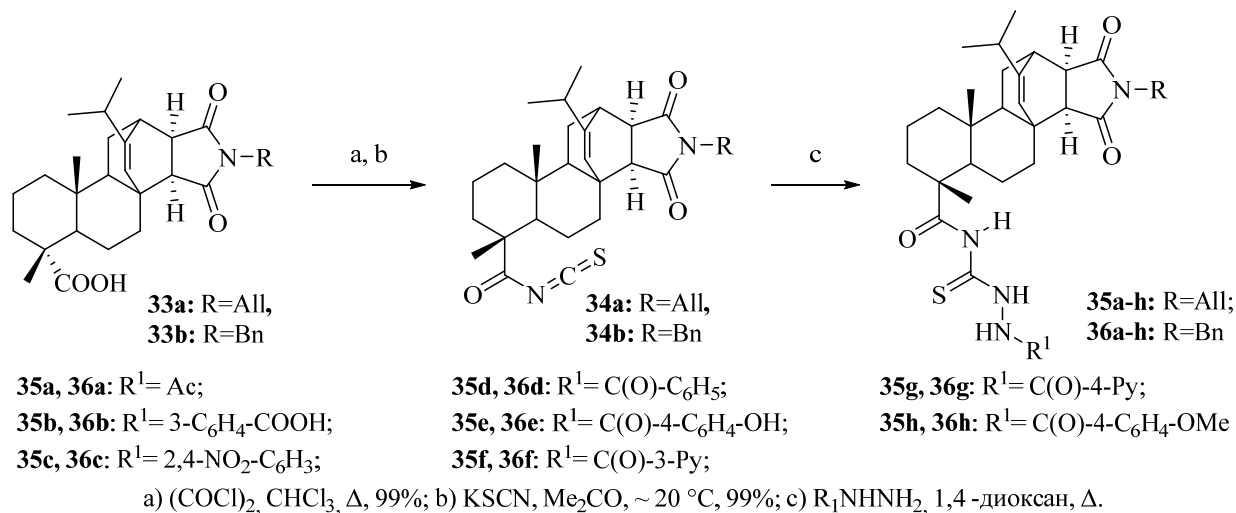


Схема 20



Эту проблему удалось обойти введением в реакцию с ацилизотиоцианатами **33a,b** менее объемных этил-, бензилгидразинов или этилового эфира гидразинуксусной кислоты (схема 21). Реакция с этил-, бензилгидразином или этиловым эфиром гидразинуксусной кислоты, в отличие от замещенных фенилгидразинов приводит к 6-(5-тиоксо-2,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол)содержащим производным малеопимаримидов **37a–c**, **38a–c** с выходами 92–99% [44].

Другим известным фармакофорным гетероциклом, который легко образуется при термическом катализе кислотами гидразинотиоидовых производных, является 1,3,4-тиадиазол. Циклизацию малеопимаримидов **35a,f,h** и **36a,e,g** проводили при кипячении в среде этанола в присутствии каталитических количеств концентрированной  $H_2SO_4$ . Реакция приводит к 1,3,4-тиадиазолам **39a–c**, **40a–c** с высокими выходами (схема 22) [45].

Схема 21

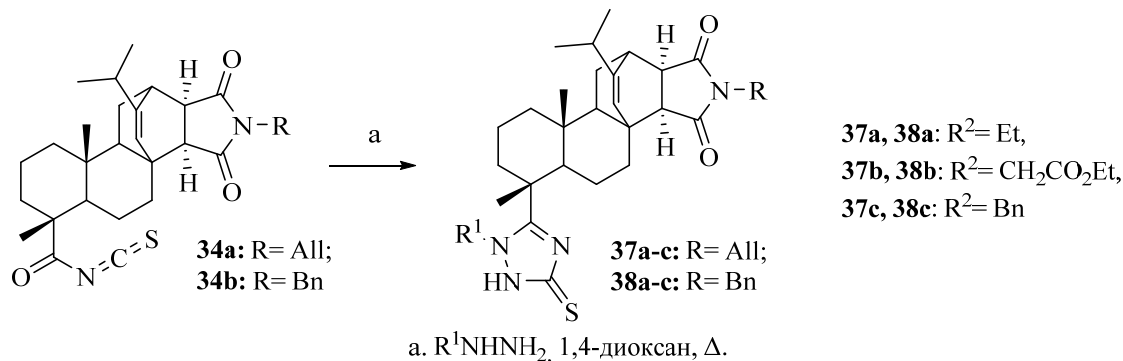
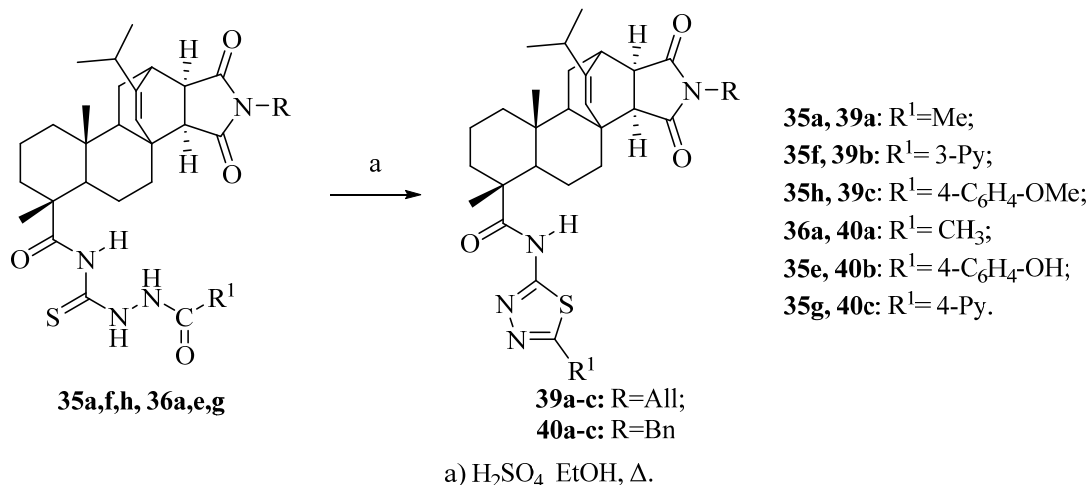


Схема 22



Таким образом, показаны пути синтеза ряда производных левопимаровой кислоты – хинопимаровых кислот, в том числе полициклических каркасных соединений типа «птичья клетка». Проведены синтетические трансформации каркасных производных хинопимаровой кислоты, направленные как на периферический дизайн с участием серы, так и с трансформацией скелета каркасной части молекулы. Разработаны пути введения фармакофорных гетероциклических фрагментов в молекулу малеопимаровой кислоты. Среди соединений данного ряда найдены вещества, показывающие антимикроб-

ную [35] противовирусную [32, 43] антигипоксическую [29], гепатопротекторную и желчегонную активность [33].

#### Синтетические трансформации тритерпеноидов

Исследования в области химии тритерпеноидов с доказанной биологической активностью приобретают все большую значимость с каждым годом. Благодаря широкому спектру полезных фармакологических свойств и практически неограниченным запасам тритерпеновые молекулы стали объектом внимания ученых по всему миру. Несмотря на то, что в литературе



представлено значительное количество работ по направленной функционализации, дальнейший поиск новых потенциальных терапевтических агентов на основе тритерпеноидов не теряет своей актуальности и остается важным и перспективным направлением научных исследований.

Одним из наиболее доступных и перспективных классов вторичных метаболитов являются пентациклические тритерпеноиды, обладающие структурным разнообразием, широким спектром стартовой биологической активности и как правило, низкой токсичностью. Интенсивное изучение биологической активности растительных пентациклических тритерпеноидов, в частности олеанановых и лупановых тритерпеноидов, и их синтетических аналогов, проводимое в мире, доказали перспективность их использования для разработки лекарственных препаратов, активных в отношении актуальных вирусных и бактериальных инфекций, диабета, онкологических, сердечно-сосудистых и других опасных заболеваний человека. Поиск соединений с необходимыми фармакологическими характеристиками, предполагает создание библиотек синтетически модифицированных природных соединений и стимулирует применение новых методов и реагентов для направленного введения в соединение-лидер функциональных групп и структурных фрагментов других биологически активных веществ [46].

#### **Синтез и противовирусная активность новых производных тритерпеновых кислот солодкового корня**

Одно из лидирующих положений в разработке новых социально значимых лекарственных препаратов занимают растительные тритерпеноиды, обладающие разнообразным спектром биологической активности [46–48]. Глицирризиновая кислота (ГК) **1** и ее агликон – 18β-глицирретовая кислота (ГЛК) **2** (рис. 1) – основные компоненты корней солодки голой и уральской (*Glycyrrhiza glabra* L., *Gl. uralensis* Fisher) – относятся к группе лидирующих тритерпеновых веществ, перспективных в качестве основы для получения новых биологически активных веществ широкого спектра действия [46, 49–52]. ГК является перспективным скаффолдом для создания новых противовирусных и иммуномодулирующих агентов [53, 54]. Китайские ученые недавно обосновали возможность применения ГК и ее моноаммонийной соли в качестве терапевтических агентов для лечения COVID-19 [55]. Поэтому ГК и ее агликон – 18β-ГЛК были выбраны нами в качестве базовых природных со-

единений для химических модификаций с целью получения новых перспективных соединений-хитов, которые могут найти применение в медицине в качестве противовирусных агентов.

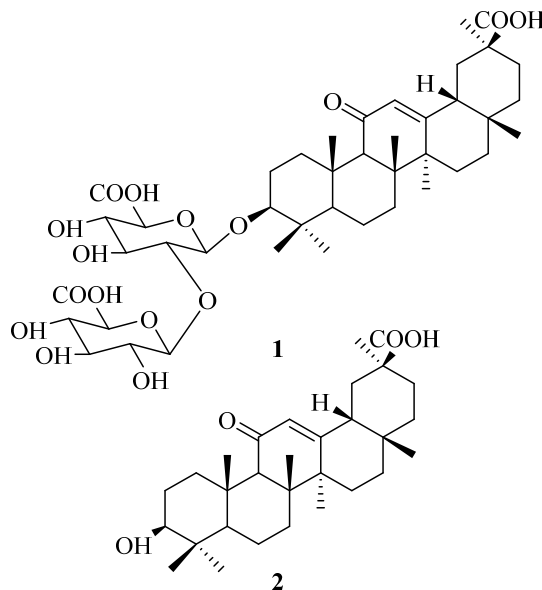


Рис. 1. Глицирризиновая (**1**) и 18β-глицирретовая (**2**) кислоты

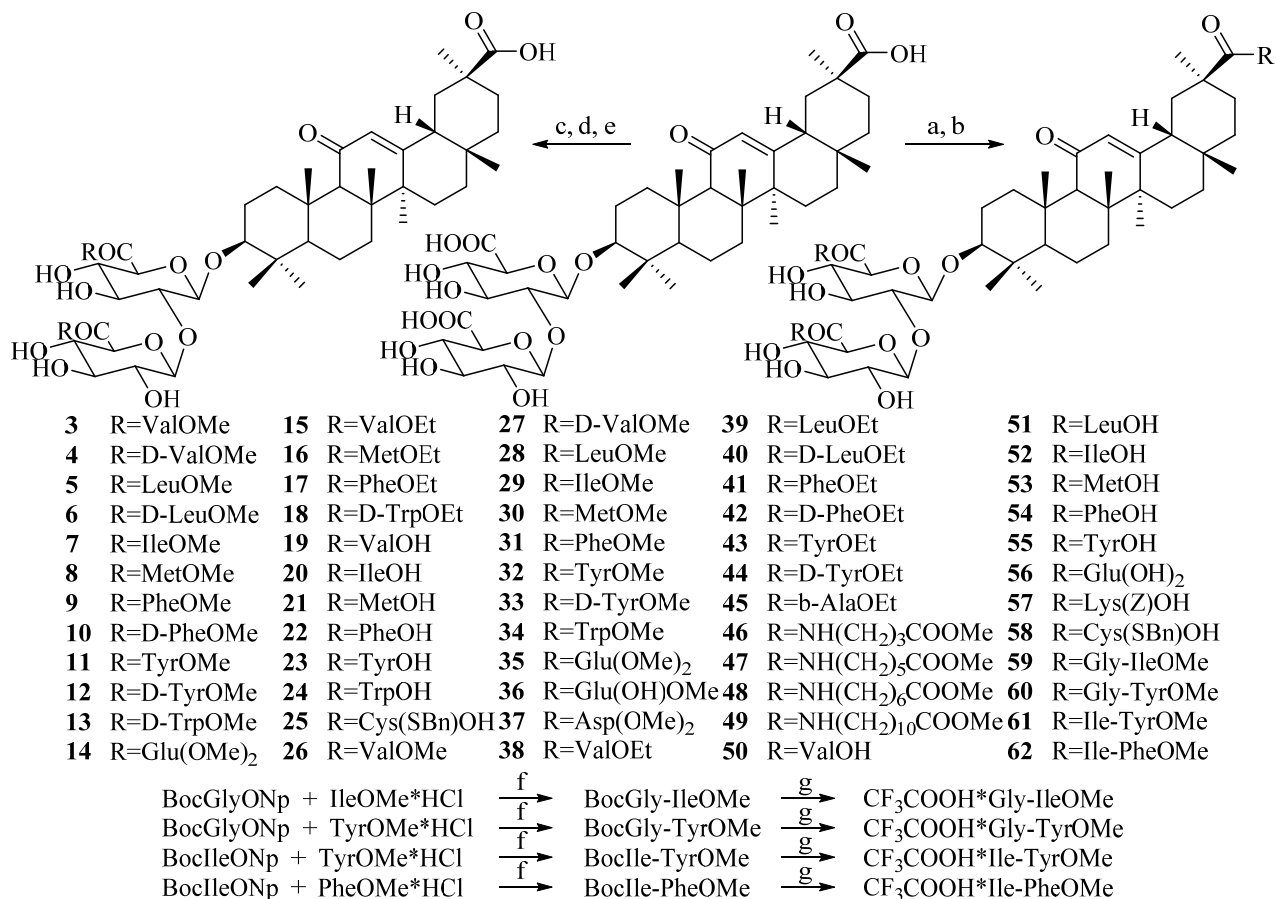
Синтез и противовирусная активность аминокислотных конъюгатов глицирризиновой кислоты. Современный рынок фармацевтической продукции располагает ограниченной группой противовирусных препаратов, как правило, обладающих побочными действиями и вызывающих лекарственную резистентность [56]. С целью разработки новых противовирусных агентов нами синтезирована библиотека аминокислотных и дипептидных конъюгатов ГК, содержащих по три или два остатка метиловых/этиловых эфиров L- и D-аминокислот, дипептидов и свободных аминокислот **3–62** (схема 23). Конъюгаты ГК с тремя остатками метиловых/этиловых эфиров аминокислот **3–18** были синтезированы с помощью N-оксибензотриазола (HOBT)/N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC) [57–59] или HOBT-1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) [60]. Конъюгаты ГК **19–25**, содержащие по три остатка свободных аминокислот, были синтезированы с помощью HOBT-DCC или N-оксифталимида (HOPt)-DCC с использованием гидрохлоридов *tert*-бутиловых эфиров аминокислот с последующим удалением *tert*-бутиловых защитных групп CF<sub>3</sub>COOH [57, 61, 62]. Конъюгаты ГК с ароматическими аминокислотами **23–24** были

получены также с использованием аминокислот в виде натриевых солей в растворе 1Н NaOH-DMF [63]. Селективный синтез конъюгатов ГК **26–49** (схема 23), содержащих остатки эфиров аминокислот в углеводной части гликозида, включая длинноцепочечные аминокислоты, провели с помощью N-оксисукцинимид (HOSu)-DCC [59, 64–68], HOSu-EDC [69] или EDC [64, 70]. Конъюгаты ГК **50–58** со свободными аминокислотами синтезировали с использованием *трет*-бутиловых эфиров аминокислот с последующим снятием *трет*-бутильных групп CF<sub>3</sub>COOH [62, 64, 71]. Конъюгаты ГК **50–52** и **54** были получены также по упрощенной процедуре с использованием аминокислот в виде Na-солей [64]. Дипептидные конъюгаты ГК **59–62** получены путем конденсации ГК с метиловыми эфирами дипептидов с помощью реагента Вудворда К (RWK) (схема 23). Синтез дипептидов проводили методом активированных эфиров с использованием Вос-защищенных 4-нитрофениловых (Np) эфиров аминокислот с последующим уда-

лением Вос-защиты CF<sub>3</sub>COOH [59, 66]. Все конъюгаты получены с чистотой более 95%, по данным ВЭЖХ, структуры соединений подтверждены ИК-и ЯМР-спектрами высокого разрешения (500 МГц).

*Производные ГК как ингибиторы патогенных флавивирусов Денге и Зика.* Вирус Денге (DENV) является наиболее географически распространенным флавивирусом, переносимым комарами *Aedes sps.* (ежегодно регистрируется 50–100 млн заболеваний и 3 миллиарда человек подвержены риску заражения) [72]. Новой вирусной угрозой для человечества является флавивирус Зика (ZIKV), о котором Всемирная организация здравоохранения объявила в 2016 г., и в настоящее время случаи заражения ZIKV зарегистрированы в 84 странах [72]. Инфицирование ZIKV особенно опасно для беременных женщин, так как приводит к микроцефалии плода [73]. Против данных вирусных инфекций нет лекарственных средств специфической терапии [74].

Схема 23



a) HOBt/DCC, RNH<sub>2</sub>•HCl, Et<sub>3</sub>N; b) HOPt/DCC, RNH<sub>2</sub>•HCl, Et<sub>3</sub>N; c) HOSu/DCC, 0–5°C, RNH<sub>2</sub>•HCl, NMM, Et<sub>3</sub>N; d) EDC, RNH<sub>2</sub>•HCl, Et<sub>3</sub>N; e) RWK; f) ДМФА, Et<sub>3</sub>N, 45°C; g) CF<sub>3</sub>COOH

С целью поиска новых ингибиторов патогенных флавивирусов впервые проведены исследования противовирусной активности серии полученных производных ГК в качестве ингибиторов вирусов Денге-2 (DENV2) и Зика (ZIKV) *in vitro* в Китайском медицинском университете (Тайвань). Установлено, что введение аминокислотных остатков в молекулу ГК существенно влияет на ее противовирусную активность, а наличие свободной COOH группы в тритерпеновой части имеет важное значение для потенцирования противовирусного действия производных [57, 64, 65]. Среди конъюгатов ГК со свободной 30-COOH группой агликона обнаружены соединения-хиты – конъюгаты ГК с D-ValOMe **27**, TyrOMe **32** и PheOEt **41**, с высокой эффективностью ( $IC_{50} < 1$  мкМ) ингибирующие сс [64, 75]. Соединением-лидером по ингибированию DENV2 оказался конъюгат ГК с PheOEt **41**, индекс селективности ( $SI=552$ ) которого был выше, чем у ГК в 45 раз. Эксперименты с использованием химерных инфекционных частиц C-prM-E (SRIP DENV2) показали, что соединения-хиты **27**, **32** и **41** ингибируют стадию связывания протеина E DENV2 с клетками, что было подтверждено также данными молекулярного докинга [64]. Комплексный *in silico*-анализ трехмерных взаимодействий между протеазой NS2B-NS3 DENV2 серии конъюгатов ГК [59] выявил пять соединений-хитов, являющихся конъюгатами ГК **35**, **40**, **45**, **48** и **49**, которые показали специфические взаимодействия с аминокислотными остатками свя-

зующего кармана протеазы His51, Asp75, Ser135 и Gly153 и схожие режимы связывания (рис. 2). Уникальные паттерны связывания продемонстрировал конъюгат ГК с Glu(OMe)<sub>2</sub> **35**, образуя водородные связи с His51, Asp75, Tyr150 и Gly153, а также  $\pi$ -стэкинг и солевые мостики с His51. *In silico* активные конъюгаты ГК **35**, **45** и **48** с высокой эффективностью ингибировали протеолитическую активность NS2B-NS3 DENV2 ( $IC_{50} < 1$  мкМ), снижали уровень CPE, инфекционность и выход вируса DENV-2 в культуре клеток Vero E6. Наиболее мощным ингибитором протеазы NS2B-NS3 и ингибитором DENV-2 *in vitro* оказался конъюгат ГК с Glu(OMe)<sub>2</sub> **35** ( $IC_{50}$  0.0134 мкМ), который является лидерным соединением ( $SI > 2000$ ) и рекомендован для дальнейших исследований его противовирусной активности на других флавивирусах [59].

В результате *in vitro* скрининга аминокислотных конъюгатов ГК в отношении ZIKV, выявлены два соединения-хита – конъюгаты ГК с TyrOMe **32** и Asp(OMe)<sub>2</sub> **37** ( $IC_{50} < 1$  мкМ), ингибирующие CPE и инфекционность ZIKV независимо от типа клеток как на стадии проникновения, так и пост-проникновения вируса [65]. Лидерные производные ГК не имеют зарубежных аналогов и перспективны в качестве кандидатов для доклинических исследований противовирусной активности и разработки на их основе инновационных лекарственных средств специфической терапии флавивирусных инфекций.

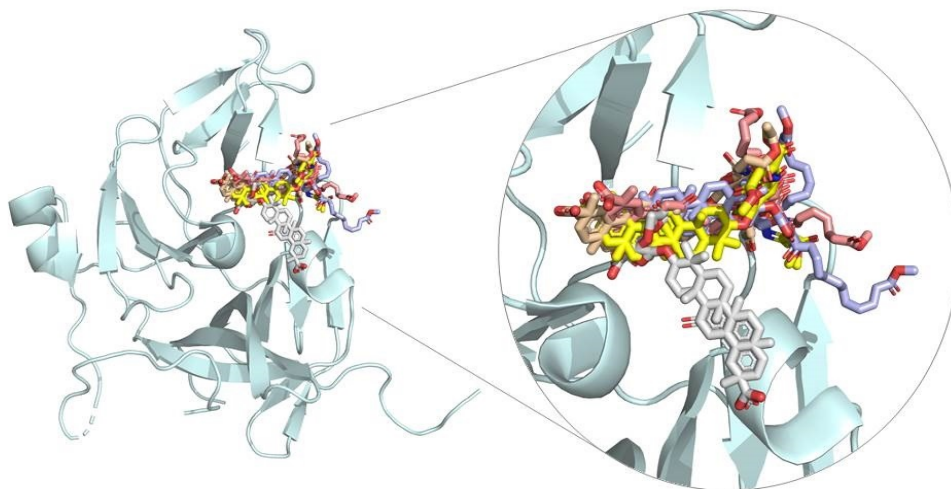


Рис. 2. Молекулярная стыковка конъюгатов ГК с диметилловым эфиром L-глутаминовой кислоты **36**, с этиловым эфиром D-лейцина **40**, этиловым эфиром  $\beta$ -аланина **45**, метиловым эфиром аминоксантиновой кислоты **48** и метиловым эфиром аминоксантиновой кислоты **49** в активный сайт протеазы NS3DENV-2 [59]

*Производные ГК как ингибиторы SARS-CoV-2 и его вариантов.* Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, показала отсутствие эффективных противовирусных препаратов для контроля и лечения этой социально-опасной вирусной инфекции [76]. Наиболее популярной мишенью для поиска новых ингибиторов SARS-CoV-2 и его вариантов является основная протеаза Mpro (3CLpro), необходимая для репликации вируса [77]. С целью поиска новых ингибиторов SARS-CoV-2 и его мутантных вариантов проведен скрининг противовирусной активности аминокислотных конъюгатов ГК в отношении внутриклеточного Mpro [66]. В результате выявлено 4 мощных ингибитора протеолиза Mpro, а именно, конъюгаты ГК с MetOMe **30**, D-TyrOMe **33**, Glu(OH)-OMe **36** и Met **53**, активные в отношении Mpro SARS-CoV-2 дикого типа, его варианта Омикрон и резистентных к противовирусному препарату нирмарелвиру (nirmatrelvir) мутантных вариантов (Mpro\_P132H, Mpro\_E166V, Mpro\_P168A, Mpro\_Q189I). Соединения-хиты ингибировали протеолиз Mpro со значениями  $IC_{50}$  0.05–0.92 мкМ, превосходя нирмарелвир ( $IC_{50}$  = 11.73 мкМ), а также эффективно подавляли *in vitro* инфекционность однораундовых инфекционных частиц (SRIP) SARS-CoV-2 и его вариантов с Mpro\_E166V и Mpro\_Q189I ( $EC_{50}$  0.02–0.53 мкМ), оказывая одновременно защитное действие на клетки против CPE вируса и ингибируя репликацию вируса на модели клеточной инфекции со значениями  $EC_{50}$  <1 мкМ [66]. Таким образом, поиск новых ингибиторов Mpro SARS-CoV-2 среди производных ГК является перспективным путем для открытия новых соединений-лидеров, которые могут стать основой для разработки противовирусных препаратов специфической терапии коронавирусных инфекций, вызванных различными штаммами SARS-CoV-2 и его мутантных вариантов.

*Производные ГК как ингибиторы вируса гриппа и других вирусов.* В результате исследования противовирусной активности ряда производных ГК в качестве ингибиторов пандемического вируса гриппа A/H1N1/pdm09 обнаружена высокая ингибирующая активность для синтезированного ранее амида ГК с 5-аминоурацилом **63** (рис. 3) ( $EC_{50}$  0.2 мкг/мл, SI 1500) [78] и конъюгатов ГК с PheOMe **31** и TyrOMe **32**, которые превосходили по индексу селективности ГК и римантадин [79]. Конъюгат ГК с D-TrpOEt **18** обнаружил активность против вирусов гриппа

A/H1N1pdm09, A/H3N2, A/H5N1 и В [58], а соединения **49** и **58** – против вируса гриппа A/H1N1 [68, 79]. Конъюгат ГК с Tyr **23** показал выраженную ингибирующую активность в отношении респираторно-синтиального вируса и вируса герпеса простого [63], а конъюгат ГК с SBn-Cys **25** ингибировал вирус-специфический протеин р24 ВИЧ-1 и был в 50–55 раз менее токсичным для клеток, чем азидотимидин [62]. Аналог ГК с модифицированным агликоном **64** (рис. 3), полученный восстановлением ГК  $NaBH_4$ , ингибировал накопление вирус-специфического протеина р24 и RNA-зависимую DNA-полимеразную активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 ( $IC_{50}$  3.1 мкг/мл) [80].

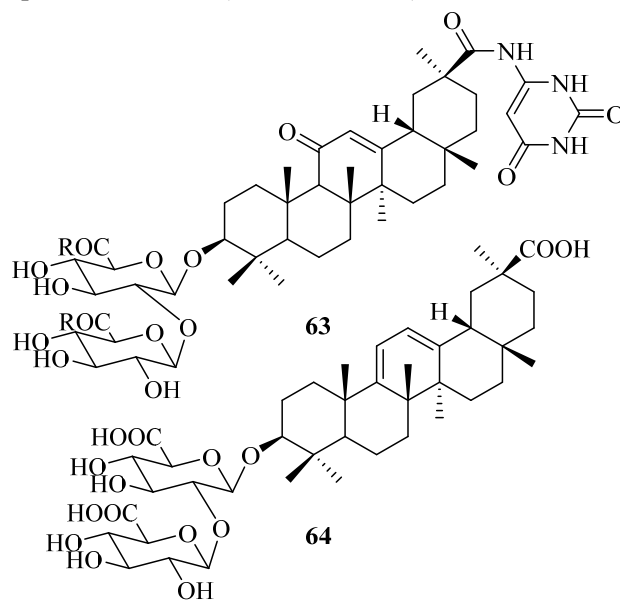


Рис. 3. Структуры соединений **63** и **64**

*Синтез новых производных глицирретовой кислоты и родственных тритерпеноидов солодки.* Пентациклический тритерпеноид 18 $\beta$ -ГЛК **2** – агликон ГК обладает широким спектром биологической активности и относится к числу лидирующих природных соединений, используемых в качестве скаффолда для разработки новых противоопухолевых, противовоспалительных, противоязвенных, противовирусных, противомикробных и других агентов [48, 50–52]. Большинство химических модификаций ГЛК направлены на трансформации функциональных групп колец А, С и Е [81].

*Синтез новых C<sup>30</sup>-модифицированных производных ГЛК.* Нами осуществлен синтез новых бензилиденгидразидов 3-О-ацетил-ГЛК **66–70** (рис. 4) реакцией гидразида **65**, полученного

обработкой хлорангидрида 3-О-ацетил-ГЛК [51] гидразин-гидратом, с ароматическими альдегидами в этаноле при кипячении [82]. Ацилированием метиловых или трет-бутиловых (*t*-Bu) эфиров *L*-аминокислот хлорангидридом 3-О-ацетил-ГЛК в присутствии Et<sub>3</sub>N или *N*-метилморфолина (NMM) получены конъюгаты **71–75** (рис. 5). Трет-бутиловые защитные группы удаляли CF<sub>3</sub>COOH, ацетильные и метокси-группы – 4Н NaOH, получая конъюгаты **76–79** [83]. Хлорангидридным методом осуществлен синтез C<sup>30</sup>-амидов 3-О-ацетил-ГЛК **80–88** (рис. 5), содержащих ароматические или гетероциклические фармакофорные группы [84, 85].

*Синтез А-модифицированных производных ГЛК.* Проведены химические модификации ГЛК и родственных тритерпеноидов солодки по по-

ложению C<sup>3</sup> кольца А с использованием в качестве стартовых соединений 3-оксо-производных метиловых и бутиловых эфиров ГЛК **90, 91**, 11-дезоксо-ГЛК **97, 98** и метилового эфира 18,19-дегидро-ГЛК **104** (схема 24) [84, 86]. Взаимодействием 3-оксо-производных тритерпеноидов с семикарбазидом в этаноле в присутствии NaOAc синтезированы 3-семикарбазоны **92, 93, 99, 100 и 106** (выходы 80–85%), с тиосемикарбазидом – 3-тиосемикарбазоны **94 и 101**. Семикарбазоны **92, 93, 99, 100, 105** циклизовали по реакции Харда-Моури с SOCl<sub>2</sub>, получая 1,2,3-тиадиазолы **95, 96, 102, 103 и 106**. Получены 3-оксиимины минорных тритерпеноидов солодки **107–109** (рис. 6) при кипячении соответствующих 3-оксо-производных тритерпеноидов с NH<sub>2</sub>OH·HCl в пиридине с выходами 78–82% [87].

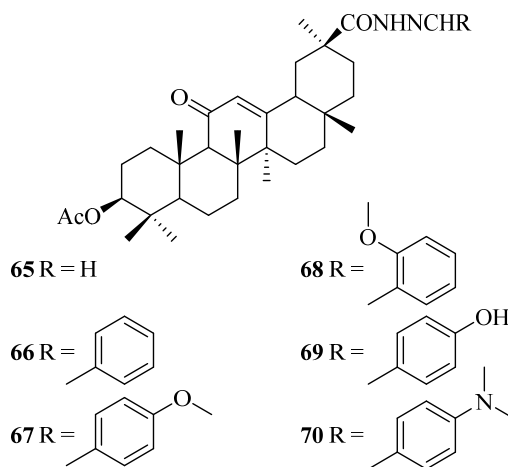


Рис. 4. Структуры соединений **65–70**

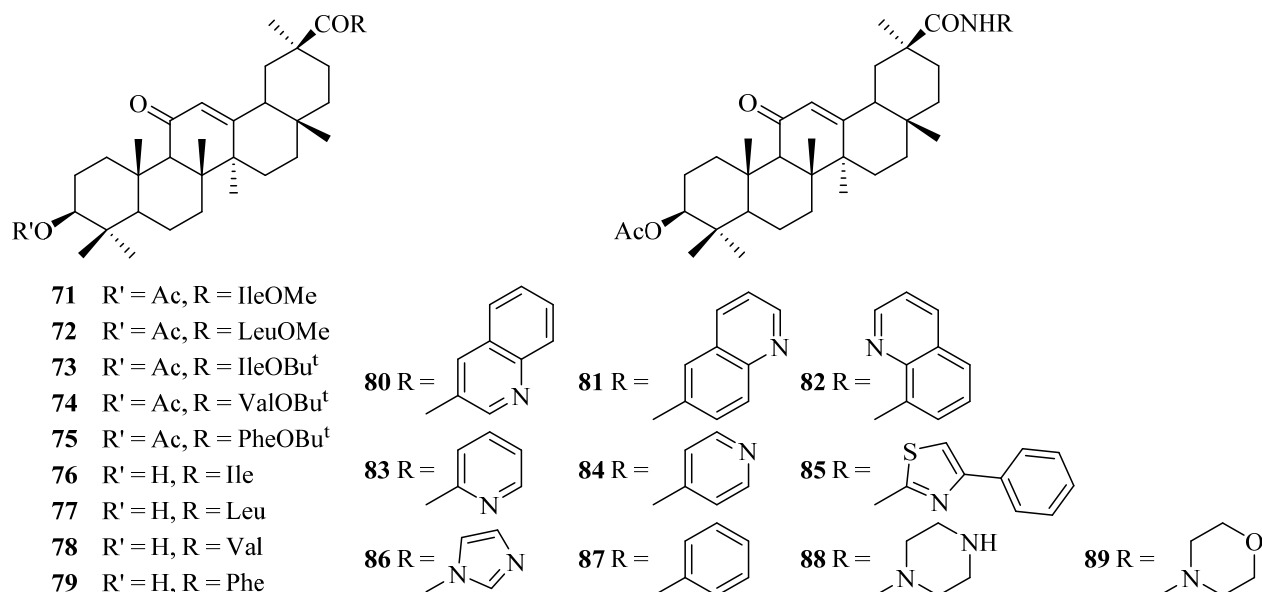
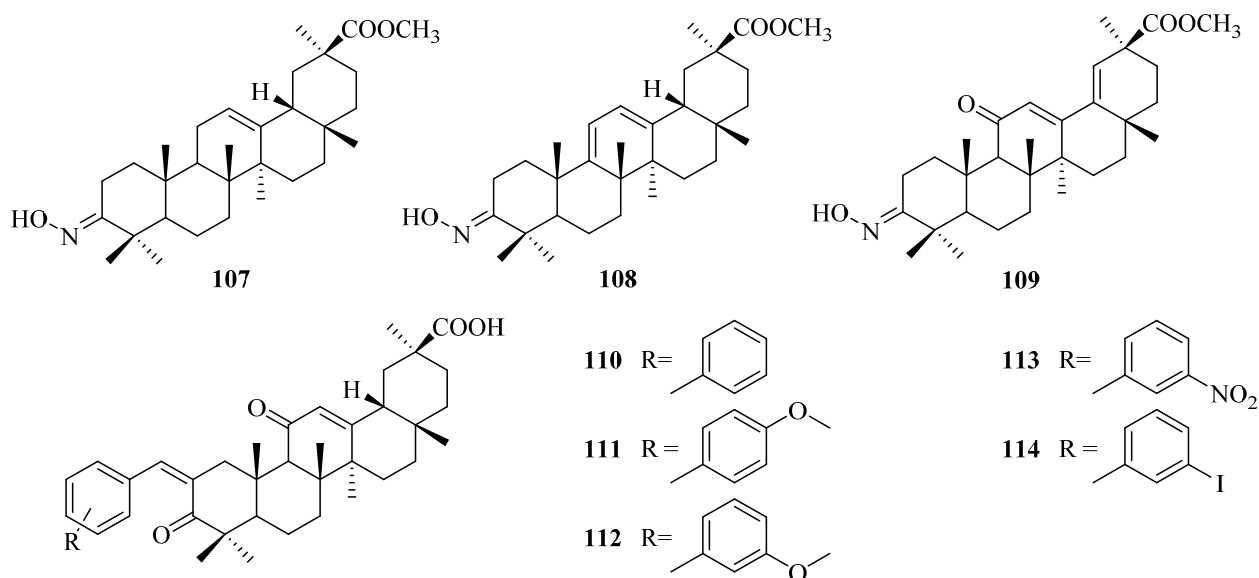
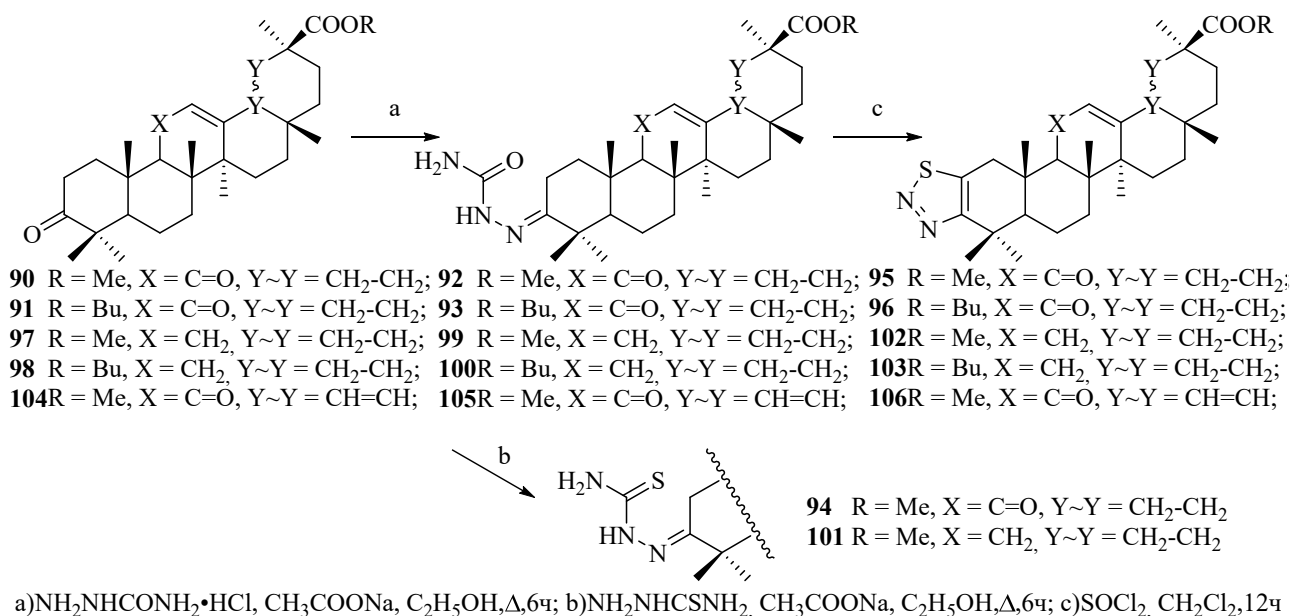


Рис. 5. Структуры аминокислотных конъюгатов и амидов ГЛК

Рис. 6. Структуры соединений **107–114**

Осуществлен синтез новых 2-арилиден-3-оксо-производных ГЛК **110–114** по реакции Клайзена-Шмидта конденсацией 3-оксо-ГЛК [51] с различными ароматическими альдегидами в смеси этанола – 4Н водного раствора NaOH с выходами 65–70% (рис. 6) [88].

*Скелетные и окислительные превращения тритерпеноидов солодки.* Производные 1-гидрокси-1-ен-3-она (диосфенолы) **18β**-, **18α**- и 11-дезоксо-глицирретовых кислот **115–117** были синтезированы путем окисления соответствующих 3-оксо-тритерпеноидов атмосферным

O<sub>2</sub> в присутствии *t*-BuOK (рис. 7) [89, 90]. Восстановлением диосфенолов **115–117** NaBH<sub>4</sub> при 0–5°C получены 2β,3β-дигидроксипроизводные **118–120** с выходами 85–90% [91, 92].

Окисление 3-О-ацетата 11-дезоксо-ГЛК **121** [51] и его метилового эфира **122** [51] 1–2 экв. *m*-CPBA привело к 12α,13α-эпокси- **123** и 12-оксо-производным **124**, **125** (выходы 70–75%) (схема 25). Окисление метилового эфира олеанан-9(11),12(13)-диена **126** *m*-CPBA проходило с образованием 12-оксо-8,11-ена **127** (выход 73%) [93].

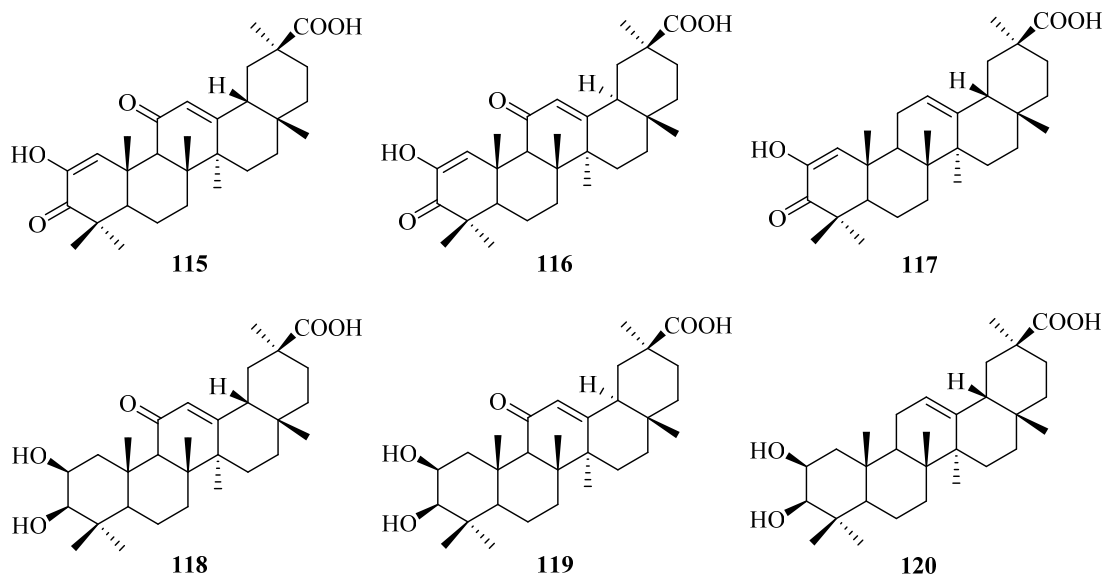
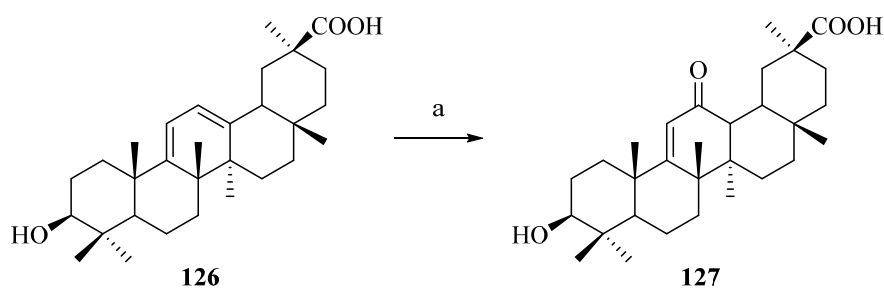
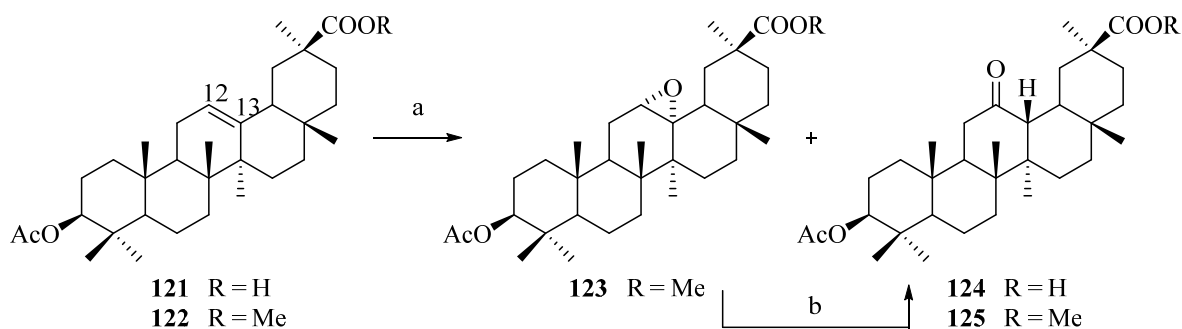


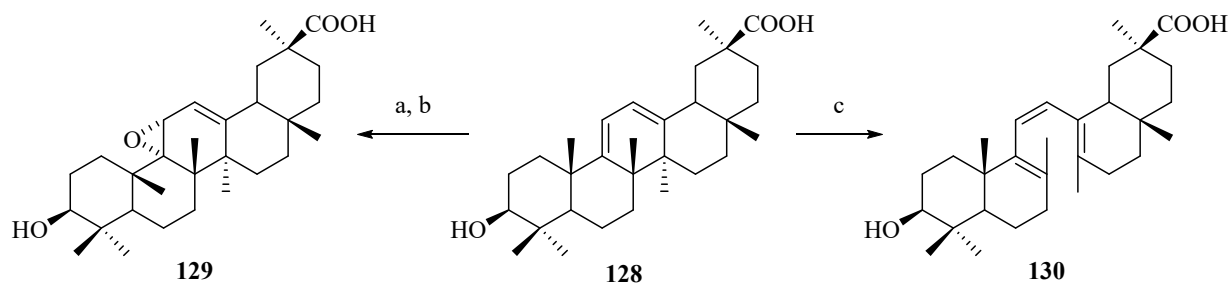
Рис. 7. Структуры соединений 115–120

С х е м а 25



a) *m*-CPBA,  $\text{CHCl}_3$ , 0–5°C; b)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , Бензол,  $\Delta$ , 30 мин

С х е м а 26



a)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, –60°C; b)  $\text{Me}_2\text{S}$ ; c)  $h\nu$ , EtOH

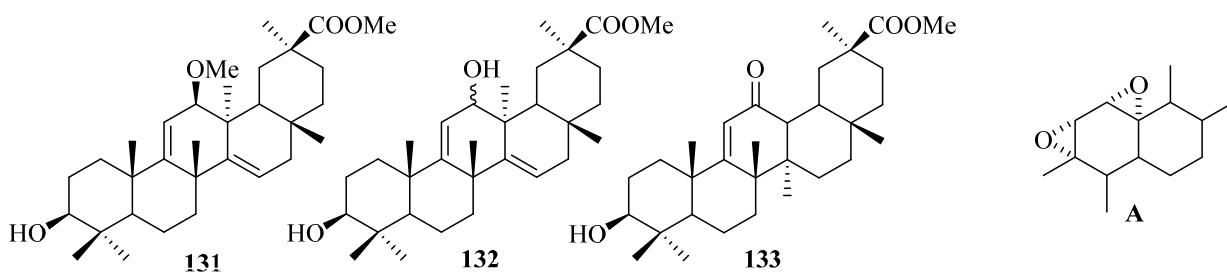


Рис. 8. Структура соединений 131–133

Схема 27

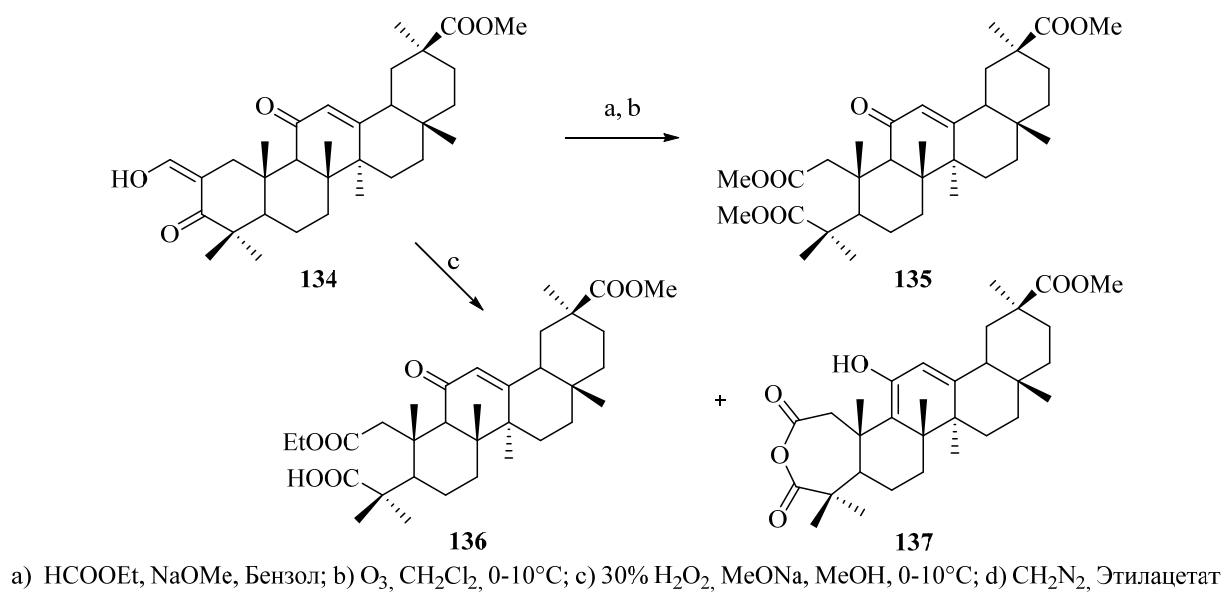
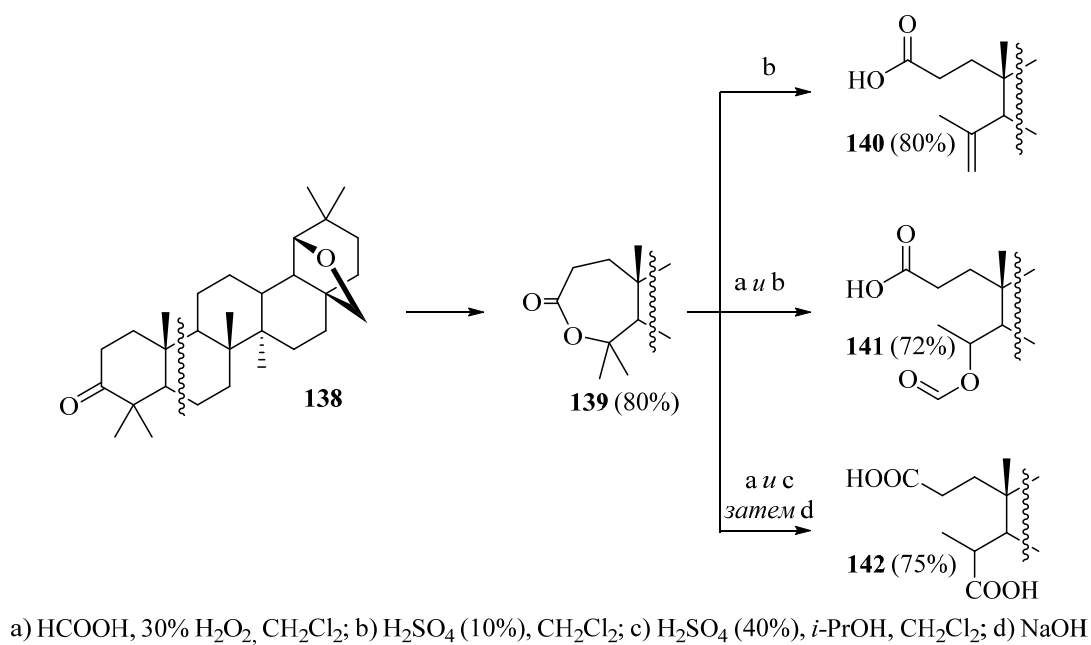


Схема 28





Озонолиз 9,11-диенового аналога ГЛК **128** при  $-60^{\circ}\text{C}$  с последующим восстановлением смеси продуктов реакции диметилсульфидом привел к образованию 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -эпоксида **129** (выход 34%). УФ-облучением ( $\lambda = 400$  нм) тритерпеноида **128** в этаноле получена триеновая структура **130** с раскрытым кольцом С (схема 26) [94]. Озонолизом соединения **126** получены метиловые эфиры 3 $\beta$ -гидрокси-18 $\beta$ H-олеан-9(11),14(15)-диен-12 $\beta$ -метокси-30-овой кислоты **131** (32%), диастереоизомерные 12 $\alpha$ - и 12 $\beta$ -гидроксипроизводные **132** (16%) и 12-оксопроизводное **133** (16%) (рис. 8) [95]. Основным продуктом реакции **131** образуется посредством раскрытия эпоксидного кольца в исходном диэпоксиде А, миграции метильной группы из положения С<sup>27</sup> в С<sup>13</sup> и введении  $\Delta^{14,15}$ -двойной связи.

Расщепление кольца А 2-оксиметилен-3-оксо-производного метилглицеретата **134** 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  привело к 2,3-секо-2,3-дикислоте, выделенной в виде диметилового эфира **135** (выход 64%), а озонолизом при 0–10 $^{\circ}\text{C}$  впервые получена 2,3-секо-2-этоксикарбонил-18 $\beta$ H-олеан-12-ен-2,3,30-триовая кислота **136** (выход 52%) и 2,3-ангидро-производное **137** (выход 36%) (схема 27) [96].

Из аллобетулона (**138**) и надмуравьиной кислоты в хлористом метиле через промежуточный 7-членный лактон (**139**) в зависимости от способа добавления и количества добавленной 98%-ной серной кислоты могут быть получены 3 разнофункционализированных А-секо-производных аллобетулона – неопредельная кислота (**140**), формилоксикислота (**141**) и дикислота (**142**) (схема 28) [97].

*Противовирусная и противомикробная активность производных ГЛК in vitro.* Изучена цитотоксичность и противовирусная активность серии производных ГЛК в качестве ингибиторов вируса Зика в клетках SF268 [84]. Обнаружены четыре соединения-хита – амид с 2-аминопиридином **83**, 3-семикарбазид **93** и тиазолы **95** и **96** с высокой эффективностью ингибирующие СРЕ и инфекционность ZIKV с  $\text{IC}_{50} < 1$  мкМ. Наиболее активным соединением оказался амид **83** ( $\text{IC}_{50}$  0.13 мкМ). Тиазол бутилглицеретата **96** ингибировал репликацию ZIKV как на стадиях входа, так и после входа. Среди аминокислотных конъюгатов ГЛК обнаружен эффективный ингибитор вируса гриппа A/California/H1N1/pdm09 – соединение **79** [83]. Бензилиден-гидразид ГЛК **69** показал высокую противомикробную и противогрибковую ак-

тивность в отношении *Candida albicans*, аналогичную пимафуцину (МИК 0.001 мг/мл) [82].

Таким образом, химическая модификация ГК и ГЛК является перспективным путем поиска новых соединений-лидеров, которые могут стать основой для разработки инновационных противовирусных агентов специфической терапии особо опасных флавированных и коронавиральных инфекций, а также ингибиторов вируса гриппа А и других вирусов.

#### **Индолотритерпеноиды: синтез, модификация и биологические свойства**

Индольный фрагмент является одним из наиболее распространенных гетероциклов, представляющий химический и фармацевтический интерес. Он встречается в биологических системах в составе таких аминокислот как триптофан, серотонин и меланин, а также в молекулах природного происхождения (алкалоиды винкристин, винбластин, эргометрин) предназначенных для лечения рака или облегчения мигрени. Комбинация тритерпеновой молекулы и индольной системы на сегодняшний день является популярной стратегией. С использованием классической реакции Фишера, протекающей с участием 3-оксо-производных и фенилгидразина в уксусной кислоте, синтезированы 2,3-индолотритерпеноиды с разнообразными каркасами. В работах академика Г.А. Толстикова в 1967–1969 гг. представлены одни из первых молекул, например, индоло-28-оксо-аллобетулин [98, 99]. До 2015 г. синтез производных, в т.ч. в которых имеются заместители в индольном фрагменте (метильные, фторированные, хлорированные, метоксигруппы) описан на кислотах олеананового, урсанового и лупанового типа, а также на их метиловых эфирах.

Учитывая возрастающий интерес к индоло-тритерпеноидам и актуальность данного направления развития, в УФИХ РАН за последнее десятилетие реализована синтетическая программа, включающая синтез новых индолотритерпеноидов и их модификацию, что позволило получить доступ к новым, неизвестным ранее молекулам с ценными биологическими свойствами. Нами проведен цикл исследований, посвященный изучению реакционной способности тритерпеноидов различного строения в конструировании индольной системы; модификации индольного цикла с использованием мульти-компонентных реакций и озонолитического окисления; дизайн гибридных молекул, включающих функционализацию остова по

другим ключевым положениям; оценка их фармакологического потенциала.

Полученные результаты можно классифицировать следующим образом.

*Синтез оригинальных по структуре индолотритерпеноидов.* Из ГЛК осуществлен синтез и модификация 2,3-индолов **1** и **2**. Восстановлением индола **2** Zn/HCl в диоксане получен 11-дезоксо-аналог **3** (72%), восстановлением LiAlH<sub>4</sub> в тетрагидрофуране (ТГФ) получена смесь олеан-9,12- и 11,13-диенов, из которой препаративной ВЭЖХ выделено соединение **4**

(52%) с восстановленной C<sup>30</sup>-карбеметоксигруппой. Метилированием индола **2** CH<sub>3</sub>I в DMF в присутствии *t*-BuOK получен N-Метиндол **5** (65%) (схема 29) [100].

Из бетулина одним из примеров синтеза индолов является синтез метилового эфира 2,3-индола-бетулиновой кислоты **6**, для которого впервые были получены данные РСА (рис. 9) [101]. Позже добавились структуры 2,3-индолопроизводных 21β-ацетил-20β,28-эпокси-18α,19βН-урсана **7** [102] и диптерокарпола **8**, **9** (рис. 9) [103, 104].

С х е м а 29

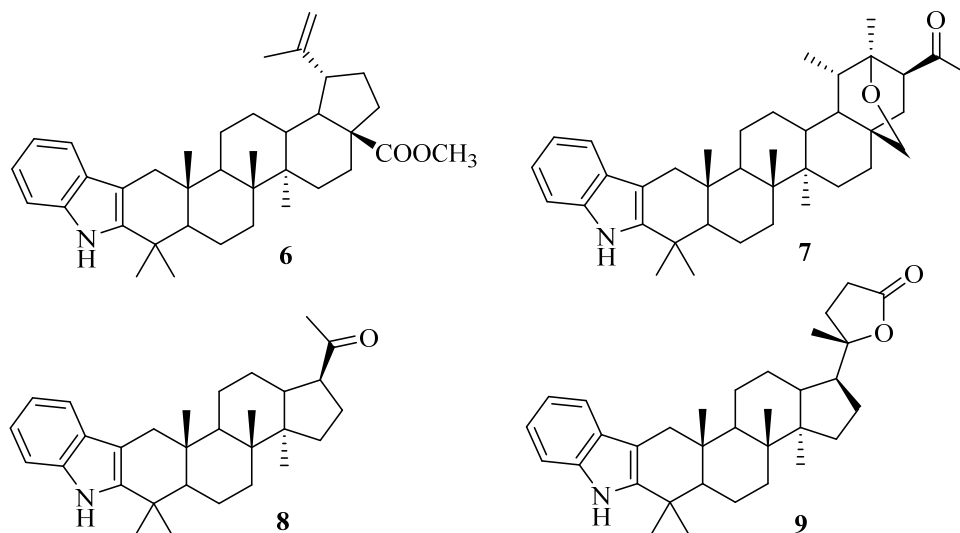
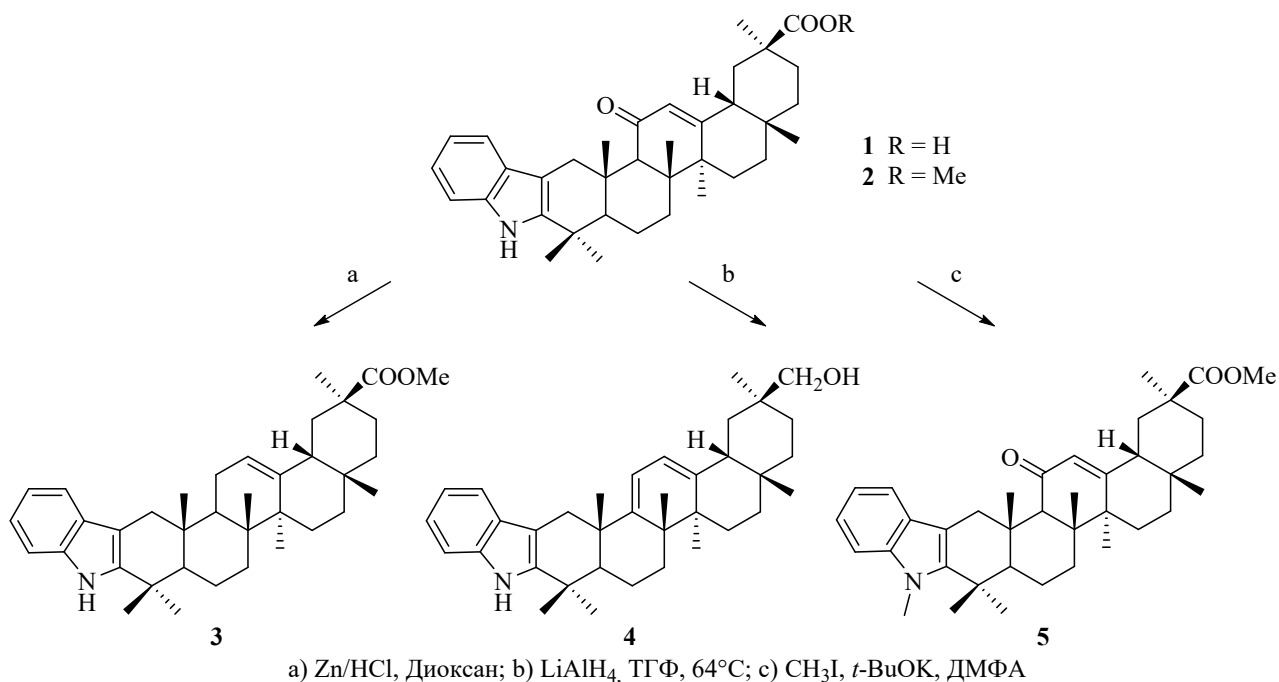
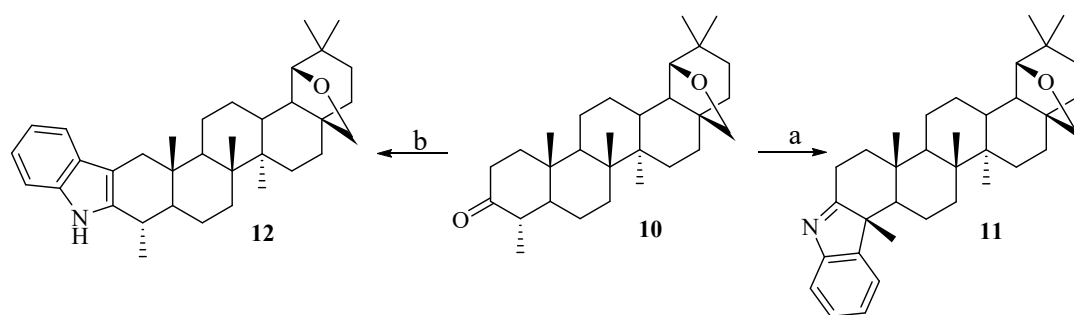
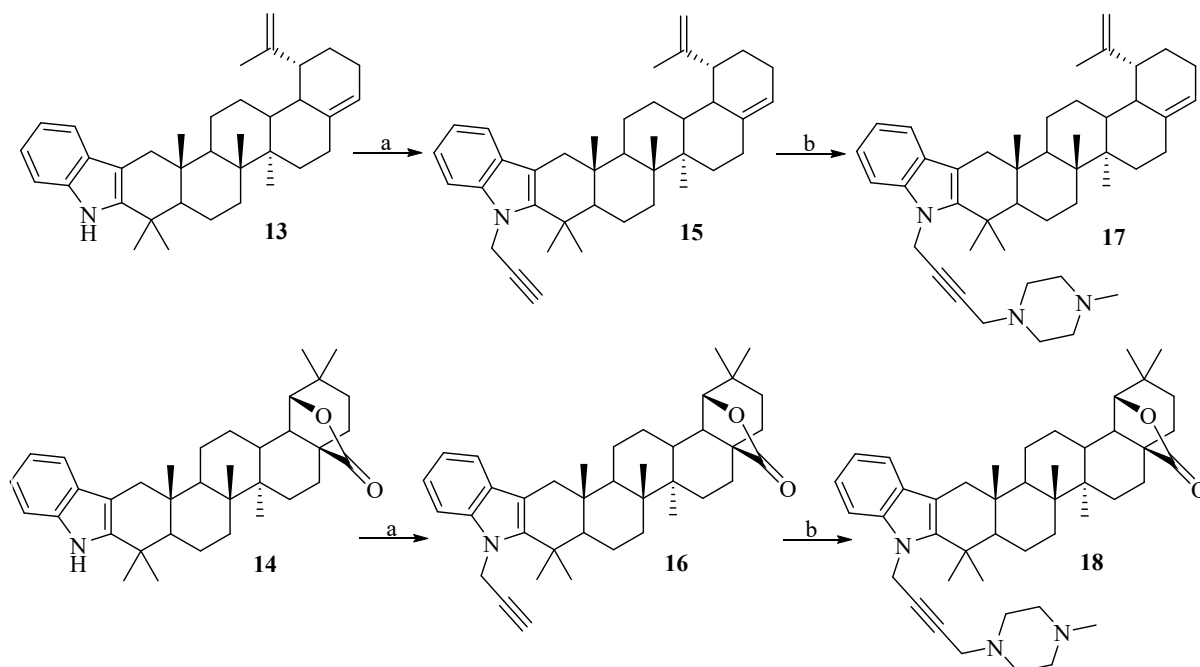


Рис. 9. Новые 2,3-индолотритерпеноиды



a) PhNHNH<sub>2</sub>, AcOH, Δ; b) PhNHNH<sub>2</sub>·HCl, AcOH, Δ или PhNHNH<sub>2</sub>, MeOH, HCl (несколько капель), Δ



a) Пропаргил бромистый, NaH, DMF, 25 °C; b) N-метилпиперазин, (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, NaOAc, CuI, 60 °C.

В случае 3-оксо-24-нор-аллобетулина **10**, в молекуле которой в положении C<sup>4</sup> находится одна метильная группа, реакция протекала региоспецифично с конверсией метильной группы при C<sup>4</sup> и образованием 3Н-индола **11** (схема 30) [105], структура которого была подтверждена данными РСА. Классический 2,3-индоло-24-нор-аллобетулин **12** удалось получить путем реакции **10** с гидрохлоридом фенилгидразина в AcOH или в MeOH в присутствии HCl, что доказывает влияние сильной кислоты на дальнейшее протонирование и образование 3,2b-индольной системы. Таким образом, впервые синтезирован тритерпеновый 3,4-индолинон и показано различие в химическом поведении тритерпеноидов, имеющих C<sup>4</sup>-гем-диметильные или C<sup>4</sup>-монометильную группы.

**2,3-Индолотритерпеноиды в реакциях N-алкилирования.** Индол, как гетероциклическое соединение, проявляет разнообразную реакционную способность, обусловленную ароматической природой, наличием π-электронов и слабоосновным азотом в пиррольном кольце, что позволяет ему участвовать в реакциях с участием атома азота, таких как N-алкилирование и N-ацилирование, что делает его важным строительным блоком в органическом синтезе для создания широкого спектра производных с различными функциональными группами. Классические условия для N-алкилирования индола включают NaH для активации NH-группы и алкилгалогенид в ДМФ или ТГФ и часто протекают с отличным выходом и высокой селективностью. Однако, несмотря на быстроту, простоту и относительно высокие вы-

ходы реакции, примеры модификаций индолотри-терпеноидов таким способом до 2019 г. не были известны. Впервые такой подход применен нами к индолам *abeo*-лупана **13** и 28-оксо-аллобетулина **14** (схема 31) [106]. Их взаимодействием с пропаргилбромидом в условиях классического *N*-алкилирования были получены производные **15** и **16** с заместителями с терминальной тройной связью в индольном цикле. Полученные алкин-производные далее вводили в Cu(I)-катализируемую реакцию Манниха с *N*-метилпиперазином и параформом с получением аминотетильных производных **17** и **18**.

Аналогичным способом синтезированы ацетиленовые **19–21** и их аминотетилированные аналоги **22–27** на базе олеаноловой и глициретовой кислот (рис. 10) [107]. Полученные соединения были исследованы на противови-

русную активность в отношении вируса гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1) и псевдовируса SARS-CoV-2. Основания Манниха **24**, **25** и **27** были наиболее эффективны против вируса гриппа А со значением  $IC_{50}$  7–10  $\mu$ M и индексом селективности SI 20 ( $CC_{50} > 145 \mu$ M). Соединение **27** также проявило анти-псевдовирусную активность SARS-CoV-2 со значением  $EC_{50}$  14.8  $\mu$ M.

Основание Манниха **29**, и его алкин-содержащий предшественник **28**, также были получены из 2,3-индоло-21 $\beta$ -ацетил-20 $\beta$ ,28-эпокси-18 $\alpha$ ,19 $\beta$ H-урсана **7** (рис. 11) [108]. Оценка их противовирусной активности показала, что наиболее эффективными против вируса гриппа А (H1N1) оказалось производное **6** с низкой токсичностью ( $CC_{50} > 300 \mu$ M) и значениями  $IC_{50}$  от 7.04  $\mu$ M.

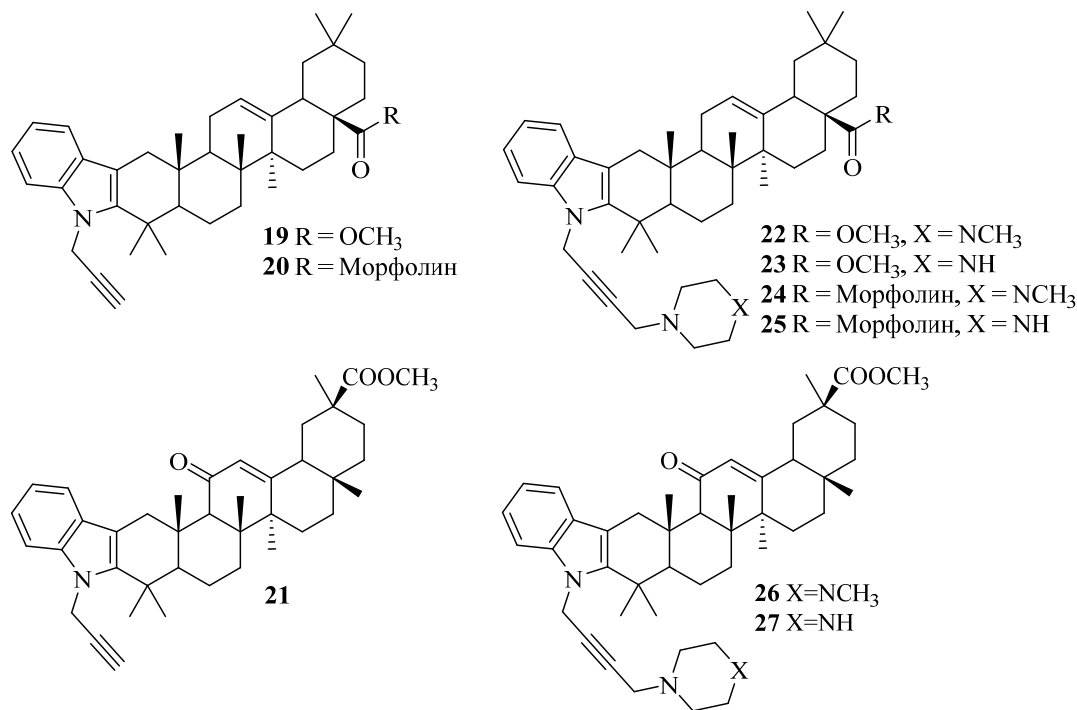


Рис. 10. *N*-функционализированные производные олеананового типа

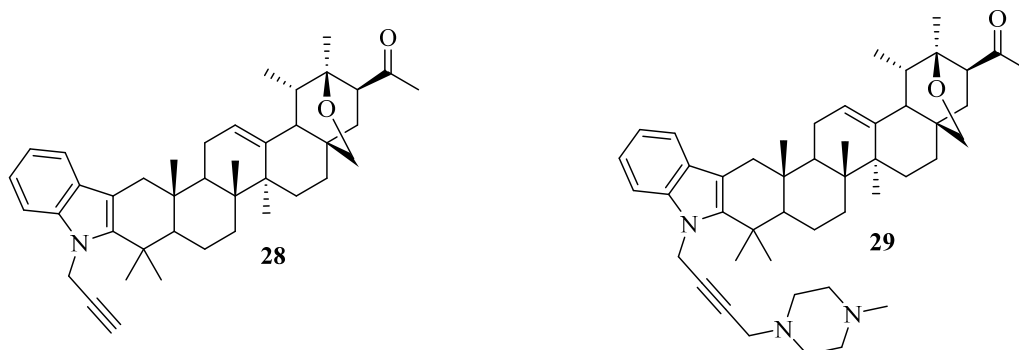


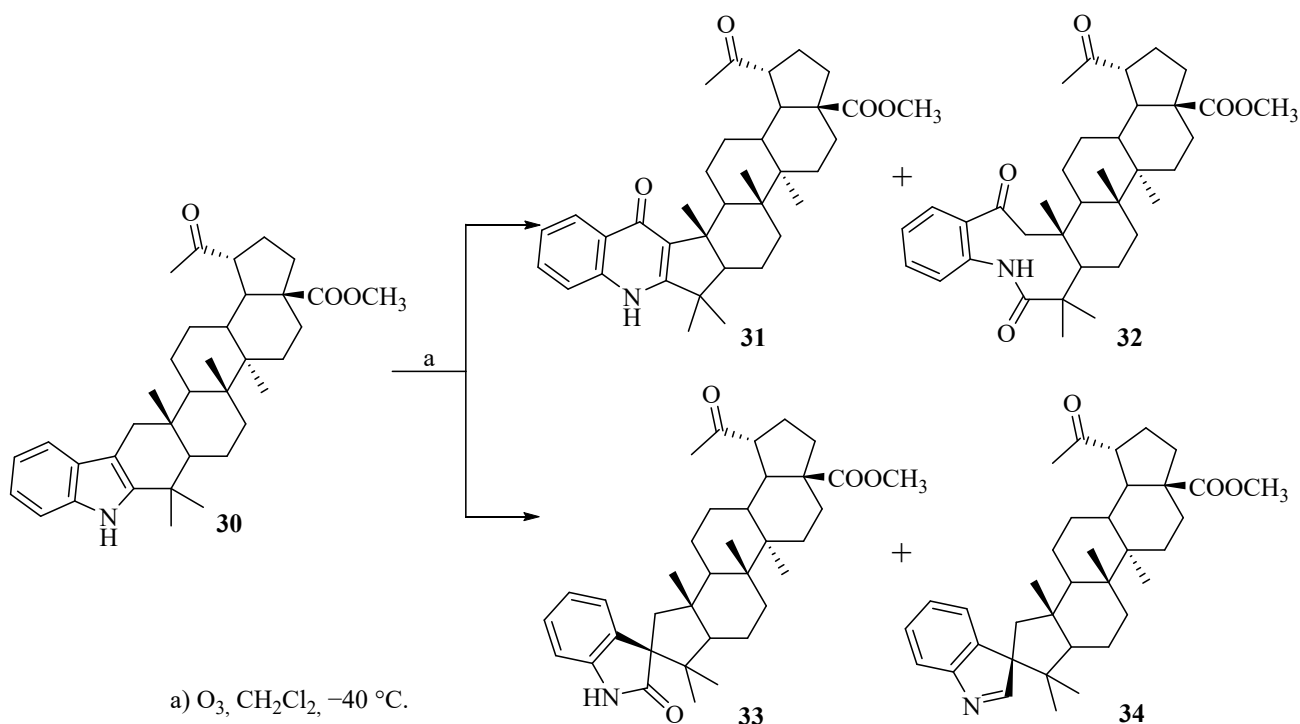
Рис. 11. *N*-функционализированные производные урсанового типа

Окислительные превращения 2,3-индолотритерпеноидов. Наряду с модификациями по NH-группе, индольный цикл также может быть преобразован в другие кольцевые системы путем окисления различными реагентами. Окислительные превращения индолотритерпеноидов имеют большой потенциал для дальнейших модификаций в направлении получения новых биологически активных соединений. Нами разработан метод синтеза новых аза-гетероциклов путем реакции 2,3-индолотритерпеноидов с озоном и диметилдиоксираном [109]. Окисление индолов 28-оксо-аллобетулина или метилового эфира платановой кислоты озоном привело к образованию хинолонов **31** и **35** в качестве основных продуктов, девятичленных 2,3-секо-2-оксолактамов **32** и **37**, трех различных типов спироиндолов **33**, **34**, **38** в качестве побочных продуктов (схема 32, рис. 12). Образование ожидаемых производных хинолона и 2,3-секо-2-оксолактама, наблюдаемых при озоноллизе индолов в окислении Виткопа–Винтерфельдта (WWO), объясняется стандартным 1,3-диполярным циклоприсоединением озона к двойной  $C^{2(3)}$  связи. Предложенный авторами механизм 1,2-циклоприсоединения озона к двойной связи

$C^{2(3)}$  с последовательными внутримолекулярными перегруппировками 2,3-эпокси-промежуточного продукта объясняло образование неожиданных спироиндолов. В случае 28-оксоаллобетулина механизм реакции также включал образование неустойчивого 1,2,3-триоксоланового цикла, распад которого сопровождался сигматропной перегруппировкой с участием двух атомов водорода и связи  $C^{2(3)}$ , приводящей к кетону, более устойчивому в виде гидроксихинолина, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом в виде его ацетатного аналога **36** [110].

Окисление 2,3-индоло-28-оксо-аллобетулина диметилдиоксираном привело к образованию только двух изомерных тритерпеновых спироиндолинонов **39** и **40** (рис. 12). Полученные окисленные индолы были исследованы на противовирусную активность в отношении цитомегаловируса (HCMV), вируса простого герпеса (HSV-1) и папилломавируса (HPV-11 и HPV-16). 19 $\beta$ ,28-Эпокси-18 $\alpha$ -олеан-28-оксо-2-нор-2,3-4'(1H)-хинолон **35** был наиболее активен в отношении вируса HPV-11 с  $EC_{50}$  0.45  $\mu$ M и  $SI_{50}$  322 в первичном анализе и  $SI_{90}$  < 10 против HPV-16 во вторичном анализе.

С х е м а 32



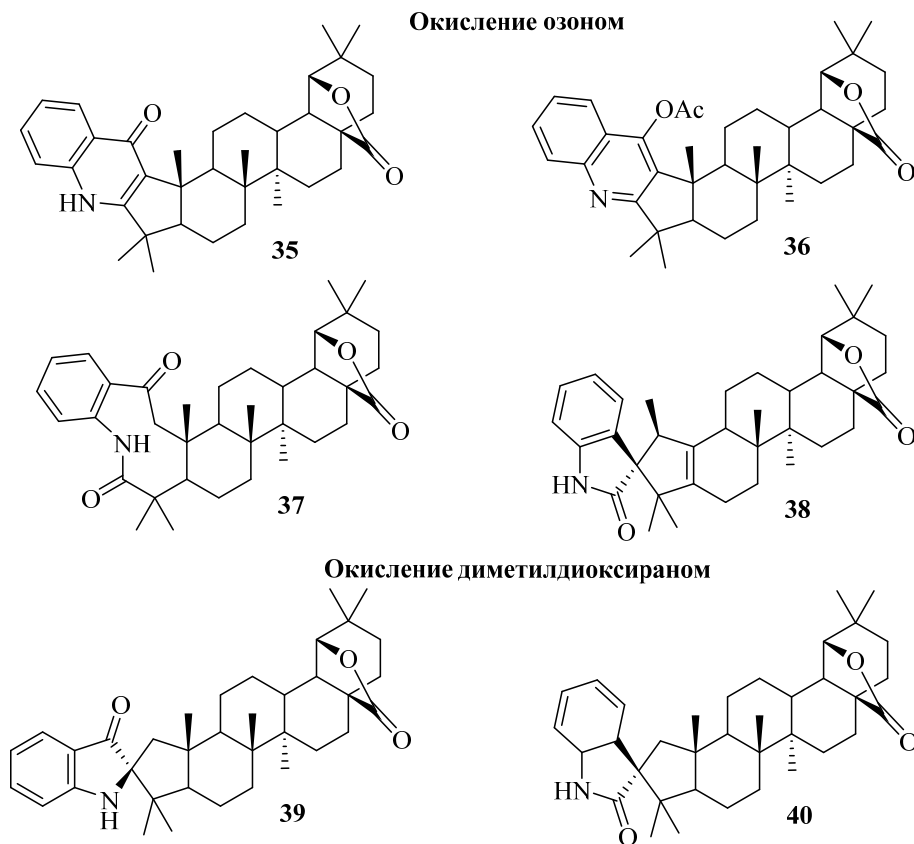
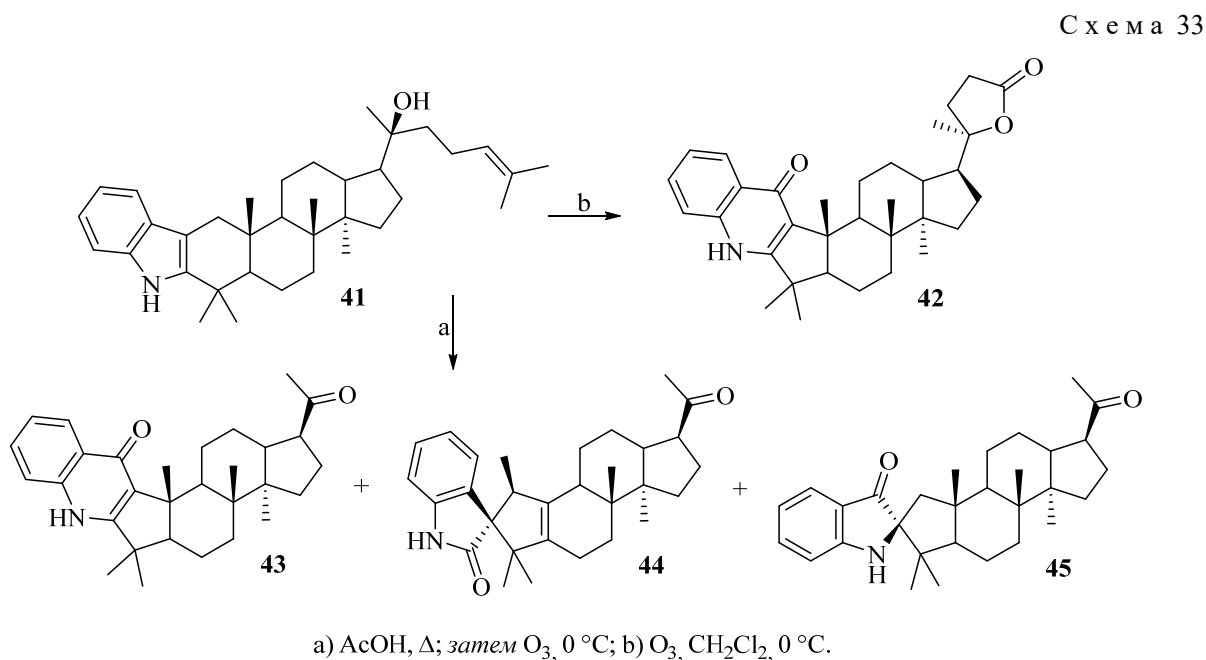


Рис. 12. Окисленные производные 2,3-индоло-28-оксо-аллобетулина



Одностадийный и эффективный синтез новых окисленных индолов даммаранового типа проведен путем озонлиза 2,3-индолодиптерокарпола **41** в различных растворителях при 0 °C

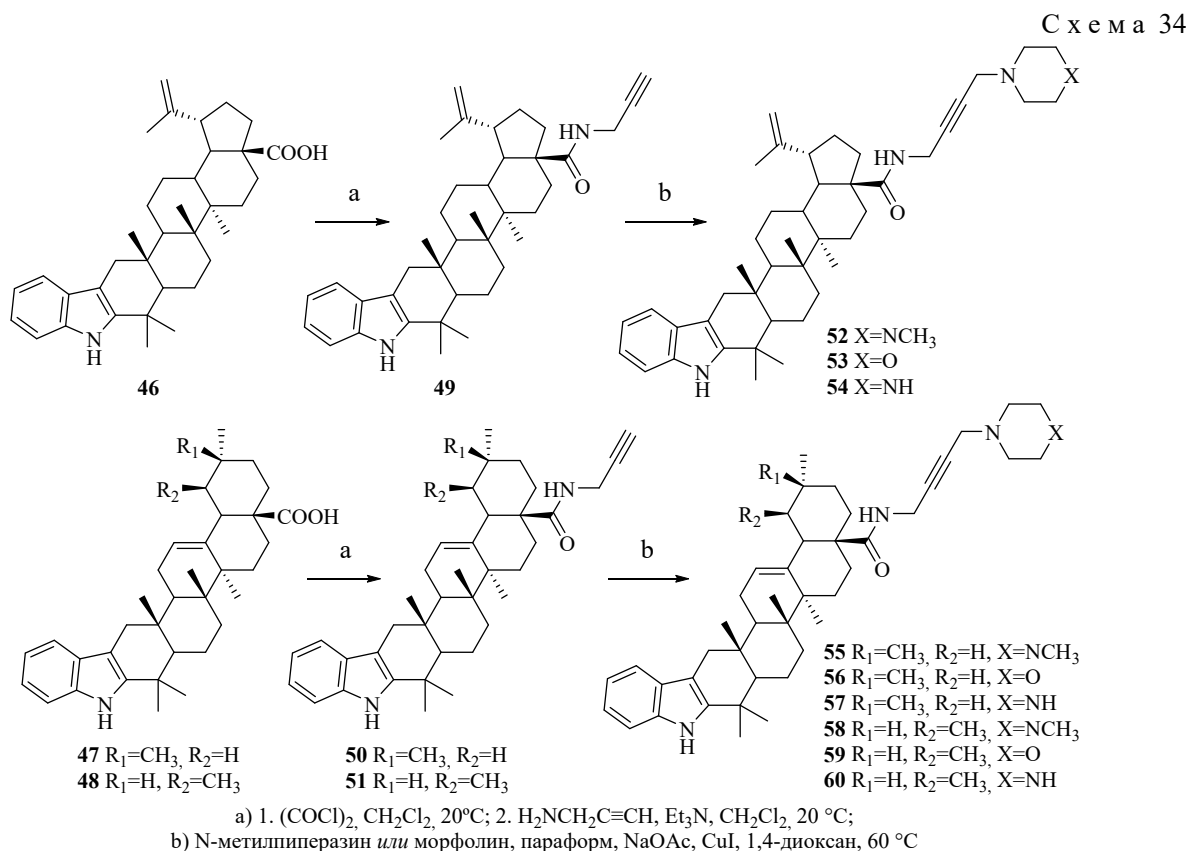
[111]. В случае окисления соединения **41** в уксусной кислоте, помимо ожидаемого хинолона **43**, наблюдалось образование двух спироиндолов **44** и **45** (схема 33). Дегидратация в присут-

ствии уксусной кислоты, приводящая к образованию двойной связи, и последующее окисление озоном привело к модификации боковой цепи молекулы до ацетильной группы. Окисление **41** озоном в хлористом метиле привело к образованию единственного хинолона **42** с фрагментом лактона в положении C<sup>17</sup>.

**Модификации 2,3-индолотритерпеноидов по карбоксильной группе.** Карбоксильная группа в тритерпеновом остове (в основном в положениях C28/C30) по-прежнему остается наиболее используемой функцией для модификации, в основном в производные с эфирной или амидной группами. Путем последовательных модификаций карбоксильной группы 2,3-индолотритерпеновых кислот (N-пропаргилирование хлорангидридным методом, Cu(I) катализируемая реакция Манниха) получена серия пропаргиламиноалкильных производных **52–60** с фрагментами вторичных аминов (схема 34) [112, 113]. Исследования цитотоксичности показали, что конъюгат олеананового типа с *N*-метилпиперазином **55** проявил высокую противоопухолевую активность в отношении линии клеток лейкемии SR (–2.2%) и клеточной линии немелкоклеточного рака легких NCI-H460 (–25.3%). Изучение антидиабетической активности также продемонстрировало, что *N*-метилпиперазин-

метил-2,3-индоло-олеаноловая кислота-28-амид **55** проявляет ингибирующие альфа-глюкозидазу свойства, действуя как неконкурентный ингибитор со значением K<sub>i</sub> 3.01 μM. Кроме того, были получены данные о том, что соединение **55** способно облегчить окислительный стресс, воспаление и гипергликемию – ключевые патофизиологические изменения при диабете 2 типа.

Образование неожиданных C<sup>17</sup>-[5-метил-1,3]-оксазолов **61–63** в качестве побочных продуктов было обнаружено в реакциях *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот хлорангидридным методом (рис. 13) [114]. Мы предположили, что образование метилоксазольного цикла проходит по альтернативному пути с участием терминального ацетиленового атома углерода и промежуточного хлорангидрида с последующими внутримолекулярными перегруппировками. Исследования цитотоксической активности соединений **61–63** показало, что производное урсанового типа **62** было цитотоксичным в отношении 18 клеточных линий 7 типов рака с селективностью в отношении клеточной линии меланомы MDA-MB-435, в то время как соединение олеанового типа **63** было активно в отношении 3 клеточных линий: SF-539 (рак ЦНС), M-14 и MDA-MB-435 (меланома). Лупановый метилоксазол **61** был неактивным.



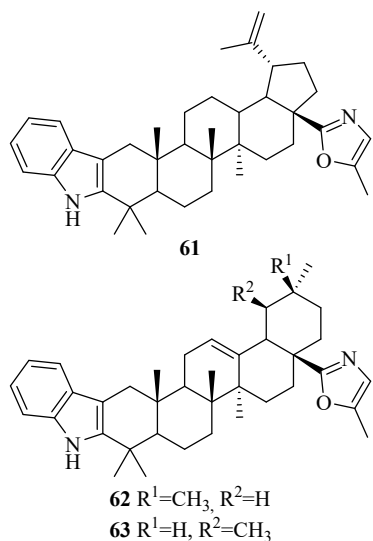


Рис. 13. Метилкоксазолил-производные 2,3-индолотритерпеновых кислот

Применение пропаргиламида 2,3-индололеанолевой кислоты **50** также описано в реакциях Cu-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов и азидов [115]. 1,2,3-Триазолилпроизводные **64** и **65** с фрагментом метилфенилсульфида или бензила получали из алкиниламида **50**, полученного стандартной реакцией с пропаргиламином хлорангидридным методом (схема 35). С<sup>28</sup>-Триазолил-производное с бензильным заместителем **65** проявило активность в отношении вируса HCMV с EC<sub>50</sub><0.05 μM (SI>81).

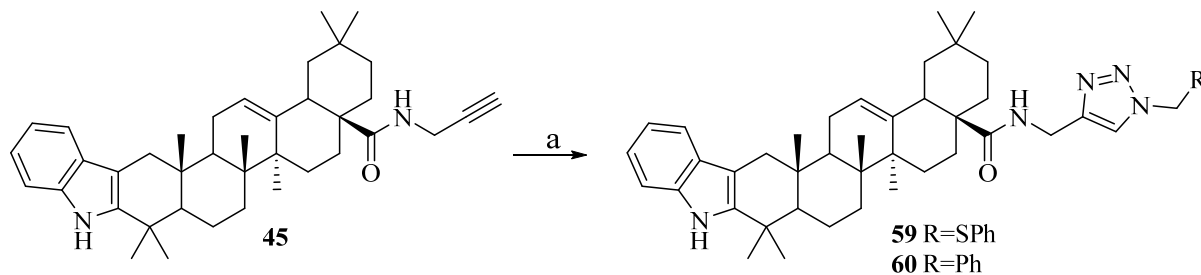
Серия амидов **66–78** 2,3-индолобетулиновой или 2,3-индололеанолевой кислот была получена в результате реакции исходных кислот с различными аминами, в том числе циклическими (рис. 14) [116–119]. Полученные производные исследованы на антидиабетическую (ингибирование фермента α-глюкозидазы), противовирусную, антимикробную, и ацетилхолинэстеразную активности. Глицин- **66** и фенилаланинамид **68** оказались наиболее перспективными молекулами в качестве ингибитора α-глюкозидазы, демонстрируя высокую активность со значениями IC<sub>50</sub>

0.04 и 0.05 μM, соответственно. Молекулярное моделирование показало, что активность обусловлена дополнительными полярными взаимодействиями, образованными между боковой цепью при C28 и суб-карманом аллостерического сайта α-глюкозидазы. Соединение **70** продемонстрировало умеренные ингибирующие α-глюкозидазу способности (IC<sub>50</sub> 4.71 μM), а также антимикробную активность в отношении метициллин-резистентных бактерий *Staphylococcus aureus* и грибов (*Cryptococcus neoformans* и *Candida albicans*). Производные **76** и **77** оказались слабо активными в отношении вируса гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1) со значением IC<sub>50</sub> 27 и 39 μM, соответственно. Замещенный гомопиперазин амид **78** проявил ингибирующие ацетилхолинэстеразу свойства со значением IC<sub>50</sub> 12.8 μM.

В результате поиска новых потенциальных ингибиторов ферментов холинэстеразы синтезированы конъюгаты 2,3-индолотритерпеновых кислот с 3-аминохинуклидином **79–82** (рис. 15) [120]. Результаты биологических исследований на способность ингибировать фермент ацетилхолинэстеразу продемонстрировали, что наилучшей активностью обладал амид **80** со значением IC<sub>50</sub> 0.47 μM (тогда как аналог урсанового типа был слабо активен) действуя как неконкурентный ингибитор.

Другим примером модификаций по C<sup>28</sup> положению является введение цианоэтильного фрагмента [121]. 28-Цианоэтокси производные **86–88** получали в несколько стадий путем восстановления C17 карбоксильной группы соединений **46–48** до спиртовой и последующего взаимодействия с акрилонитрилом в присутствии ТЭБАХ и 30%-ого КОН (схема 36). 2,3-Индоло-28-цианоэтоксидбетулин **86** проявил противоопухолевую активность *in vitro* в отношении клеточной линии рака легких NCI-H522 (–12.65%) и рака толстой кишки COLO 205 (–42.78%).

С х е м а 35



а) Азидометилфенилсульфид или бензилазид, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, аскорбат натрия, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O.





Схема 36

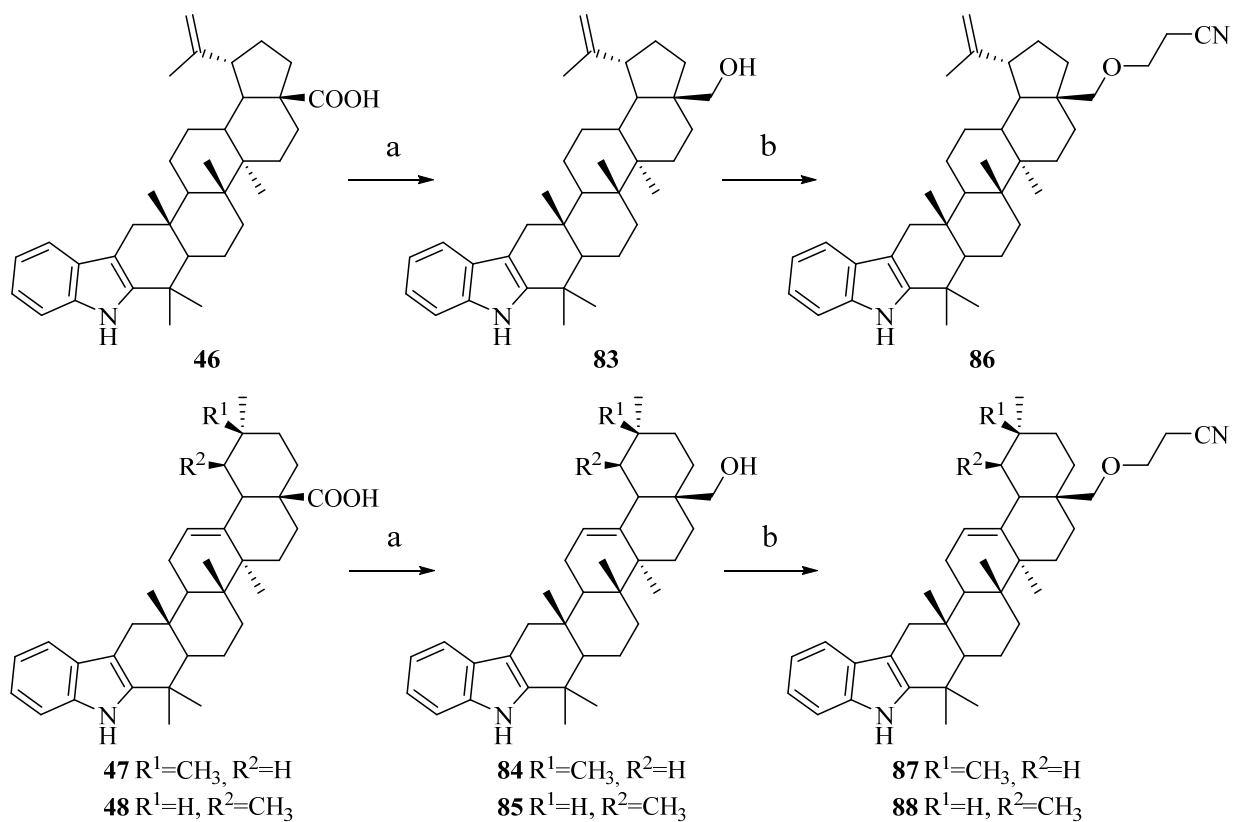


Схема 37

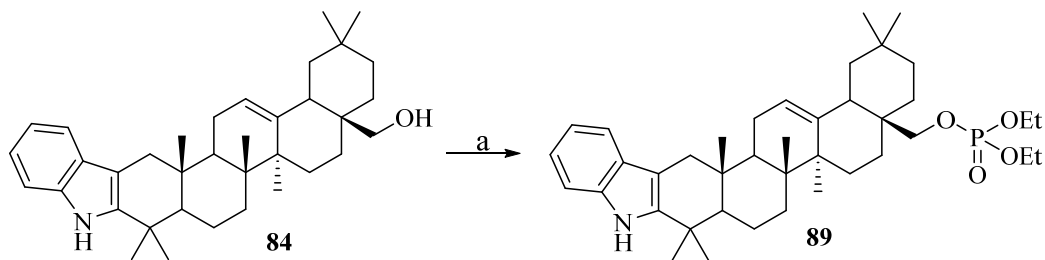
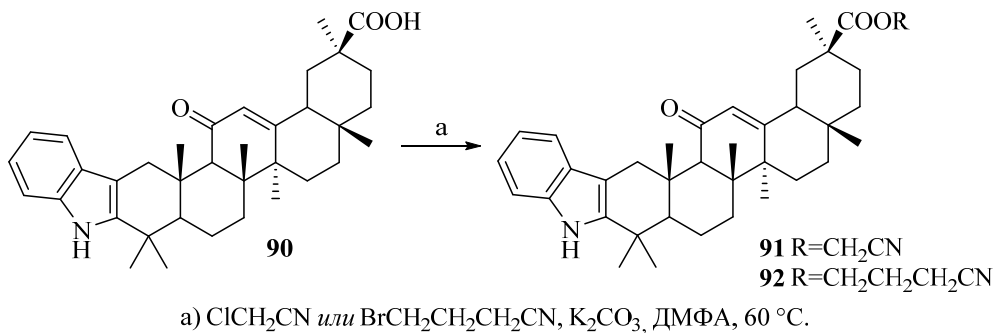


Схема 38



Представленные результаты убедительно свидетельствуют об эффективности стратегии по объединению в одной молекуле двух фармакофоров – индольного цикла и тритерпенового остова. За последнее десятилетие создана обширная библиотека соединений с широким спектром биологической активности. Выявленные перспективные молекулы будут полезными в разработке потенциальных лекарственных агентов и заслуживают дальнейшего углубленного изучения.

#### **Синтетические модификации пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда**

В УФИХ УФИЦ РАН впервые продемонстрировано успешное применение реакций ацетиленов в присутствии суперосновных каталитических системах МОН-ДМСО (М = Na, K) в лабораторном синтезе *O*-виниловых эфиров пентациклических тритерпеновых спиртов и оксимов лупанового ряда (рис. 16) [124–126] и производных, содержащих аннелированный с тритерпеновой матрицей пиррольный цикл [127]. Данные реакции не требуют специального оборудования, протекают при нормальном давлении, в отсутствие металлокомплексных катализаторов с использованием доступных экологичных реактантов, отвечающих требованиям «зеленой химии».

Тритерпеновые *O*-виниловые эфиры природных соединений – лупеола, бетулина, и некоторых синтетических производных бетулина получены нуклеофильным присоединением соответствующих гидроксипроизводных к ацетилену в присутствии суперосновных каталитических систем КОН-ДМСО или NaOH-CsF-ДМСО в интервале температур 80°C, 110–130°C с выходами 50–76% [124–126]. Синтезированные *O*-виниловые эфиры могут представлять интерес в качестве мономеров для разработки биосовместимых и биodeградируемых полимерных материалов различного назначения.

Формирование пиррольного цикла, аннелированного по 2,3-положению тритерпеновой

матрицы, гетероциклизацией тритерпеновых 3-кетоксимов ацетиленом в присутствии КОН-ДМСО по реакции Трофимова продемонстрировано на примере 3-гидроксииминолуп-20(29)-ен-28-оля (схема 39). Реакция протекает с образованием смеси пиррольного и *N*-винилпиррольного производного, соотношение и выходы которых зависят от температуры и продолжительности процесса. В оптимальных условиях (80°C, 40 мин) продукты гетероциклизации и последующего *N*-винилирования пиррола образуются с общим выходом 76% в соотношении ~5:1 [127, 128].

Используя синтетический потенциал пиррольного цикла, реализован синтез 5-формилпиррольных производных и получение на их основе первых нитронсодержащих тритерпеноидов [127] – потенциальных антиоксидантов для коррекции окислительного стресса, сопровождающего нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, онкологические и многие другие опасные заболевания человека.

Принимая во внимание высокий терапевтический потенциал нитронов и широкий спектр биологической активности лупановых тритерпеноидов, включающий в том числе и антиоксидантную активность, разработаны подходы к синтезу гибридных соединений «тритерпеноид-нитрон» с нитронной группировкой в положениях C<sup>3</sup>- и C<sup>28</sup>-тритерпеноида, а также синтезирован первый тритерпеновый аналог  $\alpha$ -фенил-*N*-трет-бутилнитрона (PBN) [129] (схема 40). С точки зрения биологической активности и возможностей терапевтического применения нитронов для антиоксидантной терапии PBN и его производные являются наиболее изученными соединениями, с доказанной эффективностью в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Сведения о производных PBN с фрагментами пентациклических тритерпеноидов, представляющих большую группу вторичных метаболитов с доказанной антиоксидантной активностью, в литературе отсутствуют.

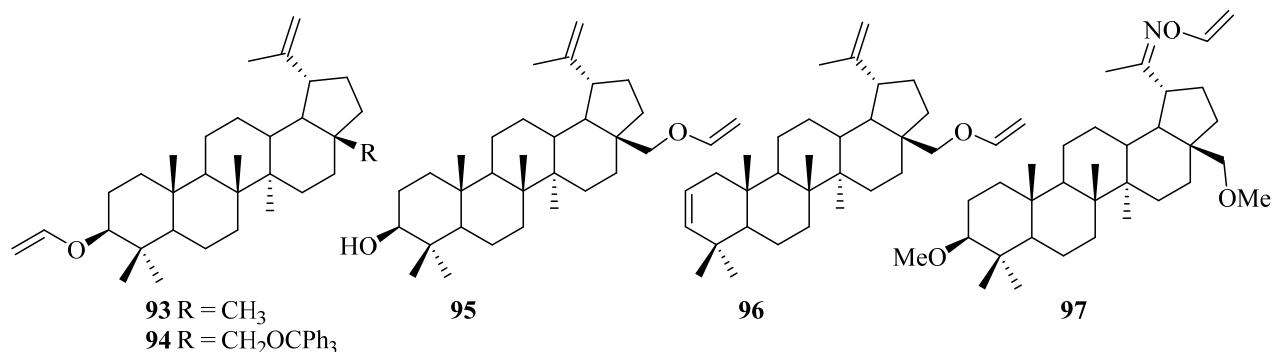


Рис. 16. *O*-виниловые эфиры из тритерпеноидов лупанового ряда

Схема 39

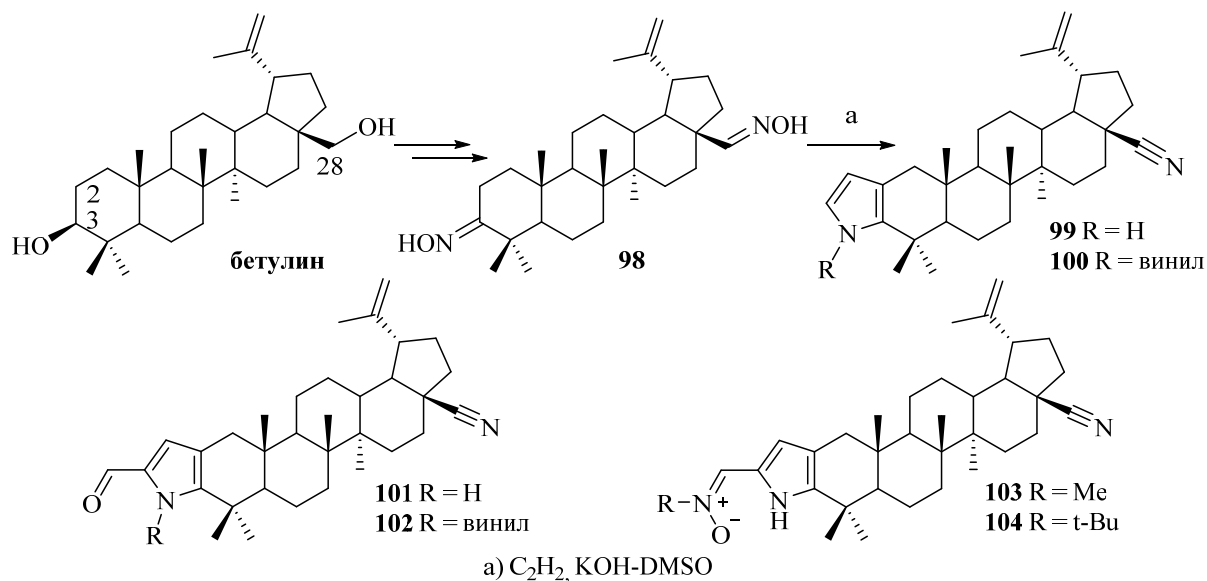
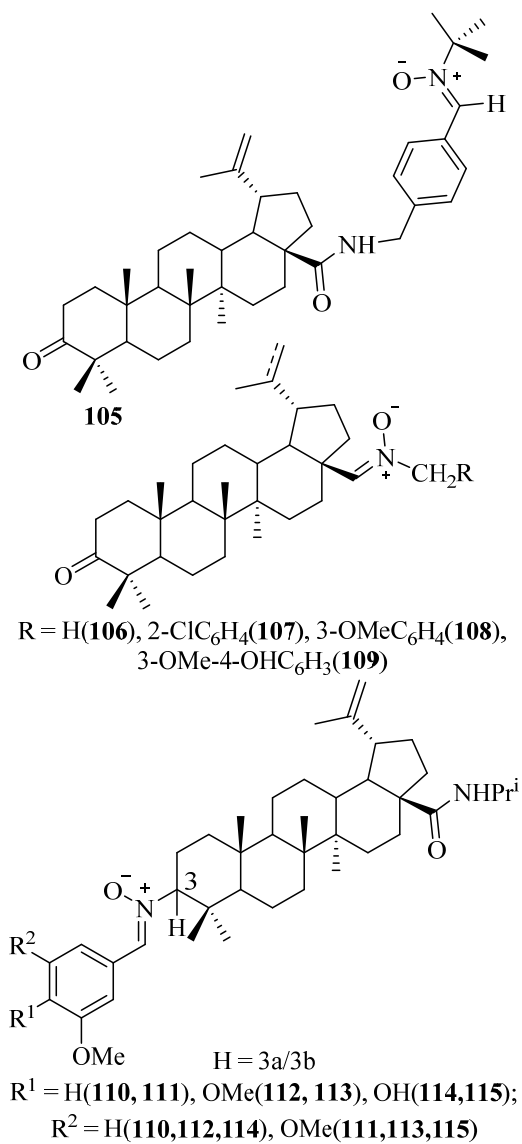


Схема 40



Тритерпеновые  $C^{28}$ -нитроны получены конденсацией бетулонового и дигидробетулонового альдегидов с гидрохлоридами метил- и бензилгидроксиламинов [130]. Введение нитронной группировки в положение  $C^3$  реализовано через конденсацию замещенных бензальдегидов с диастереомерными тритерпеновыми  $C^3$  гидроксиламинами с амидной функцией в положении  $C^{28}$ , полученными стереоселективным восстановлением соответствующего  $C^3$ -кетоксима действием  $NaBH_3CN$  в среде  $HCl-MeOH$  [131]. Варьирование амидной функции в структуре тритерпеноида и альдегидной компоненты позволит в дальнейшем пополнить существующий ассортимент нитронов на основе природных соединений, которые могут стать основой для разработки фармакологически активных соединений многофункционального действия. На основании двумерных спектров ЯМР  $^1H$ - $^1H$  NOESY установлена  $Z$ -конфигурация  $C=N$ -связи всех полученных тритерпеновых нитронов [129–131].

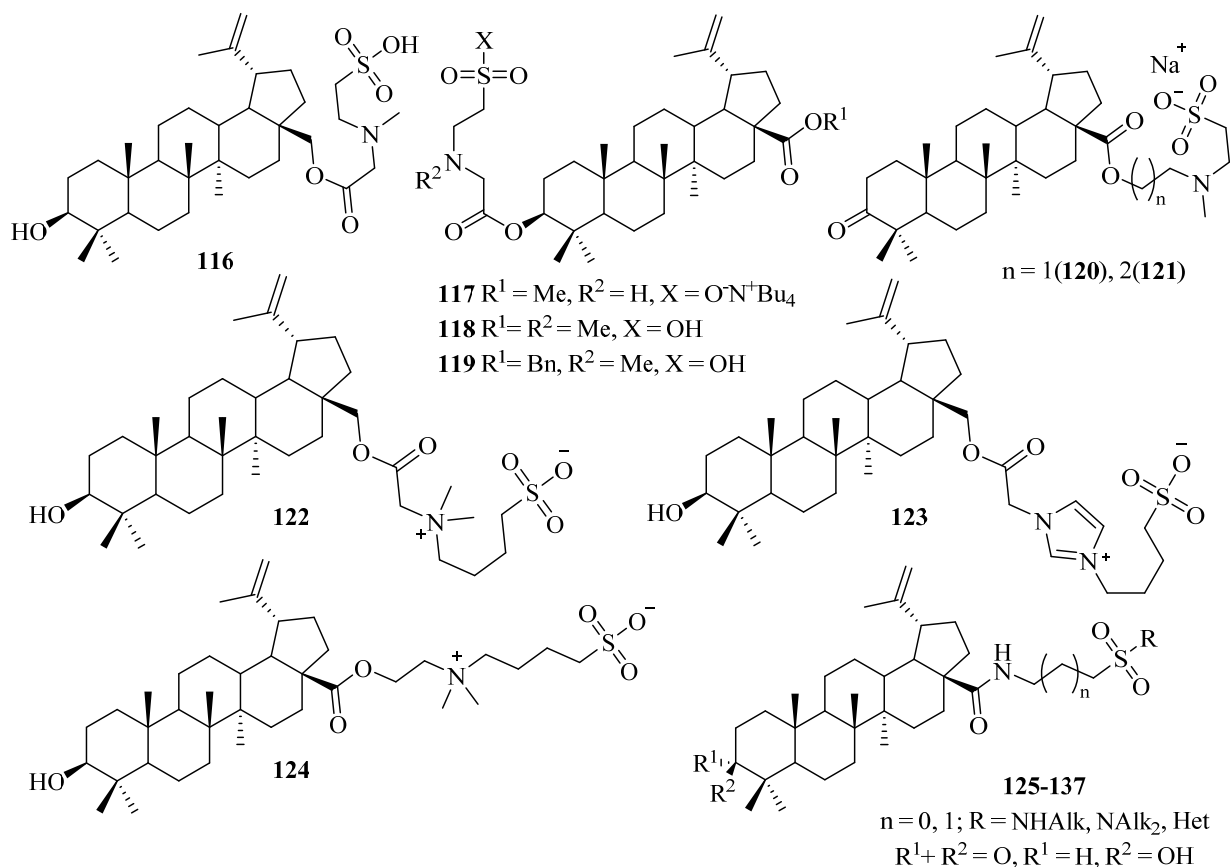
Разработан синтез различных типов сера-содержащих производных лупановых тритерпеноидов с остатками аминокансульфокислот, используя доступный эндогенный метабо-

лит таурин (2-аминоэтансульфокислота) и его гомологи –  $N$ -метилтаурин и гомотаурин (3-аминопропансульфокислота) (схема 41).

В результате проведенных исследований синтезирована серия конъюгатов хлорацетатов бетулина, бетулиновой кислоты и бромалкиловых эфиров бетулоновой кислоты с таурином,  $N$ -метилтаурином, их  $Na$ - или аммонийными солями [132, 133]. В экспериментах *in vitro* установлено, что производные тритерпеноидов с остатками таурина и  $N$ -метилтаурина обладают меньшей токсичностью по сравнению с нативными тритерпеновыми предшественниками [132].

На основе бетулина и бетулиновой кислоты синтезированы производные с остатками диметиламмоний- и имидазолийбутан-1-сульфоната – первые сульфобетаиновые производные в ряду пентациклических тритерпеноидов [134, 135] (схема 41). Целесообразность сульфобетаиновой модификации гидрофобных органических соединений обусловлена возможностью повышения их биодоступности (гидрофильности), созданием гелаторов и наноносителей для адресной доставки лекарственных средств и актуальна в разработке био- и гемосовместимых материалов медицинского назначения.

Схема 41



В экспериментах *in vitro* обнаружено умеренное дозозависимое действие полученных по C<sup>28</sup>-положению 4-(диметиламмоний)- и 4-(имидазолий)бутан-1-сульфонатов бетулина на усиление пролиферации клеток линии НЕК293 и Т-лимфоцитов человека, что позволяет рассматривать данные соединения как потенциальные иммуностимулирующие и репаративные агенты [134, 135].

Конъюгацией бетулоновой кислоты с аминокансульфонамидными блоками, полученными из таурина и гомотаурина, синтезирована серия потенциально биологически активных (противовирусных, антибиотических, противовоспалительных) производных бетулоновой кислоты с сульфонамидным фрагментом, содержащим остатки алкиламидов или *N*-гетероциклов, связанных с тритерпеновой матрицей амидоэтановым или амидопропановым спейсером [136, 137]. Синтез аналогичных производных бетулиновой кислоты проведен селективным восстановлением 3-кетогруппы в сульфонидах бетулоновой кислоты или конъюгацией бетулиновой кислоты с гидрохлоридами аминокансульфонамидов в присутствии реагента Мукаймы [138].

**Левоглюкозенон – биовозобновляемая платформа в стереоконтролируемых синтезах и превращениях**

Углеводы являются одним из важнейших классов природных соединений, на основе которых в результате последовательных ферментативных процессов формируются структуры большинства природных метаболитов, участвующих в обеспечении существования живых организмов. Развитие методов трансформации углеводов в природные соединения или в их аналоги, обладающие ценными свойствами, имеет особое значение как для развития органического синтеза, так и практического прило-

жения результатов. Для использования в синтезах классических углеводов необходима их предварительная подготовка в плане селективной защиты гидроксильных групп, дегидратации, окисления или других операций с целью последующих введения в целенаправленный синтез. С этой точки зрения левоглюкозенон уже готов к использованию: он является отличным диенофилом в реакциях Дильса–Альдера, а также электрофилом в реакциях нуклеофильного 1,2- и 1,4-присоединения [139]. Кроме того, наличие латентной альдегидной функции и диольного фрагмента значительно расширяют его возможности в органическом синтезе (рис. 17).

С 1985 г. в Уфимском институте химии под руководством д.х.н. Валеева Фариды Абдулловича (с 2024 г. под руководством его ученицы д.х.н. Файзуллиной Лилии Халитовны) ведутся научные исследования по изучению синтетического потенциала левоглюкозенона. За 40 лет по этой тематике защищены 2 докторские, 12 кандидатских диссертаций, осуществлены синтезы более 500 новых производных левоглюкозенона, которые опубликованы в открытой печати. В этом обзоре будут приведены лишь яркие результаты исследований этого уникального углеводного енона за последние 10 лет.

Одним из таких исследований являются подходы к иридоидам на основе левоглюкозенона и его производных, в ходе которых обнаружены новые превращения, внесшие значительный вклад в изучение химического потенциала этого уникального исходного субстрата. Так, на основе разработанного способа циклопентааннелирования галоидсодержащих производных левоглюкозенона предложен оригинальный «сульфонатный» способ получения изолевоглюкозенона из левоглюкозенона, из которого в 2 стадии синтезирован аналог иридоидов группы С [140] (схема 42).

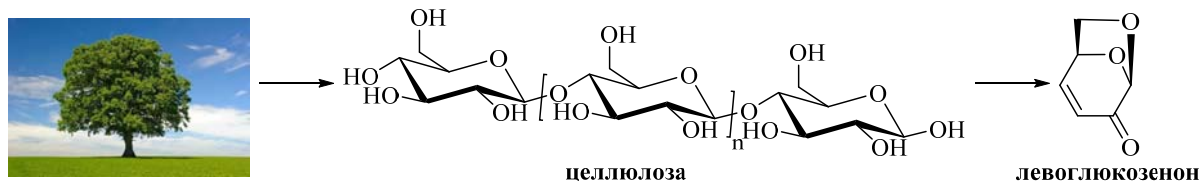


Рис. 17. Получение левоглюкозенона

С х е м а 42

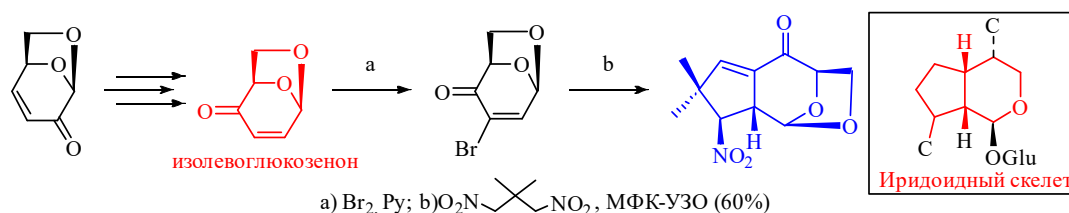


Схема 43

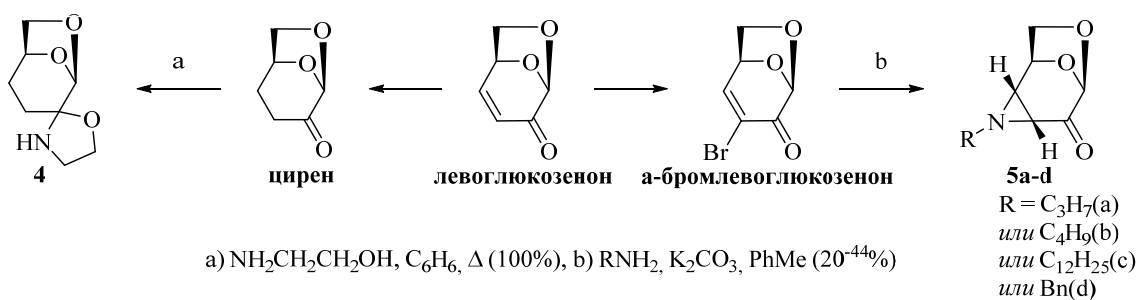


Схема 44

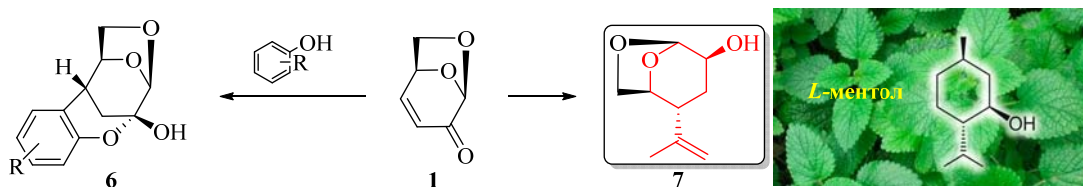
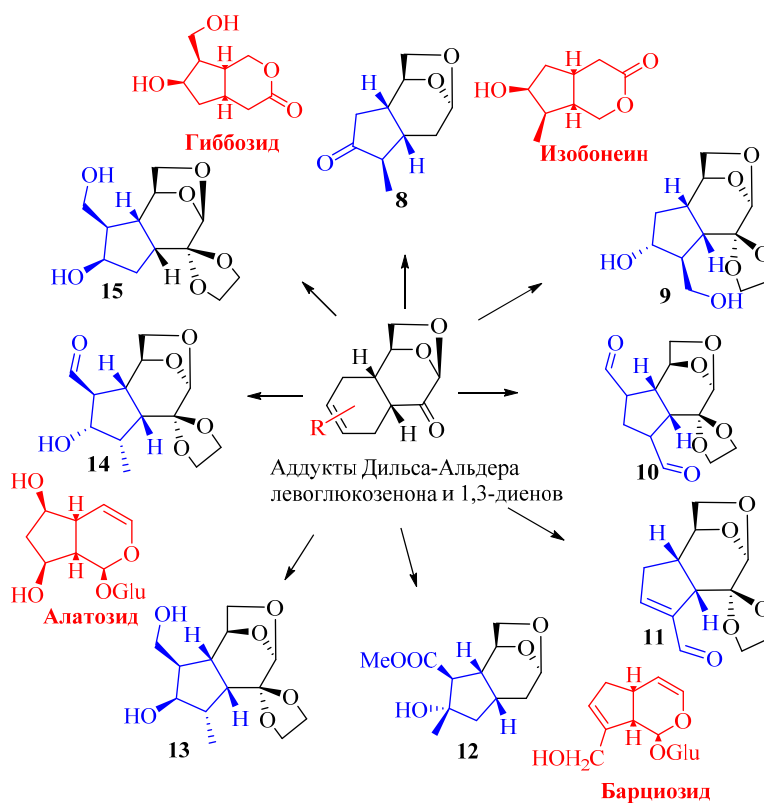


Схема 45



Осуществлены одностадийные синтезы оптически активных азотсодержащих гетероциклов на основе дигидропроизводного левоглюкозенона **цирена** и  $\alpha$ -бромпроизводного левоглюкозенона [141] (схема 43).

Продемонстрирована возможность получения окса-производных путем непосредствен-

ного введения изопропильной группы при УФ-облучении в структуру левоглюкозенона и последующих превращений полученного производного в рамках перехода «углеводы – терпеноиды» [142] (схема 44).

Найдены условия реакции присоединения фенолов, содержащих гидроксильную и ме-

тильную группы в *орто*-положении, с лево-глюкозеноном, которые завершаются спонтанной кетализацией кетогруппы углеводного остатка с образованием хиральных хроманов [143–145].

Важное значение в химии левоглюкозенона играют доступные аддукты Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов, которые нашли широкое применение в области синтеза аналогов цикlopentanойдов и элеутезидов.

Разработаны способы трансформации циклогексенового кольца в цикlopentanовое в аддуктах Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-бутадиеном, пипериленом, цикlopентадиеном путем расщепления двойной связи (периодатного и озонлизом) и внутримолекулярной альдольной конденсации полученных диальдегидов [146–149]; сигматропных перегруппировок  $\alpha$ -кето-эпоксипроизводных аддуктов, в т.ч. фотохимической трансформации [150] (схема 45).

Схема 46

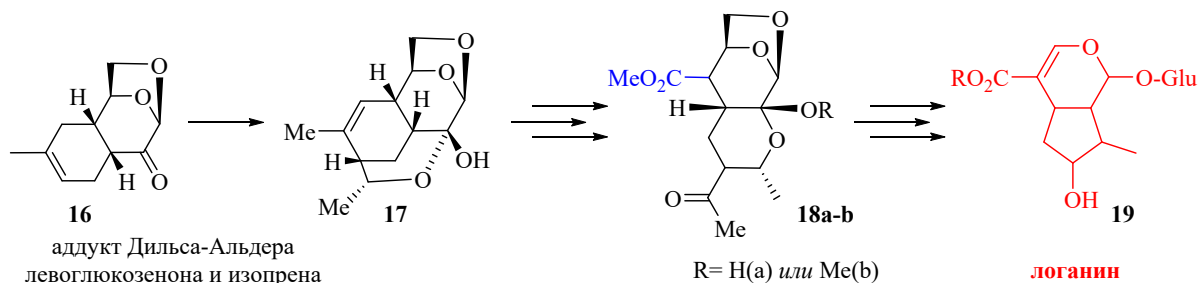


Схема 47

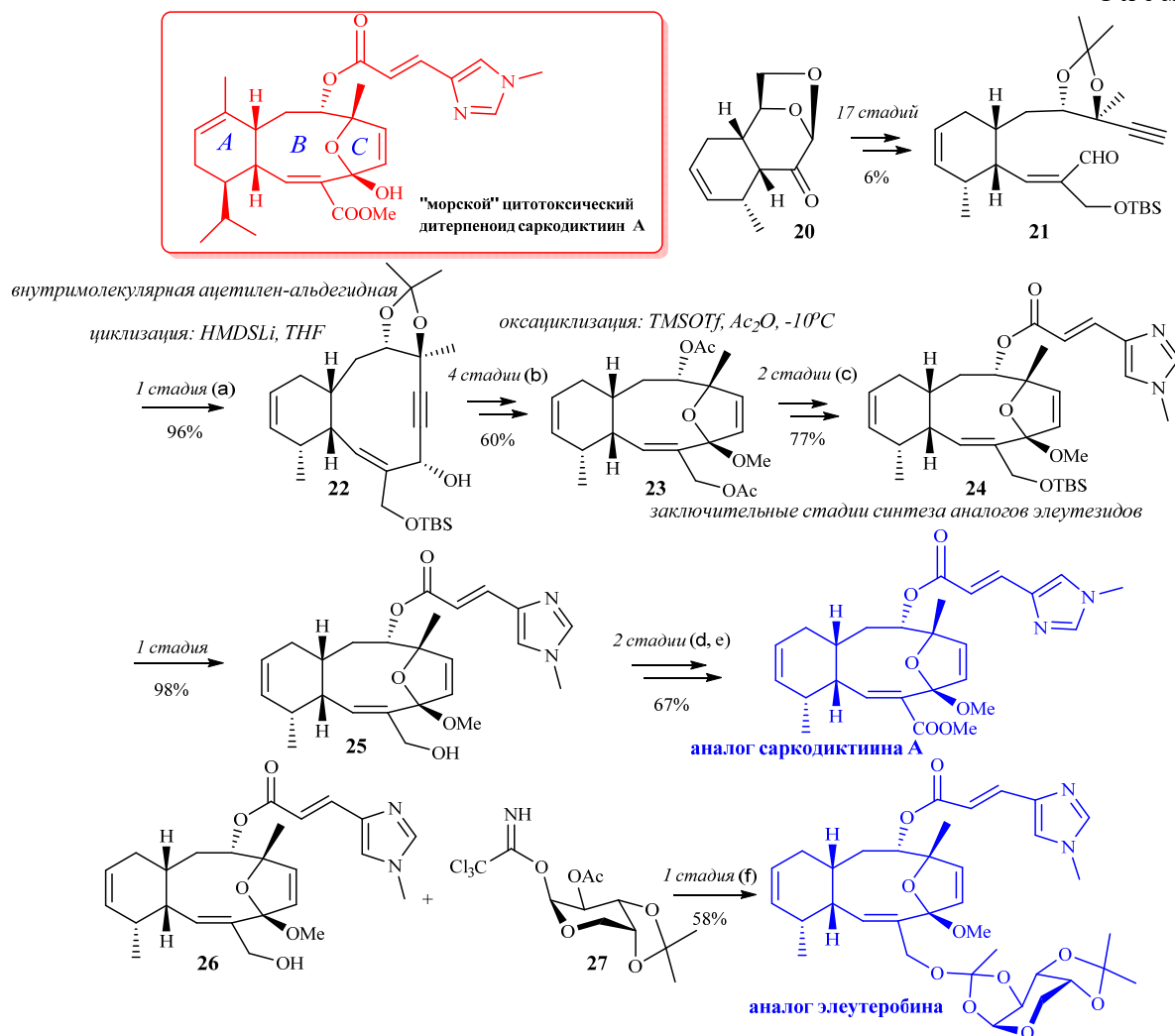




Схема 48

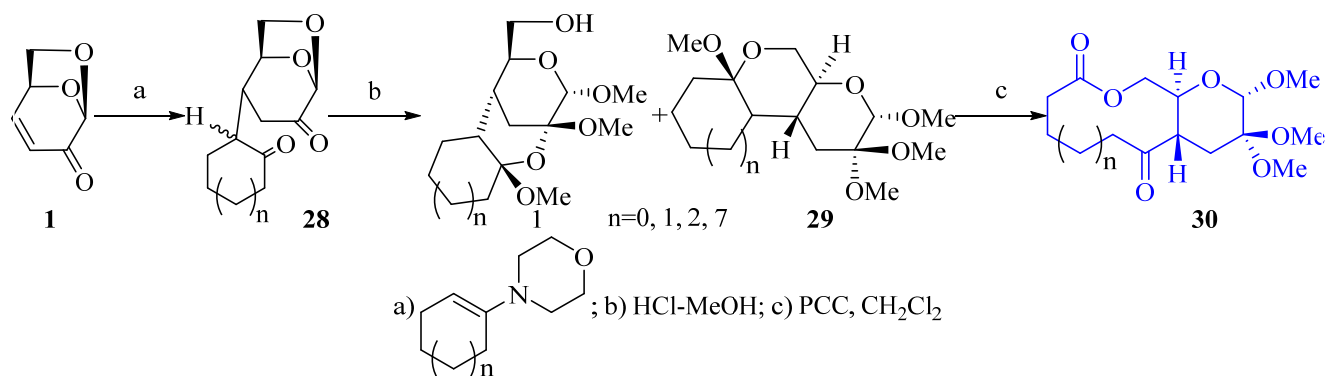
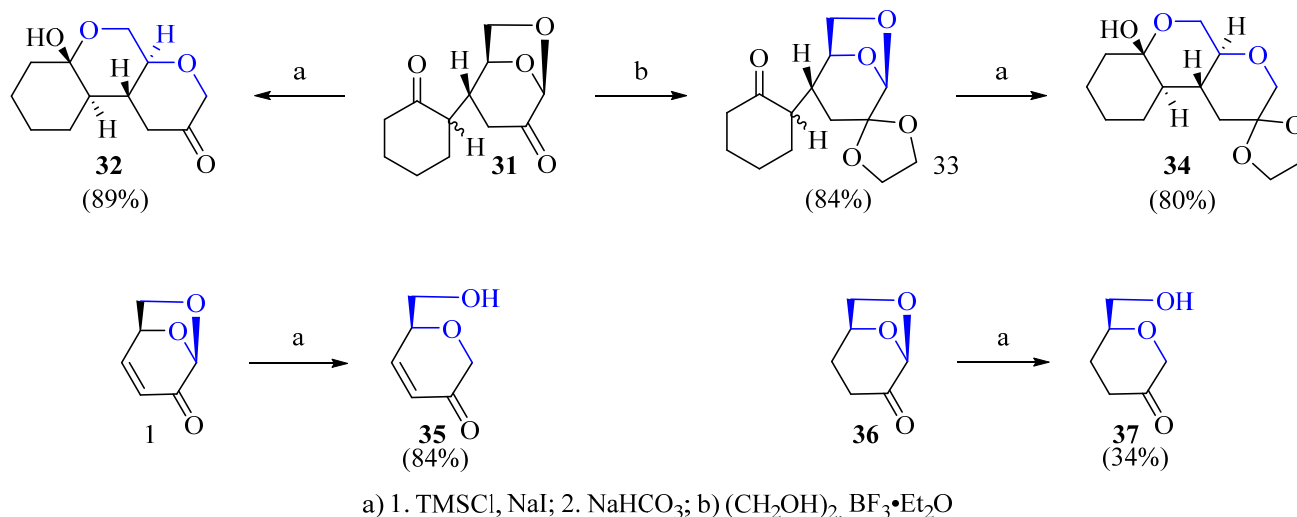


Схема 49



На основе продукта еновой реакции кетализации аддукта Дильса–Альдера левоглюкозенона и изопрена разработаны 2 способа получения ключевого синтона для синтеза монотерпенового иридоида логанина, ключевого предшественника в биогенетическом синтезе целого ряда индольных алкалоидов, обладающего широким спектром биологической активности [151–153] (схема 46).

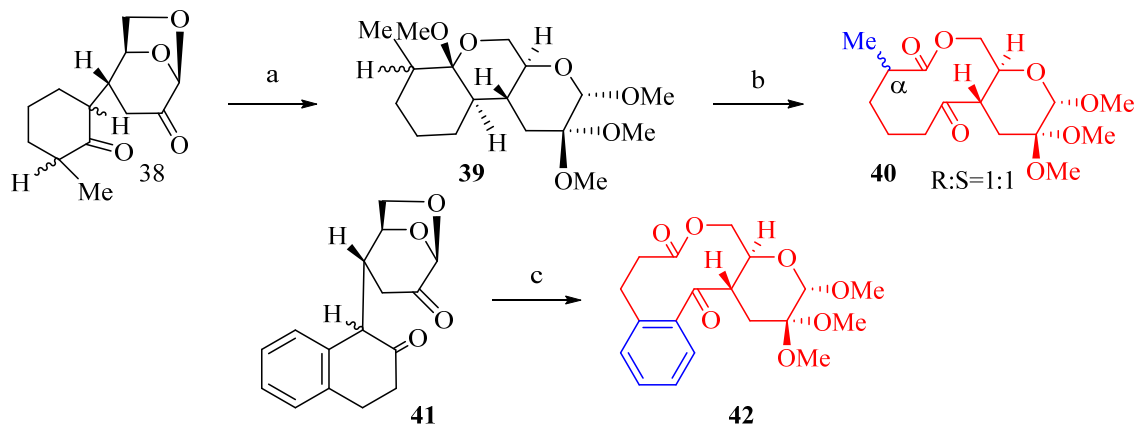
На основе аддукта Дильса–Альдера левоглюкозенона и пиперилена разработана схема 26-стадийного химического синтеза аналога «морского» цитотоксического саркодиктиина А с 14-метилциклогексеновым циклом А, ключевой стадией которой является внутримолекулярная ацетилен-альдегидная конденсация в 10-членный карбоцикл боковых цепей при метилциклогексеновом ядре [154–157] (схема 47).

На основе синтезированных впервые в лаборатории аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов [158, 159] разработан двухстадийный способ получения лактонов среднего и большого размеров цикла, ключевая стадия в которых заключалась в раскрытии 1,6-

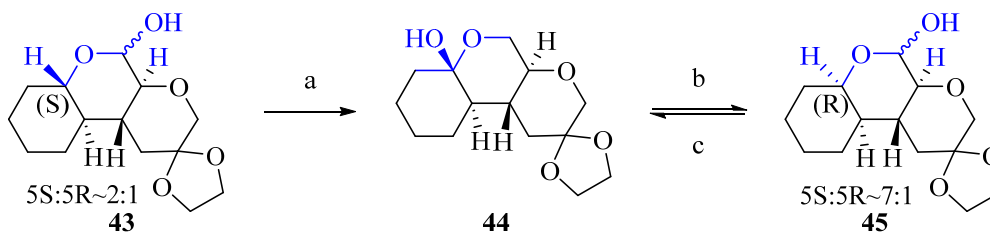
ангидромостики и в последующем расщеплении С–С-связи действием хромовых реагентов [160] (схема 48).

Изучены внутримолекулярные превращения лактонов в хиральные циклоалкенонны [161, 162]. Предложен новый способ раскрытия 1,6-ангидромостики с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных, сопровождающийся образованием соответствующих производных пиран-3-она [163] (схема 49).

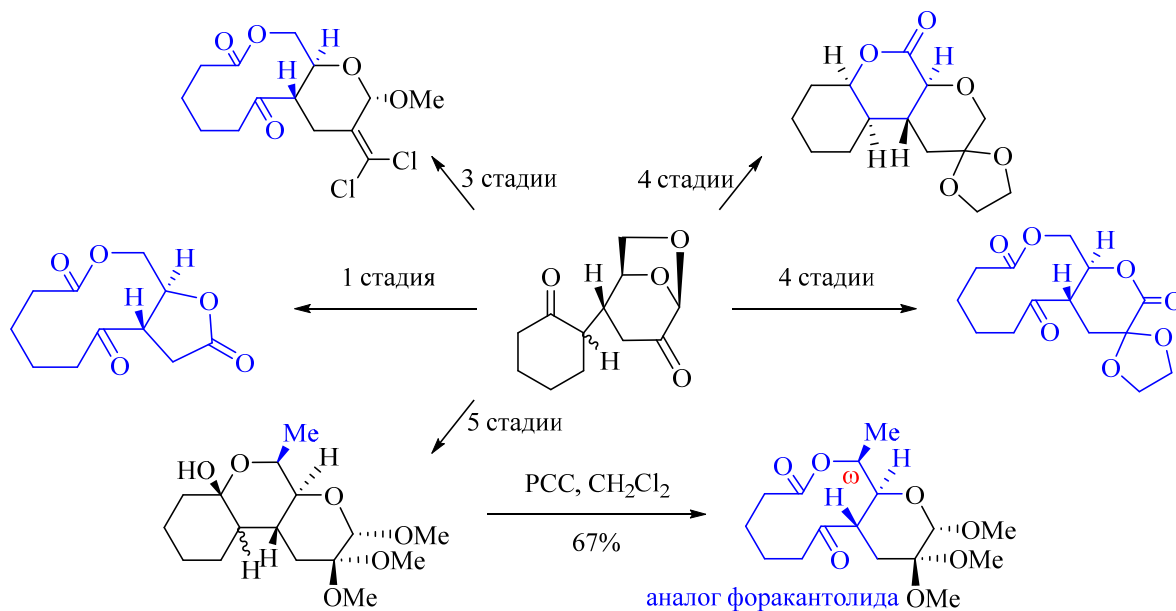
Учитывая тот факт, что природные лактоны содержат в своей структуре различные заместители, в продолжение исследований нами разработаны способы введения алкильных, арильных заместителей в  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\omega$ -положения лактонного цикла в нонано-9-лактонах, полученных из левоглюкозенона [164]. Для введения в  $\alpha$ -положение лактона удобными исходными соединениями оказались аддукты Михаэля левоглюкозенона и метилциклогексанона. Проблема введения ароматического цикла в молекулу нонано-9-лактона была решена аналогично исходя из соответствующего  $\Delta^3$ -аддукта (схема 50).



a) HCl, MeOH (71%); b) PCC (82%); c) 1. HCl, MeOH; 2. PCC (40%)



a) Na, диглим,  $\Delta$  (67%); b) NaH, ТГФ,  $\Delta$  (58%); c) Ni/Ra, Бензол,  $\Delta$  (100%)



В ходе синтеза  $\omega$ -алкилированных лактонов обнаружена новая реверсивная кеталь-ацетальная перегруппировка в полукетале, полученном в ходе раскрытия 1,6-ангидромостики в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона, состоящая в восстановлении полукетальной группы в простую эфирную и окислении ее спиртовой компоненты в полуацеталь-

ную группу при действии NaH и Ni/Ra [165] (схема 51).

Разработаны возможности модификации углеводного фрагмента в нонано-9-лактонах [166–168]. На основе диастереомерных аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона получен аналог форакантонида –  $\omega$ -метилированного лактона [169] (схема 52).

В химическом поведении интересными оказались аддукты Михаэля левоглюкозенона с  $\alpha$ -нитро- и карбоэтоксиклододеканонами наличие макроциклического фрагмента в которых приводил к неожиданным результатам [170]. Так, на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и  $\alpha$ -этоксикарбонилциклододеканона удалось осуществить региоселективные способы разрыва связей при  $\alpha$ -замещенной свободной кетогруппе и кетогруппе, защищенной диоксолановой группой [171] (схема 53). Обнаружена редкая аллильная перегруппировка  $\alpha$ -нитро- $\alpha'$ -енолэфирного производного аддукта Михаэля

левоглюкозенона и  $\alpha$ -нитроциклододеканона под действием  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , приводящая к стереоспецифичному образованию спирта со сдвигом двойной связи в мостик, озонолитическое расщепление которого завершается получением  $\alpha$ -гидроксизамещенного макролида [172]. Следует отметить, подобные превращения не были обнаружены для других аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов.

Внутримолекулярной альдольной конденсацией в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклододеканона синтезировано карбоциклическое соединение [173] (схема 54).

Схема 53

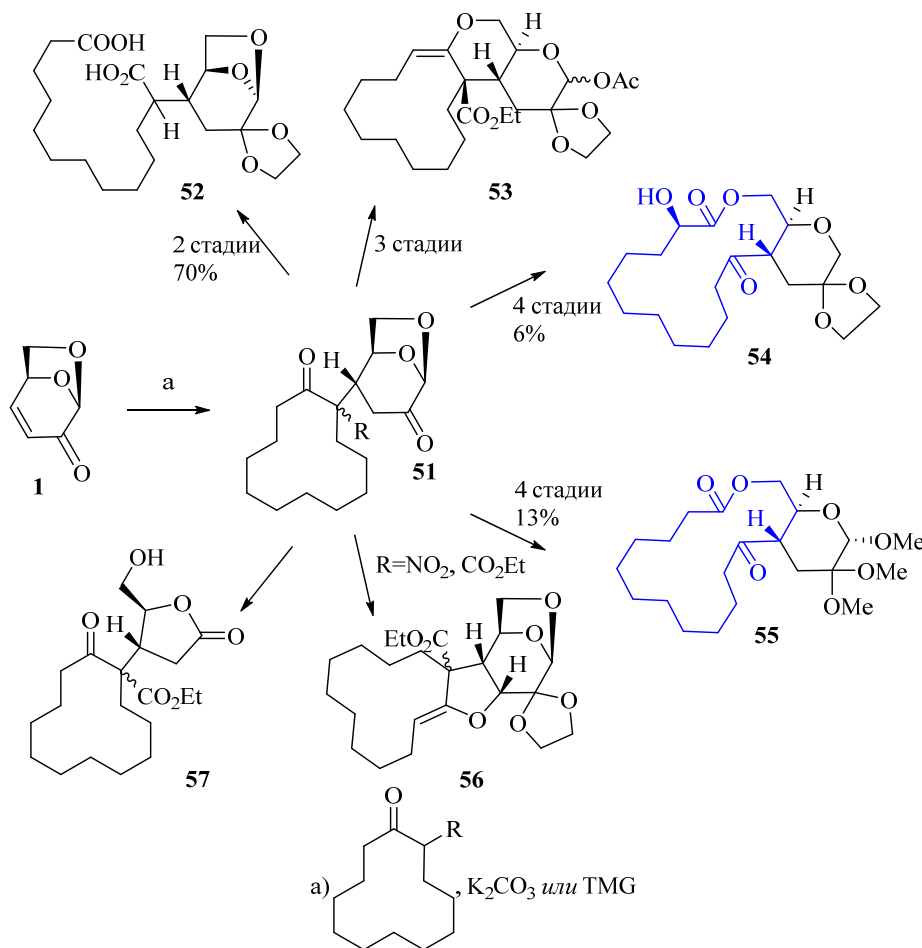
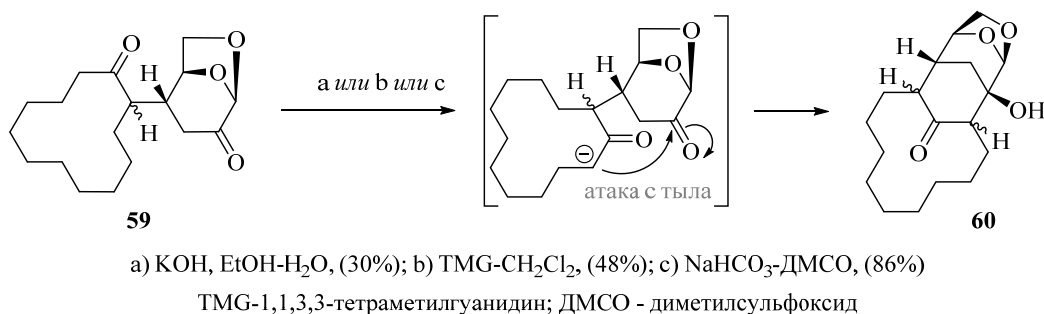
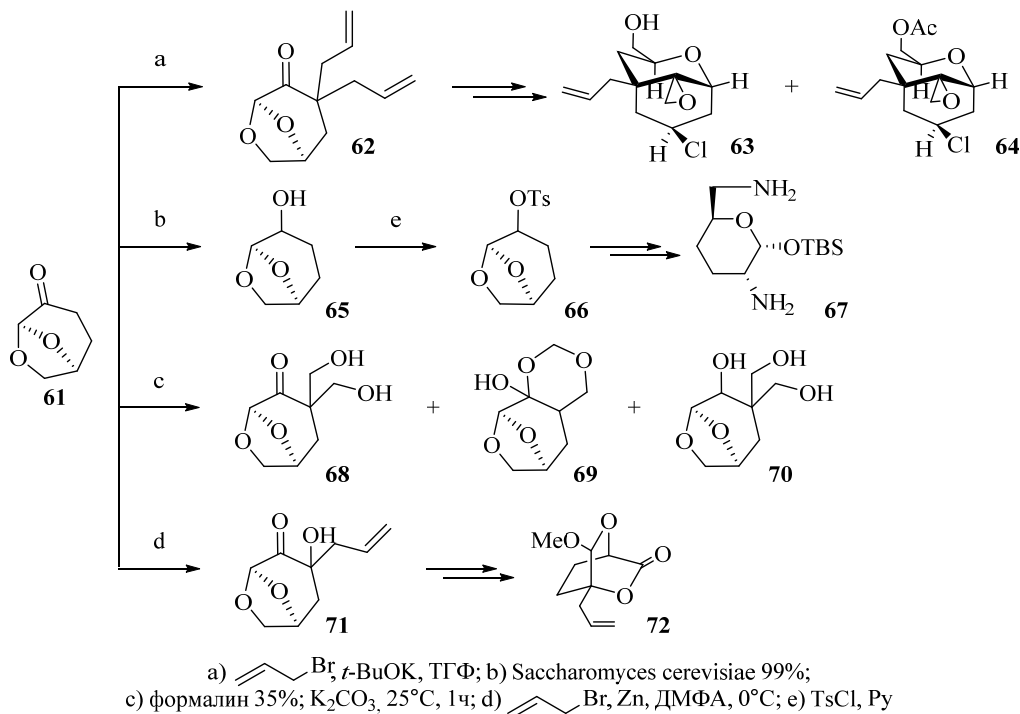


Схема 54





В последние годы благодаря доступности возрос интерес к дигидропроизводному левоглюкозенону с торговым названием цирен [174]. Более широкое применение цирен нашел в «зеленой химии» как полярный растворитель. Наряду с этим в литературе появляются работы по изучению синтетического потенциала цирена, обнаруживаются новые его превращения в области синтеза ценных прекурсоров для органической химии. Так, впервые осуществлена реакция  $\alpha,\alpha$ -алкилирования цирена бромистым аллилом [175]; на основе диаллилпроизводного разработан синтез модифицированного кора трихотеценов, а его иодциклизация приводит к образованию бис-тетрагидрофурановой системы ацетогенинового типа. Впервые обнаружено, что цирен взаимодействует с формалином в присутствии оснований, приводя к трем фармакоперспективным хиральным соединениям [176] (схема 55). На основе аддукта 1,2-присоединения цирена к бромистому аллилу разработаны короткие синтезы 2- и 5-аллилпроизводных  $\alpha$ -пирона [177]. Полученные 2- и 5-аллилпроизводные  $\alpha$ -пирона перспективны в плане изучения взаимосвязи структура–активность. Предложен микробиологический метод восстановления цирена, который заинтересовал ученых не только для использования в синтезах, например, пурпурозамина, но и как способ получения и безопасного хранения водородной энергии [178].

Изучена токсичность левоглюкозенона и цирена, исходя из величин острой токсичности

(LD50) при внутрибрюшинном пути введения, согласно классификации химических веществ по параметрам острой токсичности субстанцию цирена можно отнести к 3 классу (умеренно-токсичные вещества), а субстанцию левоглюкозенона ко 2 классу опасности. Выявлены цитотоксические, фунгистатические, бактериостатические, антиагрегационные и антикоагулянтные свойства ряда полученных производных левоглюкозенона.

В результате систематического изучения свойств левоглюкозенона и его дигидропроизводного цирена выявлены новые синтетические возможности этих углеводных производных, позволившие предположить новые синтетические хиральные субъединицы для тонкого органического синтеза.

**[2+2]-Аддукты дихлоркетена с циклопентадиеном и триметилсилилциклопентадиеном. Наведение хиральности, функционализированные моно- и бициклические аллилсиланы, их некоторые специфические реакции.**

**Полный синтез метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J<sub>2</sub>**

За последнее десятилетие существенные результаты были получены в рамках развития синтетического потенциала предложенного ранее способа оптического расщепления легкодоступных [2+2]-аддуктов дихлоркетена с циклопентадиеном и его производными [179, 180]. На схеме 56 представлена общая схема превращений, основанная на использовании хирального фени-

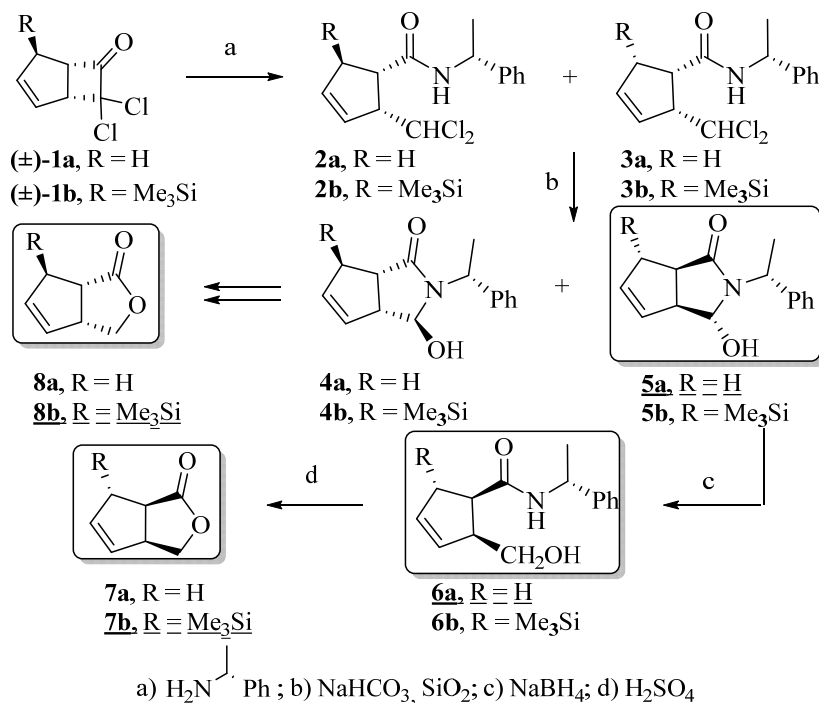
лэтиламина для нуклеофильного раскрытия циклобутанового фрагмента аддуктов **1\*** с образованием диастереомерных амидов **2** и **3**, которые в ходе гидролиза приводят к бициклическим лактам-аминалям **4** и **5**, имеющим достаточные различия в полярности для их хроматографического разделения. Удаление хирального вспомогательного агента кислотным гидролизом происходит после восстановления латентной альдегидной группы с образованием амидов **6** и приводит к получению энантиомерно чистых бициклических лактонов **7** и **8** [181, 182].

Проведенные далее исследования касались изучения химических свойств полученных соединений и расширения их потенциала для использования в направленном синтезе.

Взаимодействие производных циклопентадиена **5a** и **6a** с формальдегидом в условиях реакции Принса. Высокая функциональная загруженность диастереомерных производных **5a** и **6a** оказала определяющее влияние на ход химических трансформаций при взаимодействии с формальдегидом в кипящей муравьиной кислоте. Так, в обоих случаях наблюдались исключительно процессы внутримолекулярной циклизации с образованием би- и трициклических производных **8, 9** и **12, 13** (схема 57) [183].

Отличительной особенностью обоих представленных взаимодействий по Принсу является внутримолекулярная атака оксокарбениевых интермедиатов, формирующихся в структурах самих субстратов (схема 58).

С х е м а 56



С х е м а 57

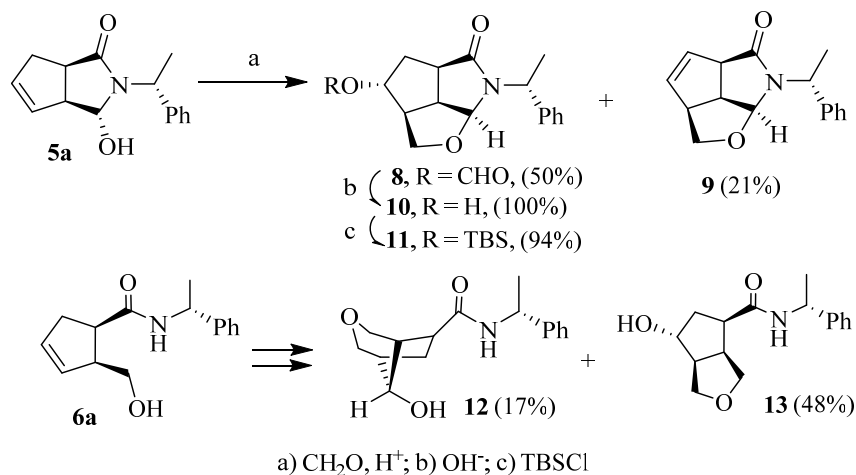


Схема 58

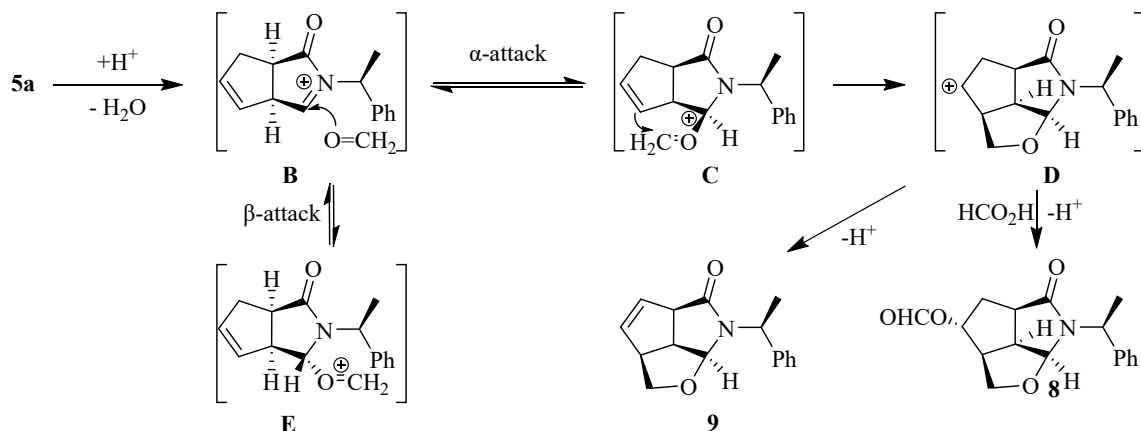
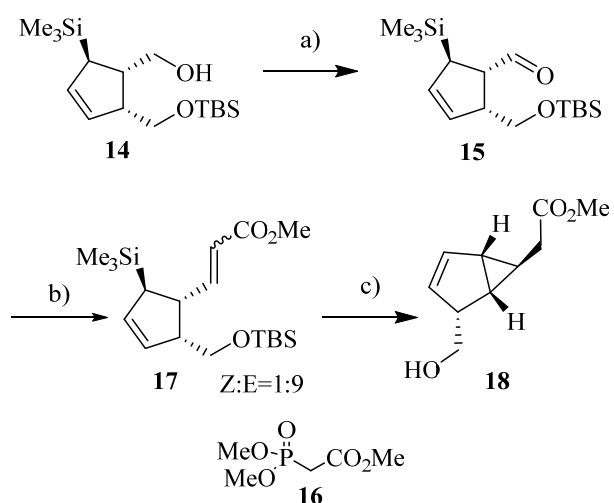
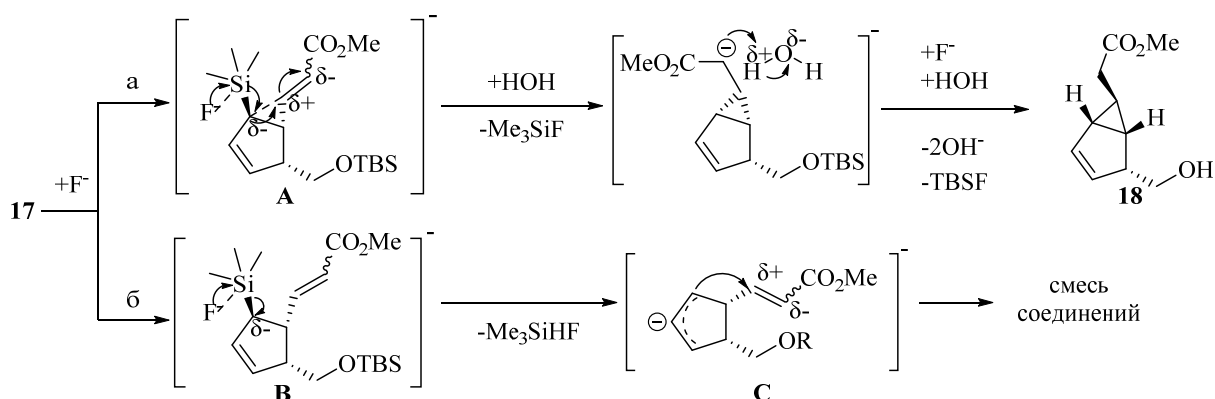


Схема 59



a)  $(COCl)_2$ , TEA, ДМКО; b) **16**,  $NaH$ , 80%; c) TBAF, 81%

Схема 60



Химические превращения энантиомерных аллилсилиановых производных триметилсил-циклопентадиена **7b** и **8b**. Внутримолекулярное «пуш-пулл»-типа циклопропанирование аллиловых триметилсилциклопент-2-енов, содержащих при  $C^5$  заместитель с активированной двойной связью.

В рамках разрабатываемого нами подхода к синтезу кросс-сопряженных цикlopентенонов был разработан новый вариант синтеза производных бицикло[3.1.0]гекс-2-ена [184, 185]. Один из реализованных вариантов построения подобных бициклов из спирта **14**, включает переход  $14 \rightarrow 15 \rightarrow 17$ , приведший к 1:9-смеси  $Z/E$ -

изомеров. Однако дальнейшая попытка деблокирования ОН-группы действием тетрабутиламмонийфторида (TBAF) сопровождалась неожиданной реакцией внутримолекулярного циклопропанирования с образованием соединения **18** (схема 59).

Структура полученного соединения была подтверждена анализом данных двумерных спектров ЯМР и по результатам ряда дополнительных экспериментов нами был предложен следующий механизм взаимодействия (схема 60).

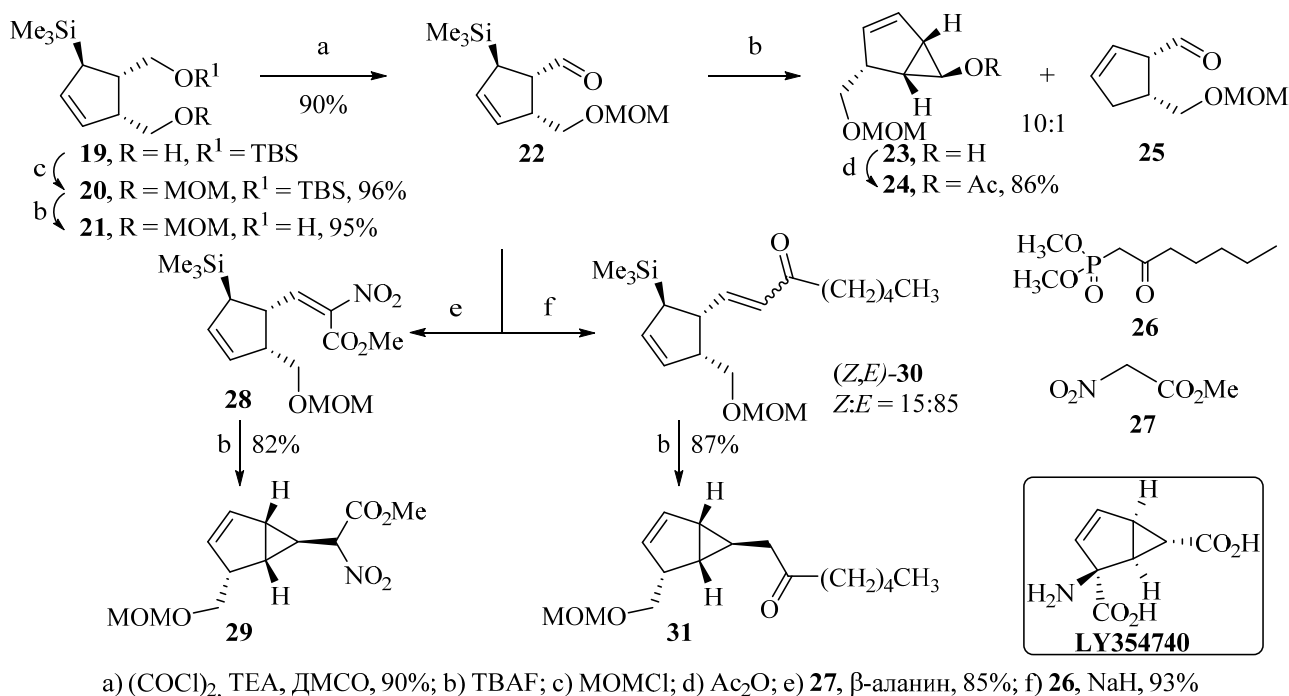
Очевидно, что процесс протекает при участии промежуточного аллилового аниона, однако близость акрилатного фрагмента в благоприятном для циклизации пространственном расположении способствует протеканию циклопропанирования по «пуш-пульному» механизму через **A** (путь «а»). В качестве альтернативного, может выступать вариант ступенчатого превращения через интермедиат **B** (путь «б»).

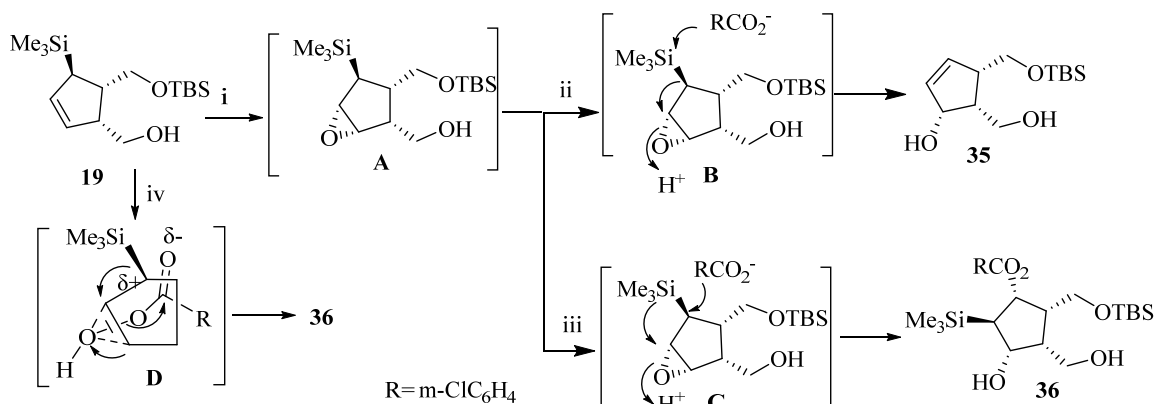
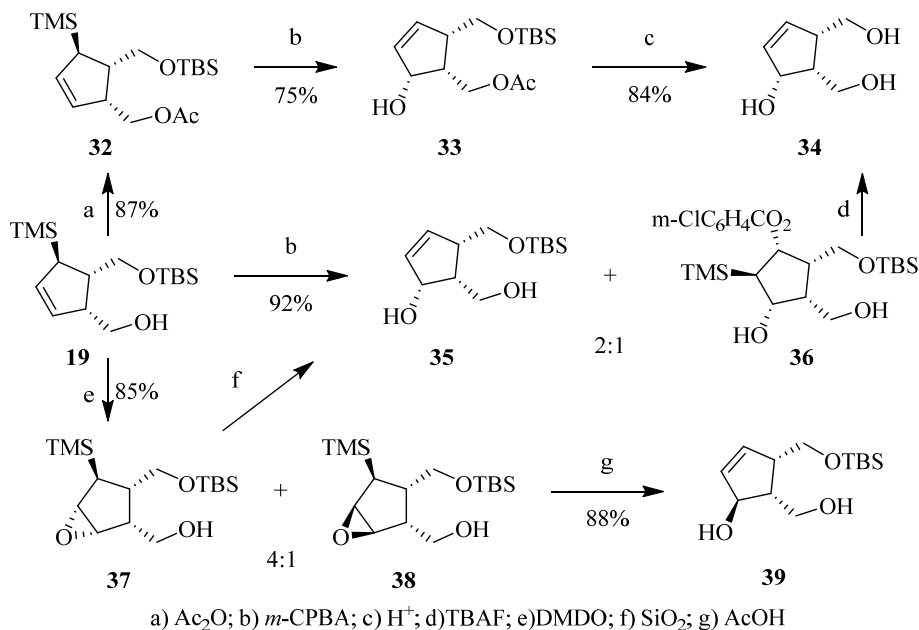
В плане расширения синтетического потенциала данной реакции было решено изучить ряд других производных, которые могли бы принять участие в подобного рода внутримоле-

кулярных процессах циклизации (схема 61). Обнаруженный новый тип трансформаций циклопентеновых аллилсиланов открывает существенные перспективы в синтезе производных бицикло[3.1.0]гекс-2-ена, которые представляют интерес для лечения нейродегенеративных расстройств, например как эффективный модулятор метаботропных глутаматных рецепторов **LY354740** [186].

Эпоксидирование аллилсиланового фрагмента. Другой синтетической трансформацией аллилсиланов представляется возможность превращения аллилсиланового фрагмента молекулы в аллильно-спиртовой [187]. Непосредственное окисление предшествующего соединению **19** диола действием *мета*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA) протекало с образованием большого числа побочных соединений и единственного изомера **34** с выходом около 40%. В этой связи, в реакцию эпоксидирования был вовлечен моносилилированное производное **19**, в результате помимо основного продукта реакции **35**, наблюдалось образование необычного побочного пентазамещенного цикlopентана **36** (схема 62).

Схема 61





Структура последнего, кроме двумерных спектров ЯМР, была также подтверждена химически путем обработки тетрабутиламмонийфторидом (TBAF) с получением all-*cis*-триола **34**. В это же время взаимодействие с диметилдиоксираном (DMDO) генерируемым *in situ* приводило к 4:1-смеси малостабильных эпоксидов **37** и **38**, которые были преобразованы в соответствующие аллиловые спирты **35** и **39**. В случае дизацищенного диола **32** после взаимодействия с *m*-CPBA был выделен единственный продукт **33**, который при выдерживании с ионообменными смолами также приводил к триолу **34**.

На схеме 63 представлен предполагаемый механизм взаимодействия **19** с *m*-CPBA, приводящий к образованию необычного пентазамещенного соединения **36**. Так, если образование аллилового спирта **35** легко объясняется из-

вестным процессом протодесилилирования нестабильного эпоксида **A** (интермедиат **B**, путь «i–ii»), то второй продукт **36** может быть получен двумя различными путями: по процессу, схожему с протодесилированием (интермедиат **C**, путь «i–iii»), или в ходе самого эпексидирования, по согласованному механизму через **D** (путь «iv»).

Полный синтез метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ<sub>2</sub>. В отличие от других простагландин 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J<sub>2</sub> привлекает внимание как своеобразием кросс-сопряженного строения (рис. 18), так и разнообразием биологической активности в модуляции воспалительных процессов, апоптоза и др. [188, 189]. В качестве наиболее перспективного интермедиата был выбран метиловый эфир **41** – промежуточный продукт формирования  $\alpha$ -цепи (схема 64).



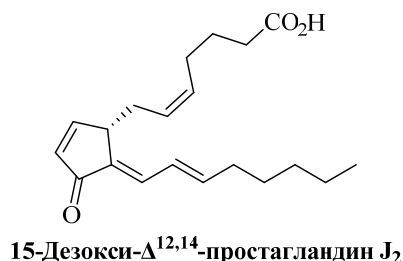
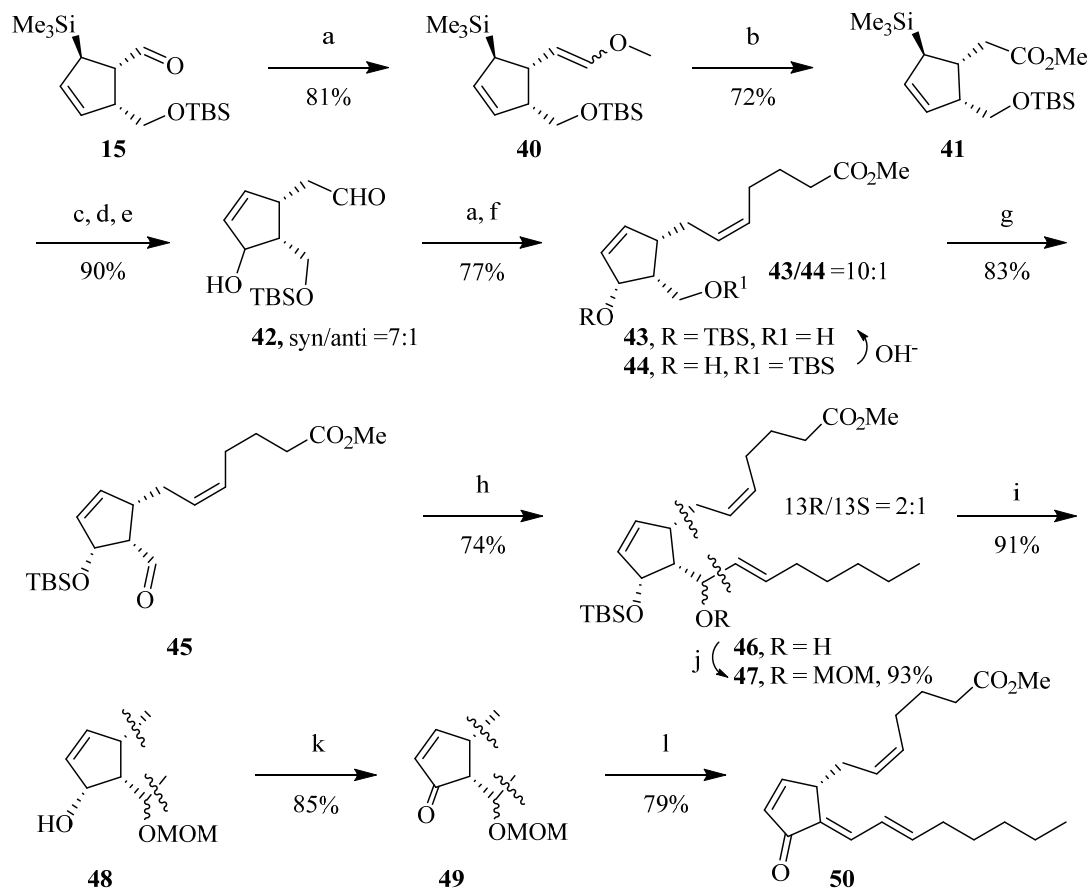


Рис. 18. Структура 15-дезоксидельта<sup>12,14</sup>-простагландин J<sub>2</sub>

Эпоксицирование аллилсилилового фрагмента действием DMDO протекало с высокой стереоселективностью, приводя после обработки уксусной кислотой к разделимым на силикагеле продуктам *syn*- и *anti*-**42**. Интересным синтетическим решением стало введение во вторую стадию формирования α-цепи продукта восстановления сложноэфирной группы основного изомера **42**. Пространственная ориентация и близость фрагментов спиртовых групп субстрата при избытке основания способствовали

миграции силильной защитной группы с образованием соединения **43** с высоким выходом. Интересно, что этот переход протекал как при самой реакции Виттига, так и отдельно, при индивидуальной обработке основаниями блока **44** [190]. Последующее окисление **43** и алкилирование образующегося альдегида **45** литиевым производным 1-йодгептена приводили к смеси изомерных спиртов **46**. После защиты свободной гидроксильной группы в виде MOM-эфира **47**, десилилирование дало аллильный спирт **48**, который после окисления до енона **49** легко вступал в последовательность реакций гидролиз-дегидратация под действием трифторуксусной кислоты (TFA). Полученный в результате нативный представитель кросс-сопряженных цикlopентенонов [191–196] – метиловый эфир 15-дезоксидельта<sup>12,14</sup>-простагландин J<sub>2</sub> **50** не только продемонстрировал возможность практической реализации выбранной ранее стратегии, но и подтвердил синтетическую ценность разработанного общего подхода к энантиомерным бициклическим лактонам **7** и **8** (см. схему 56).

Схема 64



a) реакция Виттига; b) PCC; c) DMDO; d) AcOH; e) DIBAL-H; f) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; g) окисление по Сверну **43**; h) 1-йодгептен, BuLi; i) TBAF; j) MOMCl; k) CrO<sub>3</sub>·2Py; l) TFA

**Альтернативный вариант оптического расщепления [2+2]-аддукта цикlopен-тадиена с дихлоркетеном. Синтез энантиомеров эпоксилактона и лактондиола Кори, лактона Грико и Энтекавири**

Новые аспекты использования рацемического бицикла **(±)-51** в синтезе хиральных блок-синтонов для цикlopен-таноидов основаны на превращениях индивидуальных диастереомерных амидов **(-)-52a** и **(+)-52b**, полученных дециклизацией рацемического дихлорлактона **(±)-53** **(+)-α**-метилбензиламином (схема 65) [197].

В ходе изучения реакции электрофильной циклизации амида **(-)-52a** обнаружена новая инициируемая основанием перегруппировка –

превращение **(+)-54** в эпоксилактон **(+)-55** [179], разработаны новые практические варианты получения широко используемого в синтезе простагландинов и их аналогов лактондиола Кори **(-)-58a** [197], а также лактона Грико **(-)-57a** [179] и эпоксилактона Кори **(-)-56a** (схема 66) [197].

Приведенные подходы к ключевым блокам представляются наиболее практичными и эффективными из числа известных, а из диастереомера **(+)-52b** с использованием аналогичной последовательности превращений синтезировали энантиомер эпоксилактона Кори [197]. Улучшенный синтез лактондиола Кори **(-)-58a** из лактона Грико **(-)-57a** описан в нашей ранней статье [198].

Схема 65

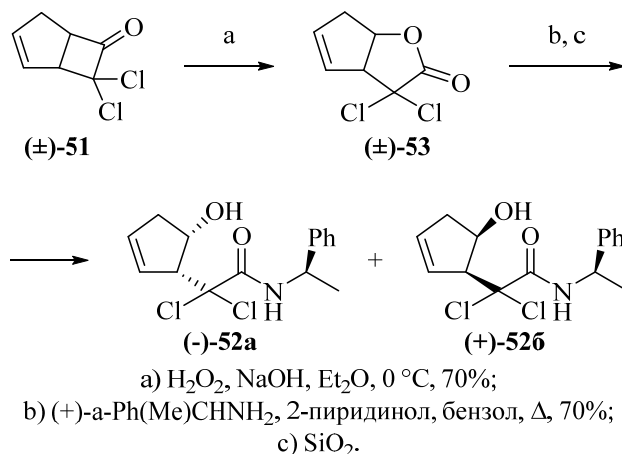
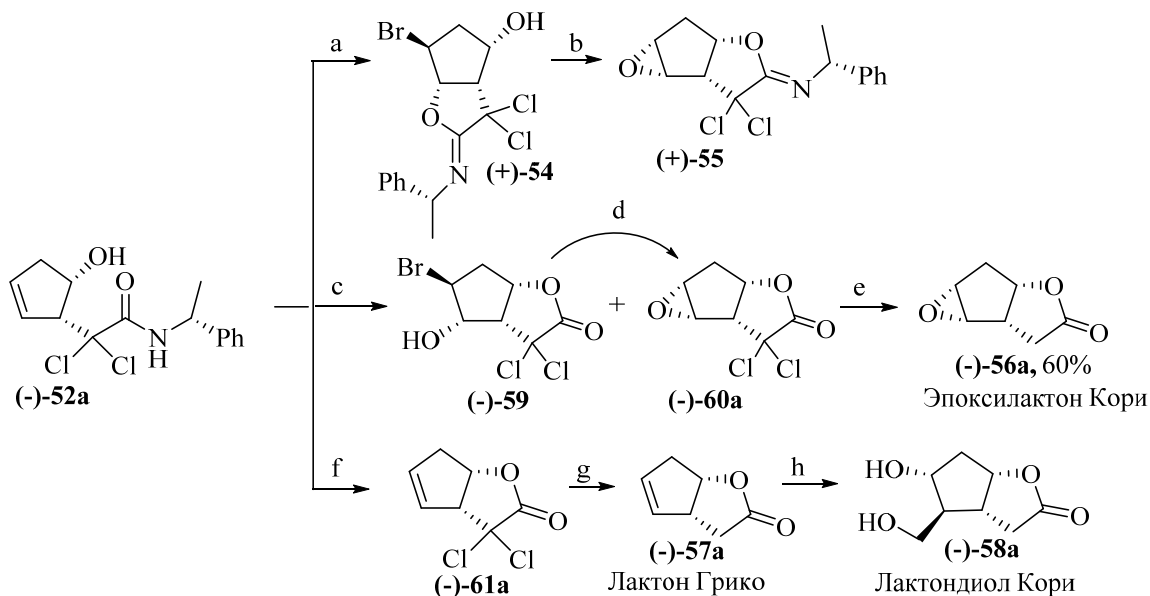
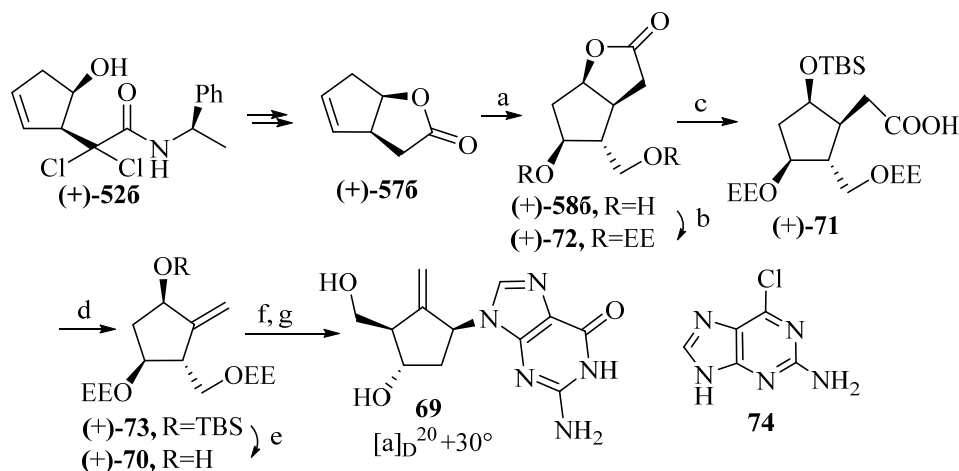
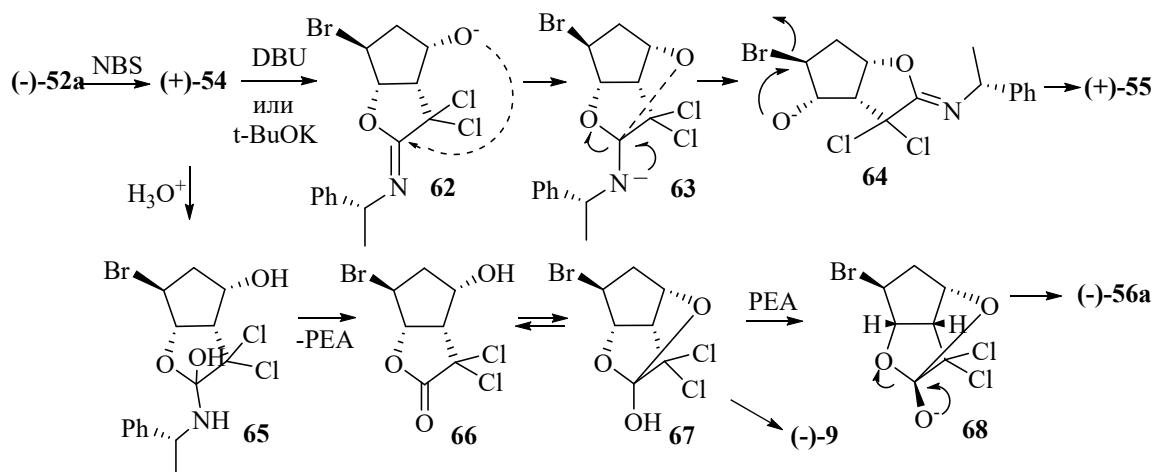


Схема 66





- a) 1.  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ ,  $\text{HCOOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; 2.  $\text{MeONa}$ ,  $\text{MeOH}$ , 65%; b)  $\text{CH}_2=\text{CHOEt}$ , PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  
 c) 1.  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\Delta$ ; 2.  $\text{TBSCl}$ , Имидазол, ДМАП,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\div 25^\circ\text{C}$ ; 3.  $\text{H}_2\text{O}$ , 70%;  
 d)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Py}$ , бензол,  $\Delta$ , 53%; e) TBAF, ТГФ, 90%;  
 f) **74**,  $\text{PPh}_3$ , DIAD,  $-10^\circ\text{C}$ , 58%; g)  $\text{HCl}$ -ТГФ (1:2),  $\Delta$ , 90%.

Касательно возможных путей образования эпоксисодержащих блоков (+)-55 и (-)-56a отметим следующее. Образование эпоксииминоэфира (+)-55 из бромгидрина (+)-54 начинается с внутримолекулярной атаки  $\gamma$ -гидроксианиониминного атома углерода в соединении **62** и генерирования заряженного трициклического интермедиата **63**. Последующий селективный разрыв одной С-О связи в последнем и  $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещение галоида в образующемся имине **64** с замыканием эпоксицикла завершают образование стабильного эпоксилактона (+)-55 (схема 67). По аналогичной схеме образуется и эпоксид (-)-56a [197].

Лактон Грико (-)-57a, лактондиол Кори (-)-58a и их энантиомеры являются ценными ключевыми блоками в синтезе простагландинов, антибиотика брефельдина А, карбануклеозидов и

др. Удалением хирального вспомогательного реагента в карбоксамиде (-)-52a в среде  $\text{H}_2\text{SO}_4$  с последующим дехлорированием  $\text{Zn}$ - $\text{Cu}$  синтезировали лактон Грико (-)-57a (схема 66).

Среди биологически активных циклопентаноидов особый интерес представляет Энтекавир (рис. 19), обладающий мощной противовирусной активностью в отношении вируса гепатита В (HBV), селективно действующего на наномолярном уровне ( $\text{ED}_{50} = 3 \text{ нМ}$ ).

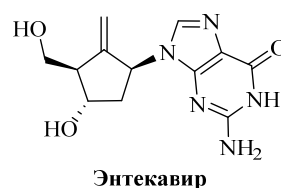
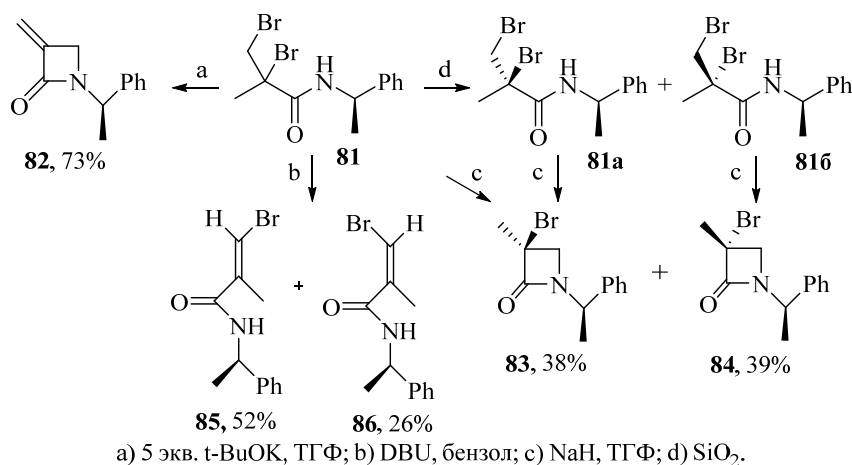
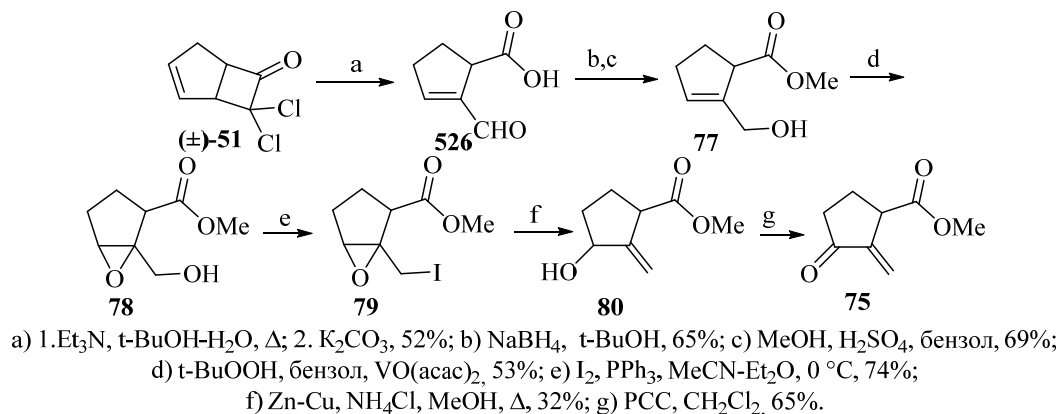


Рис. 19. Строение энтекавира



Реализованы синтезы рацемического [199, 200] и оптически активного Энтекавира **69** [179], включающий разработанный практический синтез энантиомера лактона Грико (+)-**576** с последующей разработкой эффективного подхода к экзометиленциклопентановому блоку (+)-**70** через *in situ* генерируемое гидроксильное производное цикlopentилуксусной кислоты (+)-**71** (схема 68) [200, 201].

Синтез рацемического метилового эфира Саркомицина А **75** представлен на схеме 69 и основан на превращении вицинально дизамещенного цикlopentена **76**, полученного раскрытием дихлорбутанового кольца (±)-**51** O-нуклеофилом [202].

#### Карбапенемы

Карбапенемы (Меропенем, Эртапенем, Дорипенем и др.) (рис. 20) относятся к классу β-лактамовых антибиотиков, проявляют широкий спектр антибиотической активности при низкой токсичности, эффективны в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Несмотря на разработанность направления из-за проблем резистентности синтетические исследования по созданию эффективных

вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе остаются актуальными. В связи с этим хиральные α-метил-β-лактамы и родственные структуры представляют интерес как ключевые блоки в синтезе аминокислот, β-лактамовых антибиотиков и др.

Практичный вариант синтеза подобных соединений разработан на основе легкодоступного дибрида **81**. Последний в зависимости от применяемого основания (t-BuOK, NaN, DBU) приводит к синтетически ценным продуктам внутримолекулярных превращений: α-метил-β-лактаму **82**, азетидин-2-онам **83**, **84** и β-бром-метилакрилоиламидам **85**, **86** (схема 70) [203]. Структуры индивидуальных дибридов **81a**, **81b** установлены методом РСА.

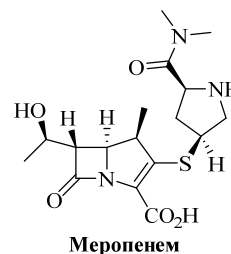


Рис. 20. Строение меропинема

Взаимодействием имина **87** с кетенами, *in situ* генерируемыми из дихлоруксусной и метоксима ацетоуксусной кислот, получены соответствующие новые функционализированные β-лактамы **88**, **89** – перспективные блоки для синтеза модифицированных аналогов более сложного строения. Обнаружена новая имин-иминного типа перегруппировка **87** в имин **90** в реакции с КН (схема 71) [204].

На основе *L*-треонина **92**, бромметилметакрилата **93** и β-металлилхлорида **94** разработан новый подход к азетидин-2-онам **95**, **96** – ключевым синтонам в синтезе карбапенемов, где **95** более активный аналог известного блока **97** (схема 72). Отличительной особенностью подхода стало совмещение стадий образования эпоксида и *N*-алкилирования амида **98** в «*one pot*» процедуре в условиях межфазного катализа [205, 206].

При действии оснований (LDA, Na(Li)HMDS) или Ru-катализируемой окислительной системы (RuCl<sub>3</sub>–NaIO<sub>4</sub>) амид **100** пре-

терпевает необычную фрагментацию с образованием эпоксида **106** (схема 73) [206].

В реакции ацетоксизазетидинона **97** с реагентом Кагана, приготовленного из порошкообразного Sm, каталитических количеств I<sub>2</sub> и метил 2-бромпропионата в ТГФ был выделен аномальный продукт замещения **107** (схема 74). Алкилированием последнего метил бромацетатом получен **108**, который при действии NaHMDS в ТГФ при –78°C претерпевал необычную фрагментацию с разрывом N<sup>1</sup>–C<sup>4</sup> связи с миграцией метоксикарбонила и образованием ациклического амида **109** [207].

В разработке новых подходов вначале полученный из фурфурола и метилазидоацетата аддукт **30** трансформировали в трициклические азиридины **111**, **112**, затем регио- и стереоселективное раскрытие азиридинового цикла **112** с водным HCl привело к бициклическому пирролидину **113** – сильно функционализированному блок-синтону для карбапенемов (схема 75) [208].

Схема 71

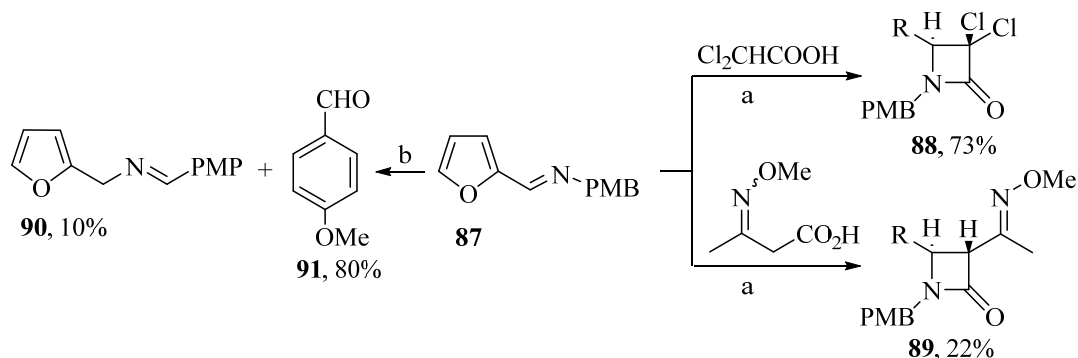
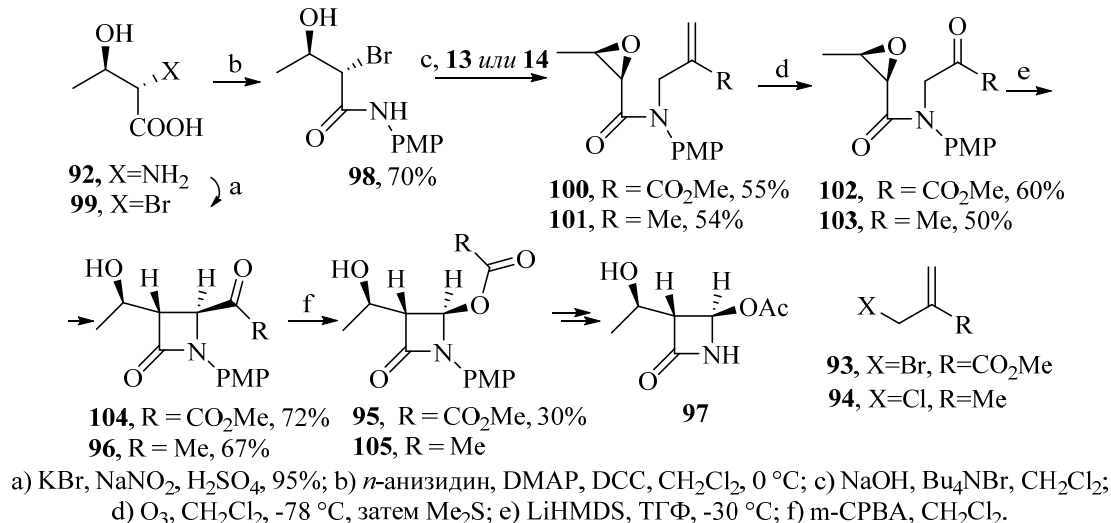
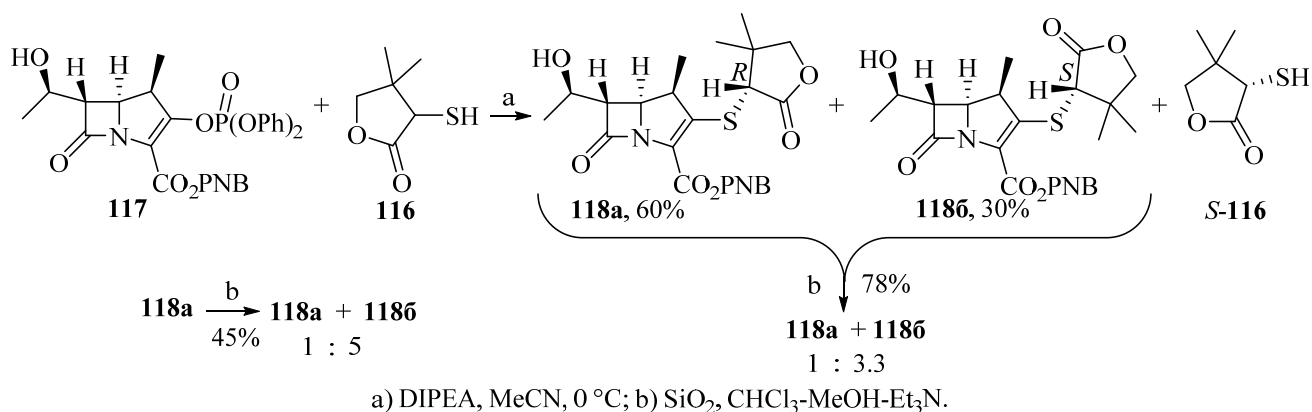
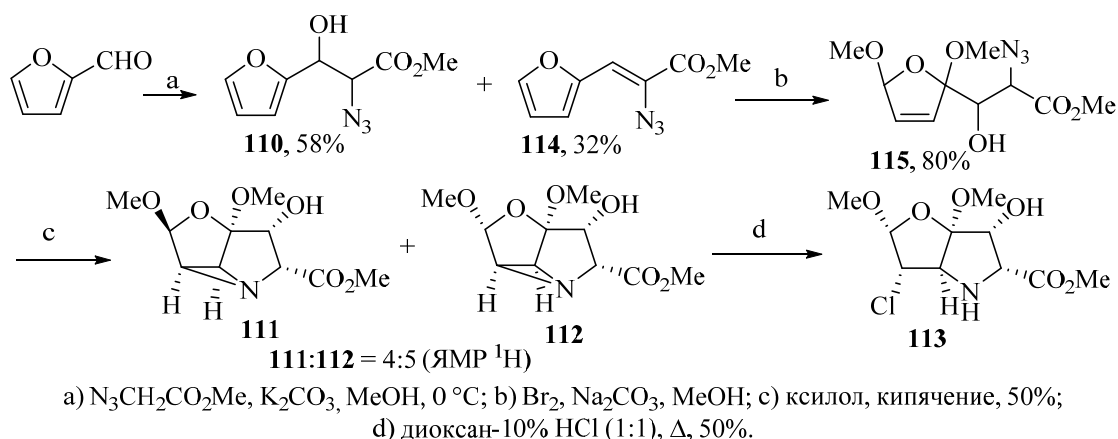
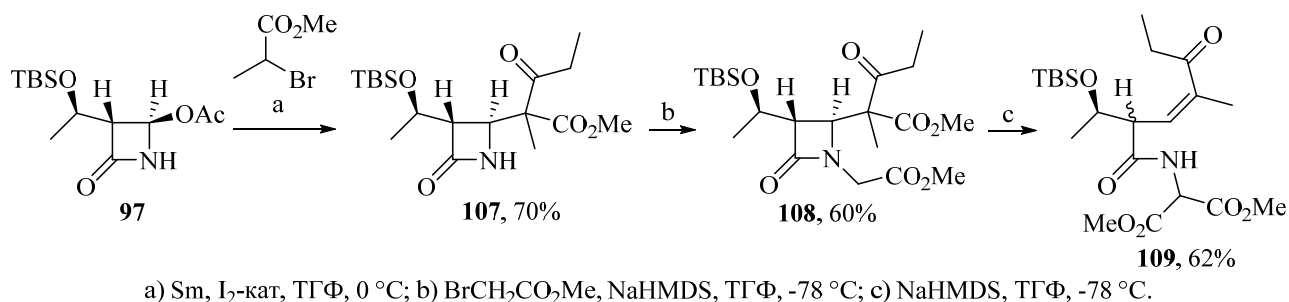
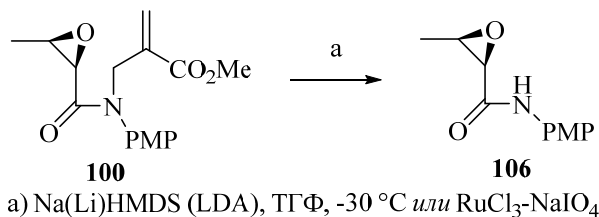


Схема 72

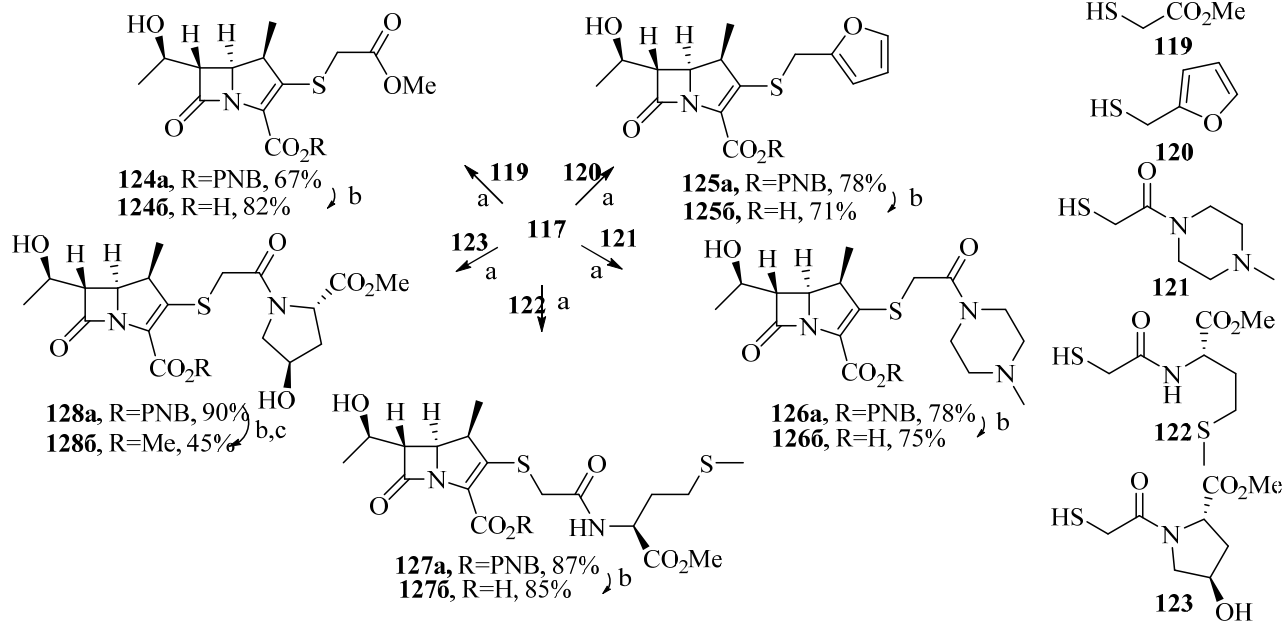




В ходе синтеза новых карбапенемов в реакции рацемического тиола **116** с хиральным карбапенеменолфосфатом **117** обнаружено протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола *S*-**116** со значением

*ee* = 89%. Установлено, что менее стабильный 3'*R*-диастереомер **118a** при действии органических оснований (Et<sub>3</sub>N, DIPEA) изомеризуется в термодинамически более стабильный 3'*S*-диастереомер **118b** (схема 76) [209].

Схема 77



a) DIPEA, MeCN, 0 °C; b) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH; c) MeI, DIPEA, MeCN.

В этом варианте взаимодействием **117** с соответствующими меркаптанами **119–123** получены новые карбапенемы **124–128** (схема 77) [210].

**Синтез метилового эфира (±)-15-дезоксид<sup>12,14</sup>-простагландина J<sub>2</sub>, (±)-15-дезоксид<sup>12,14</sup>-простамида J<sub>2</sub> и его упрощенной структуры биоизоостера**

В ряду простагландинов (PG) – кроссопрояженные циклопентеновые простагландины (суPG) привлекают внимание не только своеобразием структуры, но и отличающимся от классических PG профилем проявляемой ими биоактивности [211]. Из числа кроссопрояженных суPG наиболее изучен и востребован 15-дезоксид<sup>12,14</sup>-простагландин J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) **129** (рис. 21), известный лиганд–agonist PPAR<sub>γ</sub>-рецепторов ядра, ответственных за транскрипцию генов, запуск апоптоза, репликацию вирусов, модуляцию воспалительных процессов и др. [212, 213]. Высокоэлектрофильный суPG **129**, как мощный акцептор Михаэля реагирует с SH-группами протеинов ядра, нарушая тем самым, их биохимические функции, что в итоге и является предопределяющим фактором в проявлении биоактивности [214]. Примечательно то, что в отличие от большинства провоспалительных простагландинов, 15d-PGJ<sub>2</sub> проявляет противовоспалительные свойства [180].

Из этой серии отметим также этаноламид 15-дезоксид<sup>12,14</sup>-простагландина J<sub>2</sub> (**131**), как уникального простагландина, селективно действующего против раковых кератиноцитов и меланоцитов, не затрагивающего при этом здоро-

вые кератиноциты и меланоциты [180, 215]. Поэтому этаноламид **131** и его аналоги, в частности (±)-**132** (рис. 21) [194] могут оказаться полезными в поиске лекарственных средств для лечения рака кожи.

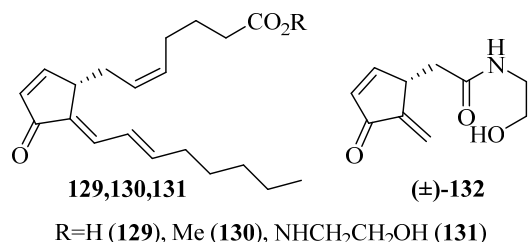


Рис. 21. Структуры перспективных кроссопрояженных простагландинов и их низкомолекулярного биоизоостера

В развитие альтернативного подхода к 15d-PGJ<sub>2</sub> **129**, вначале бис-TES-эфир **133**, ввели в ранее разработанную в лаборатории [216] последовательность реакций селективного окисления реагентом Сверна и олефинирования по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу с диметил-2-оксогептилфосфонатом и получением енона **135** (схема 78). Последующие стадии цератного (NaBH<sub>4</sub>-CeCl<sub>3</sub>) восстановления кето-группы енона **135** и защита аллилового гидроксила **136** в виде TBS-эфира, привели к лактону **137**. При построении верхней цепи PG, лактон **137** восстановили *i*-Bu<sub>2</sub>AlH до лактола, который олефинированием илидом из трифенил-фосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты, превратили в

соответствующую кислоту **138** и далее в метиловый эфир **139**. После мезилирования C<sup>9</sup>-ОН группы **139**, селективного гидролиза TES-защитной группы **140** при C<sup>11</sup>, дальнейшим окислением C<sup>11</sup>-ОН функции системой TEMPO, получили производное PGJ<sub>2</sub> **141**. На завершающем этапе, после гидролиза силильной защитной группы в **141**, образовался метиловый эфир PGJ<sub>2</sub> **142**, который в среде p-TSA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> гладко трансформировался в **130** [217].

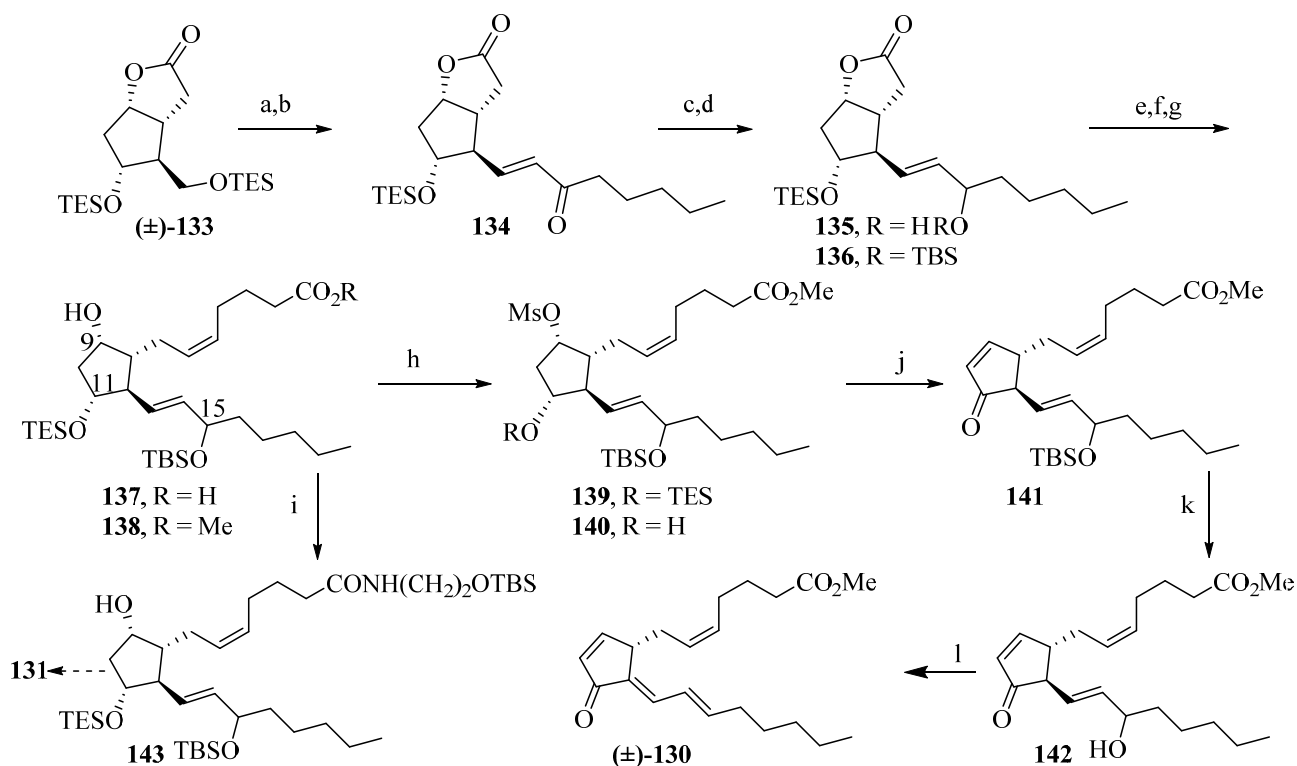
В целом, разработанный подход базируется на использовании традиционных PG-методологий и реагентов. Здесь заслуживает внимания переход **132**→**135** с использованием предложенного ранее метода селективного окисления TMS- и TES-эфиров [216], позволившего существенно сократить число стадий из лактондиола Кори к енону **135**, а также метод селективного гидролиза TES- эфира при C<sup>11</sup>, в присутствии TBS- эфира при C<sup>15</sup> соединения **140**. Найдены

условия исключительно диастереоселективного генерирования диеноновой системы в переходе **142**→**130**. Предложенная нами схема синтеза проста и пригодна для масштабирования и наработки хиральных и α- и ω-модифицированных аналогов **129** и **130**.

**F/J- переход из (±)-метилового эфира клопростенола в его Δ<sup>12</sup>-PGJ<sub>2</sub> и 15-дезоксид-Δ<sup>12,14</sup>-PGJ<sub>2</sub> производные. Синтез E-типа аналога клопростенола (F/E-переход)**

В ходе поиска новых модификатов антиракового действия кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов [180] мы запланировали получение их 16-(3-хлорфенокси) производных кратчайшим путем PGF/PGJ-интерконверсией метилового эфира клопростенола **144**. Принятию такого решения способствовали наличие значительных количеств простагландина **144** собственного производства и его выдающиеся биологические свойства.

С х е м а 78



TBS = *t*-бутилдиметилсилил; PIDA = фенилйоддиацетат; p-TSA = *p*-толуолсульфокислота;

NaHMDS = Бис(триметилсилил)амид натрия; MsCl = метилсульфонилхлорид;

TEMPO = (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксид

a) Окисление по Сверну; b) диметил-2-оксогептилфосфонат, NaH, ТГФ; c) NaBH<sub>4</sub>/CeCl<sub>3</sub>\*7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C, 89%;

d) TBSCl, имидазол, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 86%; e) *i*-Bu<sub>2</sub>AlH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; f) Br-[Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COOH]; NaHMDS, ТГФ, -30°C;

g) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 70% (3 стадии); h) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 85%; i) лимонная кислота, ТГФ-H<sub>2</sub>O; 85%;

j) PIDA, TEMPO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 92%; k) 40%-вод HF, MeCN, 80% ; l) p-TSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84%.



Схема 79

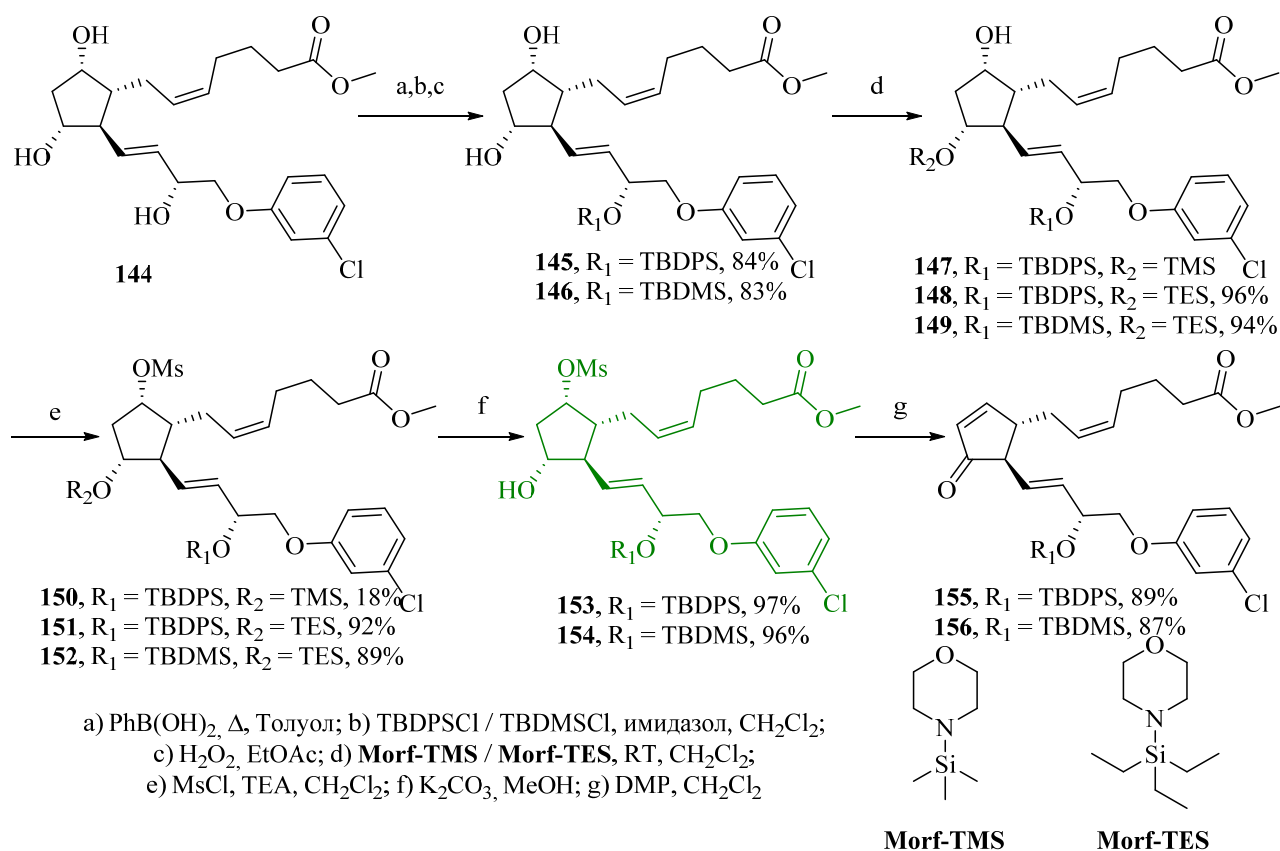
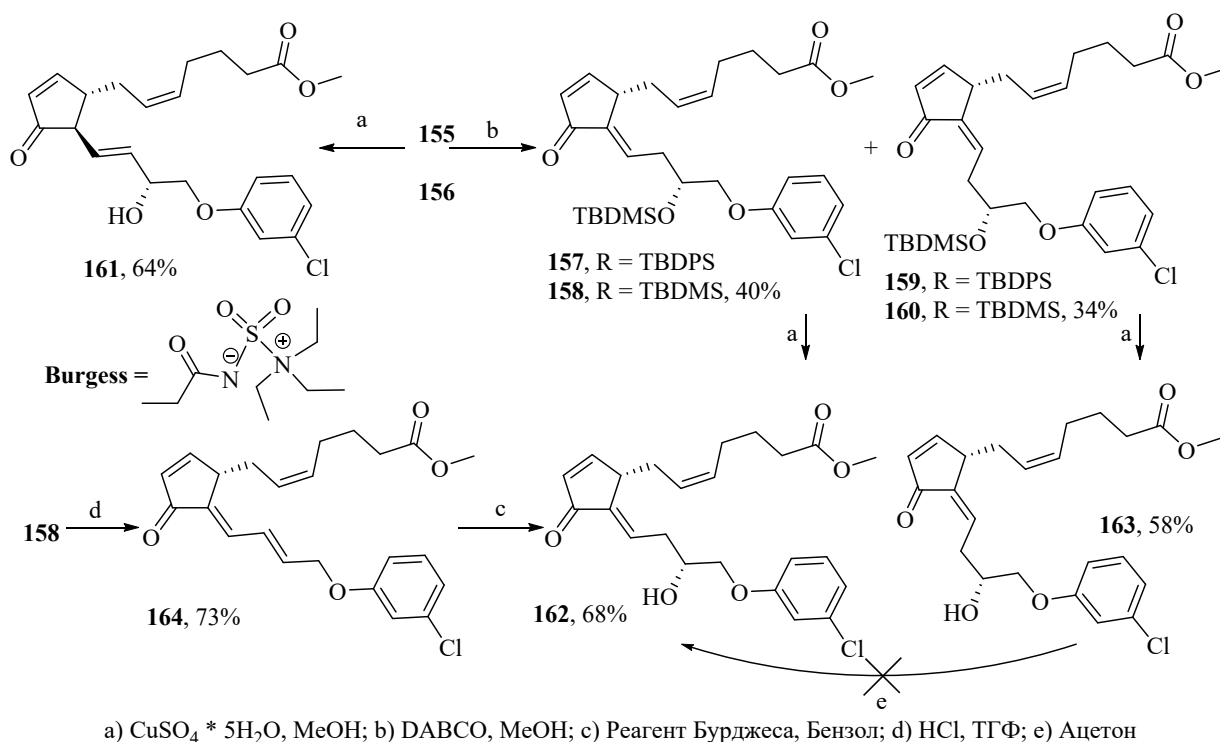


Схема 80



Направленный переход от исходного клопростенола **144** к целевым молекулам J-типа представлен на схемах 24 и 25 [218]. Так, на первом этапе была выполнена дифференциация гидроксильных групп молекулы **144** с получением силановых производных **145**, **146**. В последних свободную гидроксильную группу в 11-ом положении удалось селективно блокировать с помощью синтезированных морфолинил-силилпроизводных, что дало бис-силановые эфиры **147**, **148** и **149** (схема 79). Единственную оставшуюся свободной гидроксильную группу в них защитили с использованием  $\text{MsCl}/\text{NEt}_3$ , получив мезилаты **150**, **151** и **152**, из которых, после деблокировки защитной группы при  $\text{C}^{11}$  действием  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$  и окисления DMP в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  были получены защищенные  $\text{PGJ}_2$  типа производные **155**, **156**.

Полученное соединение **155** позволило исследовать реакцию сдвига 13-14 двойной связи (схема 80). Наилучшие результаты показала система  $\text{DABCO}-\text{MeOH}$ , что давало смесь двух *Z/E*-изомеров **157**+**159**. Следует отметить, что для этих изомеров, в отличие от пары **158**+**160**, характерен самопроизвольный переход **159**→**157**. Снятие TBDMS защитной группы удалось провести с помощью  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в метаноле с получением  $\text{PGJ}_2$  **161**,  $\Delta^{12}$ - $\text{PGJ}_2$  **162** и (*E*)- $\Delta^{12}$ - $\text{PGJ}_2$  **163**. Элиминированием гидроксильной группы соединения **162** получили  $\Delta^{12,14}$ - $\text{PGJ}_2$  аналог клопростенола **164**.

Полученные соединения были испытаны на цитотоксичность на 5 линиях раковых клеток (табл. 1). Соединение **161** показало более высокую токсичность по отношению к условно нормальным клеткам Hek293, чем соединение **162** (в 2.6 раз), тогда как **162** проявило сопоставимую с **161** активность в отношении клеток SH-

SY5Y, HepG2 и MCF-7, а в отношении линий Jurkat и A549 оказалось более активным.

Конфигурация  $\Delta^{12}$ -двойной связи однозначно влияла на цитотоксичность, и у аналога с природной конфигурацией **162** она выше, чем у *Z*-изомера **163**. Соединение **163** было в 2 раза менее токсично, чем **162** по отношению к нераковой линии Hek293, а по активности против линии MCF-7 незначительно превосходило соединение **162**. Цитотоксичность соединения **163** против раковых линий Jurkat и MCF-7 выше, чем против нераковой Hek293 (см. табл. 1). Наибольшую активность на исследованных 5 линиях раковых клеток показало соединение **164** – аналог природного 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - $\text{PGJ}_2$ .

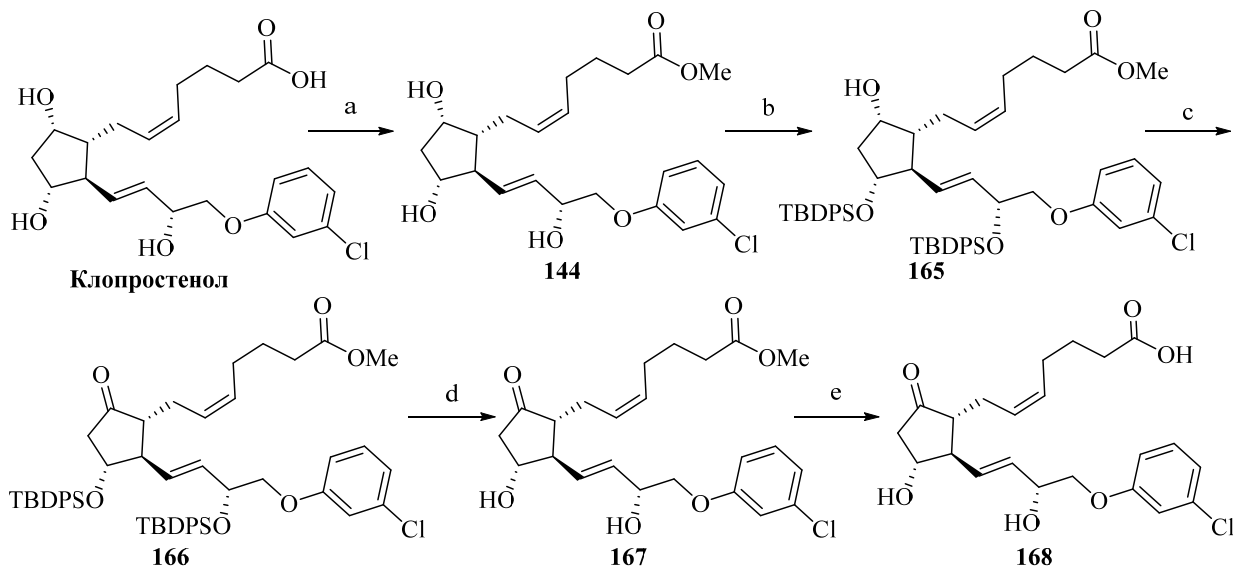
Направленный переход от исходного клопростенола **144** к целевому  $\text{PGE}_2$  аналогу включал следующие превращения [219, 220]. Сначала мы в одну стадию заблокировали две гидроксильные группы в 11 и 15 положениях с помощью TBDPSCl в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением спирта **165**, который был подвергнут реакции окисления системой  $\text{PCC}/\text{AcONa}$  также в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (схема 81). Итогом этих превращений стал полностью защищенное производное  $\text{PGE}_2$  **166**. На пути к целевой молекуле необходимо было деблокировать защитные группы, что было сделано последовательным действием TBAF в ТГФ и липазой (ЕС 3.1.1.3) в смеси ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$ . Таким образом были получены метиловый эфир **167** и E-типа аналог клопростенола **168**.

При изучении влияния новых производных клопростенола на матки небеременных крыс в условиях *in vitro* в диапазоне концентраций от  $10^{-11}$  до  $10^{-5}$  г/мл, метиловые эфиры **144** и **167** показали активность при меньших концентрациях введения, по сравнению с самим клопростенолом и кислотой **168** (табл. 2) [221].

Т а б л и ц а 1

Цитотоксическая активность соединений ( $\text{IC}_{50}$ ,  $\mu\text{M}$ ) на различных клеточных линиях

Соединение	$\text{IC}_{50}$ , $\mu\text{M}$					
	Hek293	SH-SY5Y	HepG2	Jurkat	MCF-7	A549
<b>161</b>	$2.78 \pm 0.26$	$4.42 \pm 0.11$	$8.39 \pm 0.38$ ( $p=0.00002$ )	$7.13 \pm 0.41$ ( $p=0.0001$ )	$6.27 \pm 1.15$ ( $p=0.001$ )	$6.81 \pm 1.76$ ( $p=0.0003$ )
<b>162</b>	$7.17 \pm 0.12$	$4.30 \pm 0.00$ ( $p=0.000009$ )	$6.60 \pm 0.18$ ( $p=0.03$ )	$1.74 \pm 0.25$ ( $p=0.000009$ )	$7.04 \pm 0.11$	$3.32 \pm 0.43$ ( $p=0.000009$ )
<b>163</b>	$13.90 \pm 0.36$	$9.29 \pm 0.41$	$19.58 \pm 1.42$ ( $p=0.05$ )	$3.27 \pm 1.67$ ( $p=0.0006$ )	$6.20 \pm 0.58$ ( $p=0.008$ )	$20.84 \pm 0.85$ ( $p=0.0001$ )
<b>164</b>	$1.48 \pm 0.16$	$0.85 \pm 0.10$	$4.41 \pm 0.08$ ( $p=0.00001$ )	$0.87 \pm 0.21$	$2.61 \pm 0.36$ ( $p=0.01$ )	$2.41 \pm 0.84$ ( $p=0.05$ )



a)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , MeOH; b) TBDPSCl, имидазол,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c) PCC, AcONa;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d)  $\text{NBu}_4\text{F}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , THF; e) Липаза, ТГФ -  $\text{H}_2\text{O}$

Таблица 2

Сравнение активности клопростенола и его производных по  $\text{EC}_{50}$  (г/мл)

	Клопростенол	144	167	168
$\text{EC}_{50}$ (г/мл)	$1.0 \times 10^{-9}$	$2.8 \times 10^{-10}$	$5.1 \times 10^{-10}$	$1.0 \times 10^{-4}$
[95% доверительные интервалы]	$[2.5 \times 10^{-11} \text{ до } 2.5 \times 10^{-7}]$	$[4.7 \times 10^{-12} \text{ до } 5.2 \times 10^{-6}]$	$[9.3 \times 10^{-14} \text{ до } 2.8 \times 10^{-9}]$	$[7.6 \times 10^{-6} \text{ до } 8.9 \times 10^{-3}]$

При этом метиловый эфир **167** в два раза сильнее влиял на частоту сокращений, чем клопростенол и соединения **144** и **168**, при этом увеличивая тонус матки и незначительно влияя на амплитуду ее сокращений. Клопростенол и метиловый эфир **144**, не увеличивая частоту сокращений, увеличивали амплитуду в 1.8 и 1.6 раз соответственно по сравнению со спонтанными сокращениями.

**Фторсодержащие аналоги клопростенола.** В настоящее время F-содержащие препараты в медицине и сельском хозяйстве занимают одну из ведущих позиций в ассортименте применяемых препаратов. Из числа простагландинов их F-аналоги [222], в основном, используются в офтальмологии (лечение глаукомы) и в животноводстве (для синхронизации охоты и лечения послеродовых заболеваний самок сельскохозяйственных животных). Структуры некоторых из них, в частности Флупростенола и Травапроста, приведены ниже (рис. 22).

Учитывая топологическую близость структур и характер функционализации структур клопростенола с известными F-содержащими

простагландинами, мы решили синтезировать 9 $\beta$ -F-производные клопростенола с использованием в качестве фторирующего реагента диэтиламинсульфотрифторида (DAST).

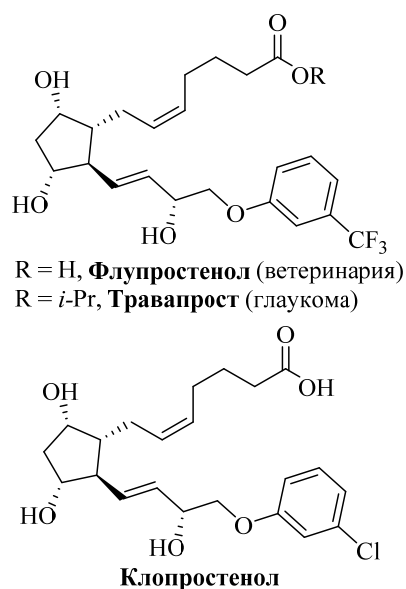
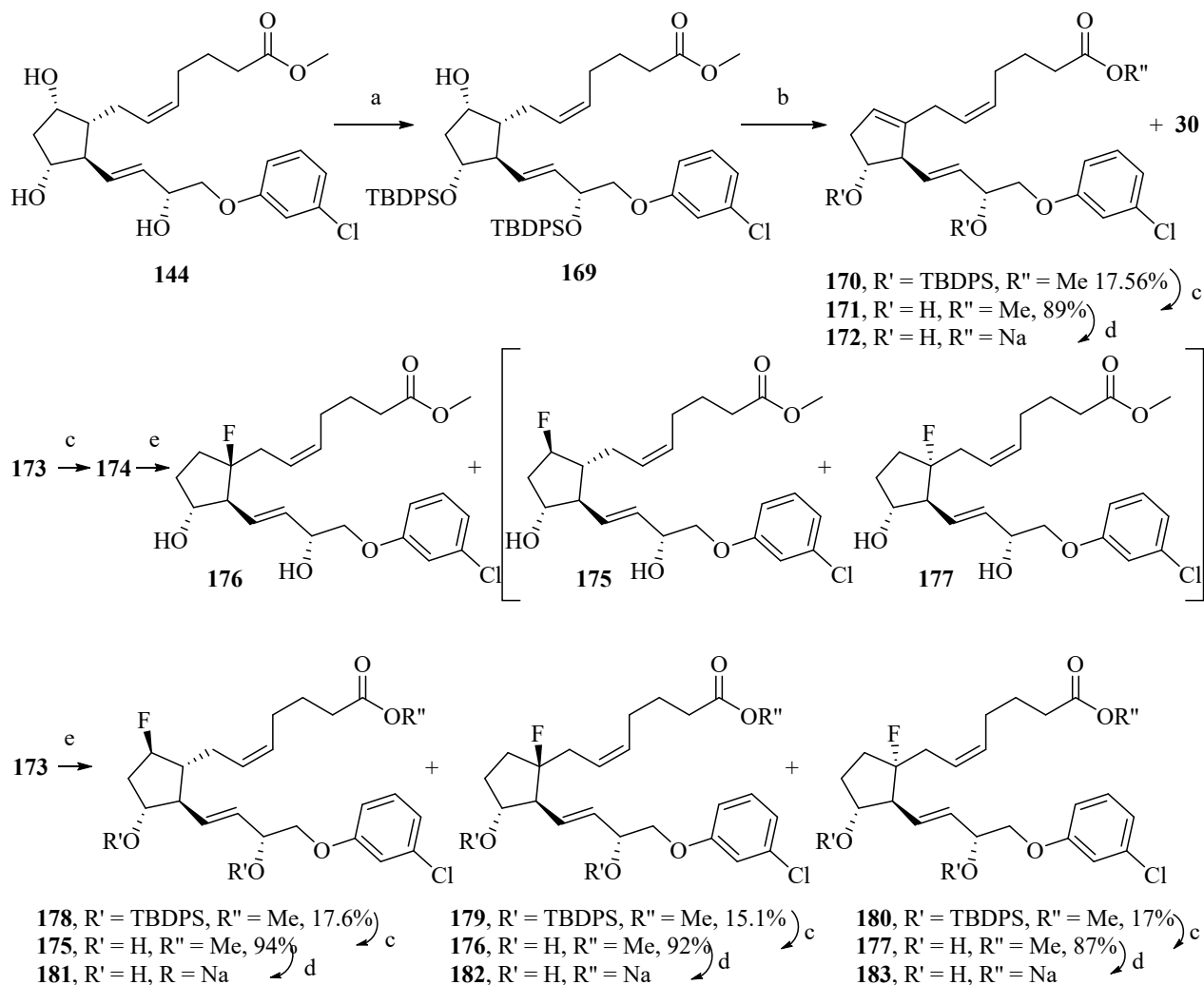


Рис. 22. Структуры некоторых F-содержащих простагландинов



173 - Смесь фтор содержащих биссиланов; 174 - Смесь фтор содержащих аналогов клопростенола

a) TBDPSCl, имидазол, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) DAST, -78°C → rt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) Bu<sub>4</sub>NF, THF; d) NaOH / THF-H<sub>2</sub>O; e) ВЭЖХ

С этой целью из метилового эфира клопростенола **144** в одну стадию был получен защищенный блок **169**, при действии на который DAST в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> образуется продукт элиминирования **170** и неразделимая на SiO<sub>2</sub> смесь продуктов **173** (схема 82). Далее последовательным применением методов колоночной хроматографии и ВЭЖХ к смеси **173** удалось выделить в индивидуальном виде метиловые эфиры F-содержащих аналогов клопростенола **175**, **176** и **177**. Обсуждены возможные пути образования аналогов с атомом F при четвертичном C<sup>8</sup>-центре. Полученные соединения в виде Na-солей были исследованы на предмет антиагрегационной и утеротонической активностей [223].

### 13,14-Дегидроаналоги 11-дезоксипростагландинов E и B

В последнее десятилетие мы активно «продвигали» 11-дезоксимизопростол **184** [224,

225], как замену широко используемого на практике, но нестабильного и неудобного для клиники мизопроста **185** (рис. 23) [226].

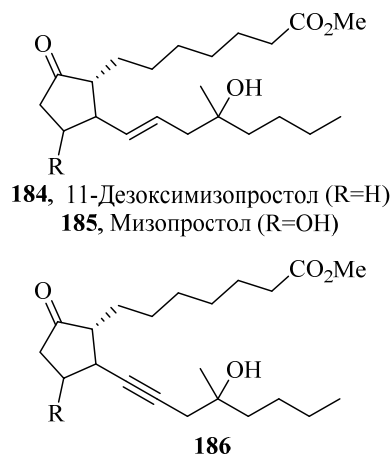


Рис. 23. Синтетические простагландины

Синтезированный в нашей лаборатории 11-дезоксимизопростол **184**, равноактивный мизопростолу **185**, успешно прошел этап предклинических испытаний. В отличие от **185** 11-дезоксимизопростол **184** синтетически легкодоступен, химически более стабилен, менее токсичен и однозначно перспективен для внедрения в медицинскую практику.

Другим направлением поиска более стабильных и селективно действующих модификатов **184** был синтез 13,14-дегидропроизводного **186**, поскольку известно, что замена 13,14-двойной связи нативных простагландинов (PG) на ацетиленовую блокирует основной путь их метаболического разрушения *in vivo* по схеме C<sup>15</sup>-окисления и восстановления генерируемой еноновой системы. В настоящее время из числа ω-ацетиленовых PG созданы и применяются высокоактивные препараты Alfaprostol, Cicaprost и др. [227].

На примере простагландинов 11-дезоксиряда мы впервые продемонстрировали возможность получения их 13,14-дегидропроизводных в варианте 1,4-сопряженного присоединения аце-

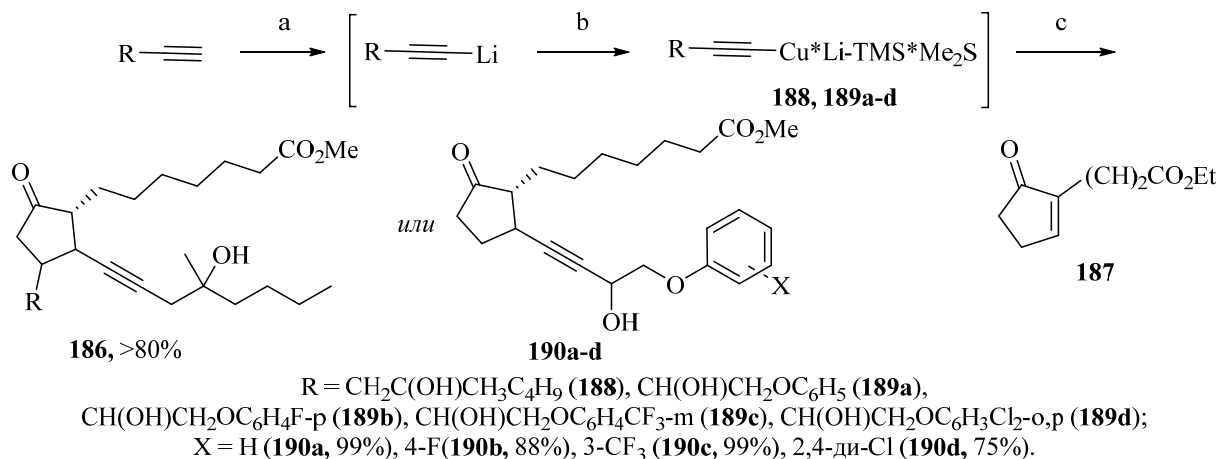
тиленовых купратов **188** – эквивалентов ω-цепи к цикlopентенону **187** (схема 28) [228]. По аналогичной схеме 1,4-сопряженным присоединением купратов **189a-d** из соответствующих арилоксиацетиленов получены 16-арилокси-11-дезоксипростагландины **190a-d** [229] (схема 83).

На схеме 84 приведен вариант введения ацетиленовой цепи конденсацией **187** с литиевыми производными ацетиленов **191a,b**. Далее аддукты **193a,b** окислением РСС с аллиловым переносом и последующим гидролизом защитной группы превращали в **194a,b** [230].

Здесь переход **193**→**194** однозначно практичен и эффективен, однако несмотря на настойчивые попытки не удалось осуществить селективное гидрирование эндо-циклической двойной связи в **194a,b** с получением **186**.

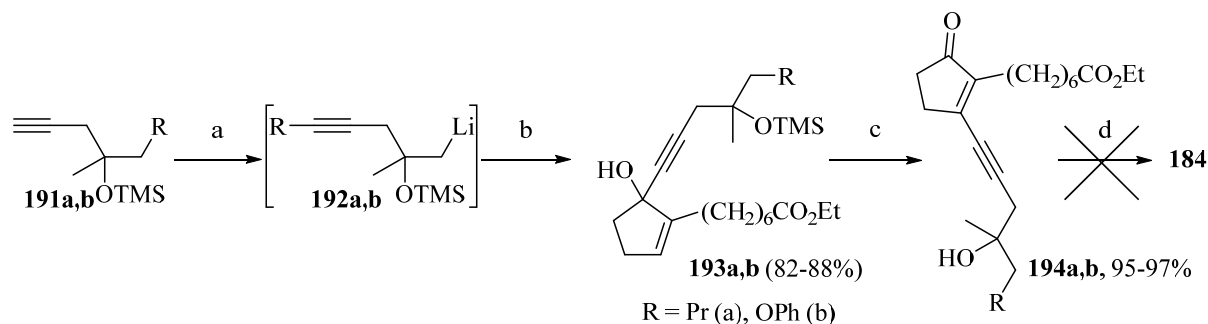
Таким образом, был реализован купратный вариант синтеза 13,14-ацетиленовых аналогов 11-дезоксимизопростолу и 16-арилокси-11-дезоксипростагландинов Е-типа, предложен оригинальный способ получения предшественников простагландинов В-типа (PGB) (переход **193**→**194**).

Схема 83



a) BuLi, ТГФ, -78°C; b) CuI\*Me<sub>2</sub>S, TMSI, ТГФ, -78°C; c) 1. **187**, ТГФ, -30°C→20°C; 2. вод. 3М HCl, 20°C.

Схема 84



a) MeLi, -78°C, ТГФ; b) **187**, -30°C → 20°C, ТГФ; c) 1. РСС, 0°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (88-91%); 2. Лимонная кислота, MeOH; d) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH

**Хлорциклопентеноны. 2,3-Дихлор и 2,3,5-трихлорциклопентеноны и родственные соединения как винилоговые хлорангидриды в реакциях ацилирования и замещения**

После разработки оригинального перехода из ранее крупнотоннажного гексахлорциклопентадиена в разнотипно функционализированные трихлорциклопентеноны мы системно исследовали их возможные аспекты приложения в конструировании биоактивных молекул [231]. Некоторые достижения последней декады в этом направлении приведены в данном обзоре.

*Трихлорциклопентеноны в реакциях Фриделя–Крафтса с метоксибензолами.* В первую очередь 2,3,5-трихлорциклопентеноны **195** и **195b** как винилоговые хлорангидриды были испытаны в качестве ацильной компоненты в реакциях ацилирования ароматических соединений по Фриделю–Крафтсу [232] (схема 85).

Реакция соединения **195** с 1,3,5-триметоксибензолом протекала успешно в достаточно жестких условиях в кипящем дихлорэтане, содержащем  $\text{SnCl}_4$ , приводя с выходом 85% к продукту кетовинилирования **196a** с замещением атома Cl при  $\text{C}^3$ . В аналогичных ус-

ловиях из трихлорциклопентенонов **195a** и **195b** были получены и охарактеризованы соответствующие продукты **196b–d** и **197a–c**, тем самым впервые продемонстрированы возможности осуществления реакций ацилирования по Фриделю–Крафтсу с участием 2,3-дихлорциклопентенонов [233].

Полученные продукты ацилирования **196a,c** и **197a,c** проявили во всех исследованных опухолевых клеточных линиях (SH-SY5Y, A549, MCF-7) умеренный цитотоксический эффект, демонстрируя выраженную активность преимущественно в отношении клеток SH-SY5Y и MCF-7 для **196a** и **197c**.

В продолжение этих работ также было изучено ацилирование 1,3,5-триметоксибензола три- и дихлорциклопентендионами **202**, **203** в указанных выше условиях, что привело к соединениям **204**, **205** (схема 86) [234].

При длительном кипячении соединения **203** с 2-х кратным избытком триметоксибензола в дихлорэтане наряду с описанным выше соединением **204** было выявлено образование продукта двойного замещения **205** (схема 87) [235].

Схема 85

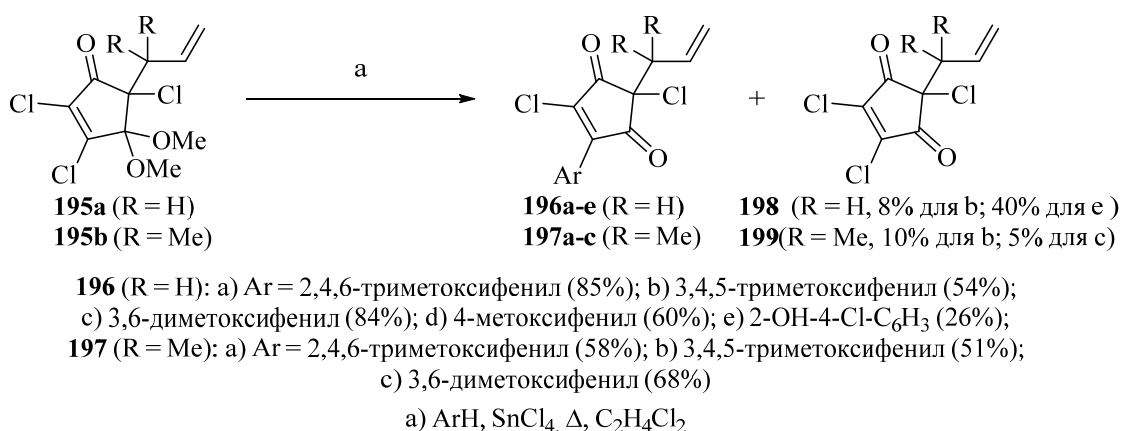


Схема 86

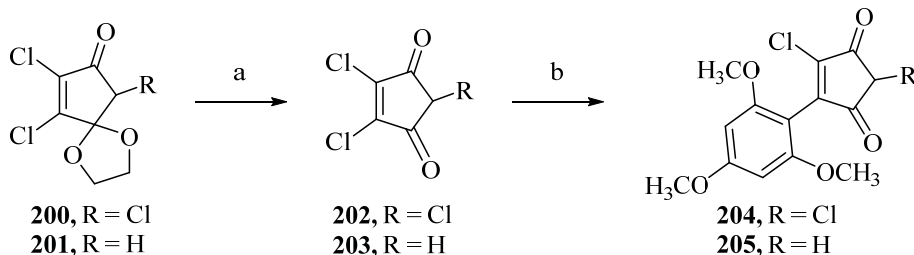
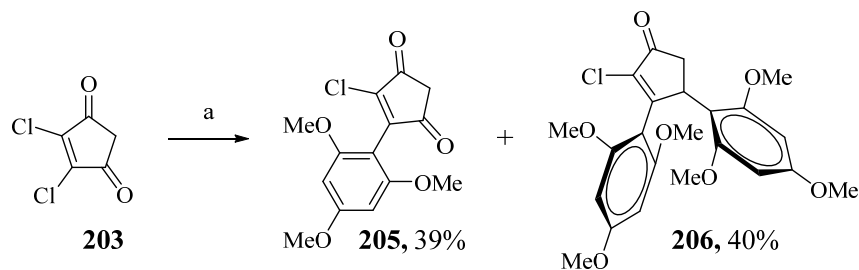
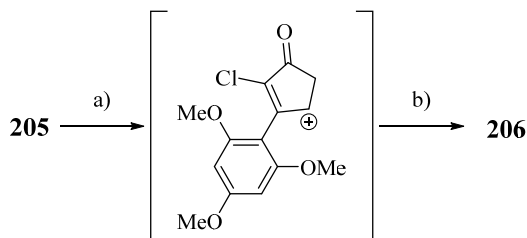


Схема 87



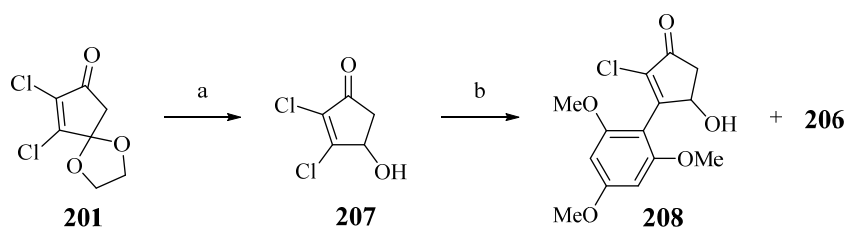
a) 1,3,5-Триметоксибензол (изб.),  $\text{SnCl}_4$ ,  $\Delta$ , ДХЭ

Схема 88



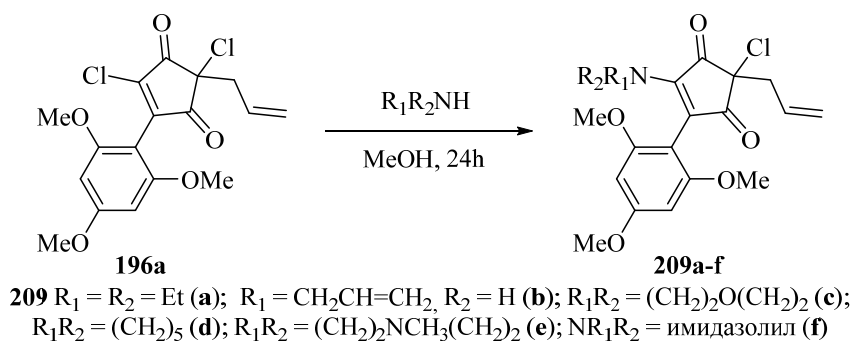
a)  $\text{HCl}$ ; b) 1,3,5-триметоксибензол

Схема 89



a) 1.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ , 2.  $\text{H}^+$ ; b) 1,3,5-триметоксибензол,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\Delta$ , ДХЭ

Схема 90



Образование соединения **206** можно объяснить восстановлением более активированной кетогруппы в **205** до спиртовой и генерированием аллилового карбокатиона (схема 88), реагирующего со второй молекулой триметоксибензола. Подтверждением такого пути является образование в аналогичных условиях из гидроксикетона **207** смеси **208** и **206** (схема 89).

Новые разнотипно функционализированные циклопентендионы. С целью получения новых функционализированных циклопентендионов соединение **196a** было испытано в представленных

на схеме 90  $\text{Ad}_N\text{E}$ -типа реакциях замещения винильного  $\text{C}^4\text{-Cl}$ . В качестве  $N$ -нуклеофилов были использованы первичные и вторичные амины – аллиламин, диэтиламин, морфолин, пиперидин,  $N$ -метилпиперазин, которые реагировали с дионом **196a** в ранее описанных мягких условиях ( $\text{MeOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 24 ч) [231], приводя с выходами 60–87% к соответствующим продуктам *ипсо*-замещения **209a-f** (схема 90) [236]. В случае со слабым  $N$ -нуклеофилом – имидазолом соответствующий аддукт **209f** был получен с низким выходом (25%).

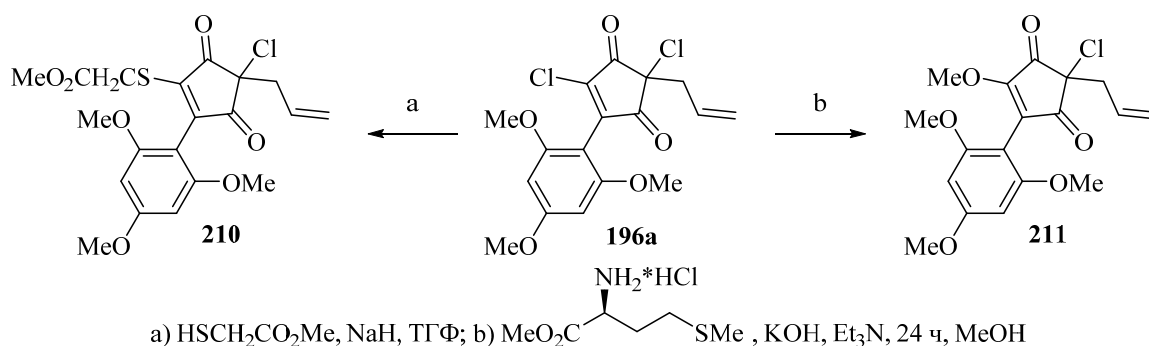
При взаимодействии **196a** с гидроклоридом метилового эфира метионина в смеси КОН-МeОН вместо ожидаемого замещения по NH<sub>2</sub>-группе наблюдалась конкурирующая реакция с метанолом с образованием 4-метокси-производного **211** с выходом 55% (схема 91). При использовании натрийтиолата метилового эфира меркаптоуксусной кислоты в качестве S-нуклеофила было выделено соединение **210** с выходом 47%.

Производные 3-(2,4,6-триметоксифенил)-2,5-дихлорциклопент-4-ен-1,4-дионов в реакции с CrCl<sub>2</sub>. В более ранних работах, проводимых в нашей лаборатории, водный раствор CrCl<sub>2</sub> [237] применялся для мягкого восстановительного дехлорирования 2,3,5-трихлорциклопентенонов в положении C<sup>5</sup> [238]. В продолжение этих исследований было изучено восстановительное дехлорирование действием CrCl<sub>2</sub> соединений **196a** и **204** (схемы 92), полученных ацилированием 1,3,5-триметоксибензола хлорциклопенте-

нонами **195** и **202** соответственно. Однако в этом случае вместо ожидаемых продуктов селективного монодехлорирования при C<sup>5</sup> были выделены соединения **212** и **213** (схема 92) [239]. В отличие от производного 1,3-циклопентендиона **213**, соединение **212** существует исключительно в виде енола **212b**. Строение соединения **212b** подтверждено данными РСА и превращением его в однозначно интерпретируемый по спектральным данным енолацетат **214** в стандартных условиях ацилирования (AcCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C). Обращает на себя внимание региоселективное образование менее затрудненного енолацетата **214**, что, видимо, связано со стерическими факторами.

Полученные соединения представляют самостоятельный интерес как потенциальные биоактивные структуры и предшественники в конструировании кросс-сопряженных циклопентенонов антиракового действия и новых π-конъюгированных материалов.

С х е м а 91



С х е м а 92

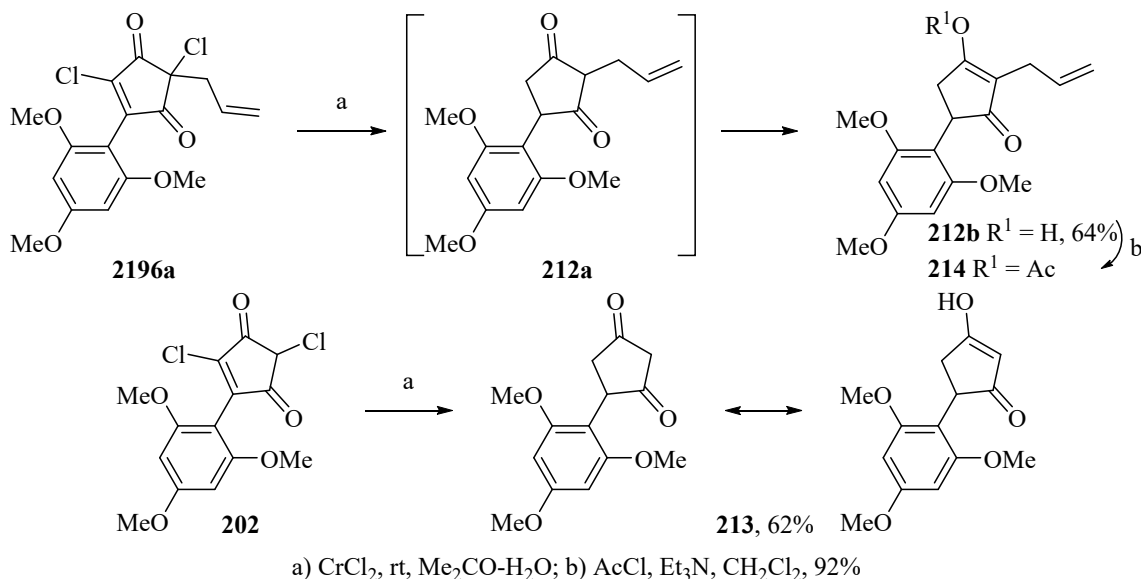
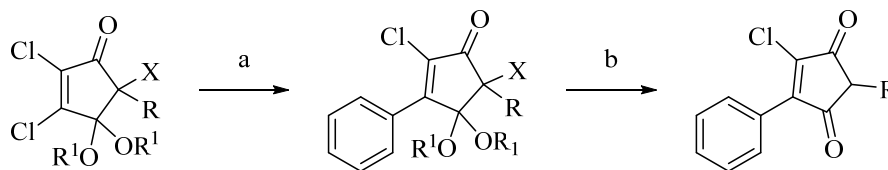




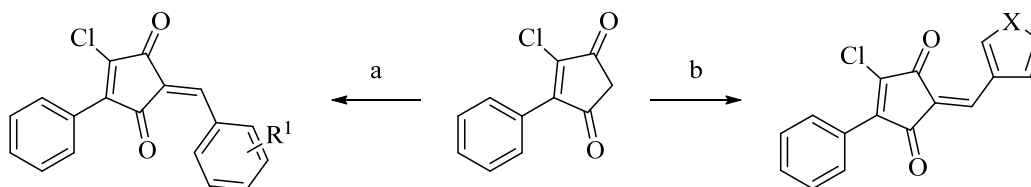
Схема 93



**200**, R = H, X = Cl, R<sub>1</sub>=R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>    **215**, R = H, X = Cl, R<sub>1</sub>=R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>    **218**, R = Cl  
**201**, R = H, X = H, R<sub>1</sub>=R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>    **216**, R = H, X = H, R<sub>1</sub>=R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>    **219**, R = H  
**195**, R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, X = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>    **217**, R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, X = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

a) PhB(OH)<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>-кат, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O, диоксан; b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Схема 94



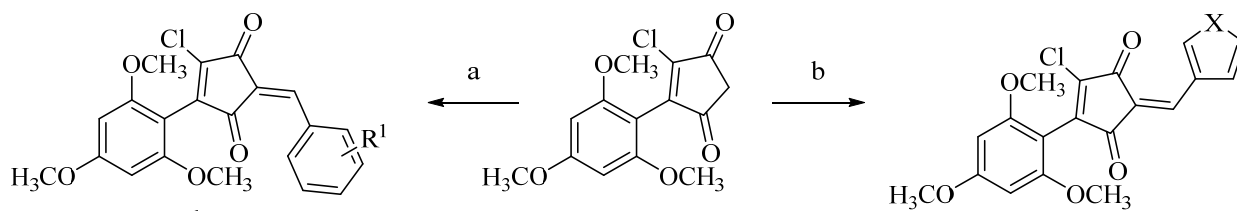
**222**, R<sup>1</sup> = 3,4,5-триметокси  
**223**, R<sup>1</sup> = 4-метокси

**219**

**220**, X=O  
**221**, X=S

a) 1. LDA, -78°C, ТГФ; 2. 3,4,5-триметоксибензальдегид или 4-метоксибензальдегид;  
b) 1. LDA, -78°C, ТГФ; 2. Фурфураль или 2-тиофенкарбоксальдегид;

Схема 95



**226**, R<sup>1</sup> = 3,4,5-триметокси  
**227**, R<sup>1</sup> = 3,4-диметокси

**213**

**224**, X=O  
**225**, X=S

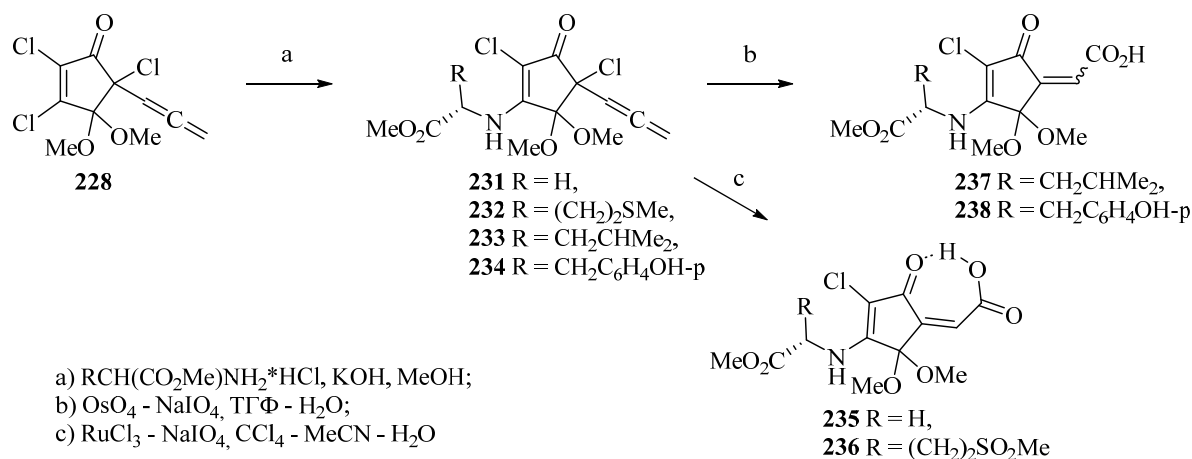
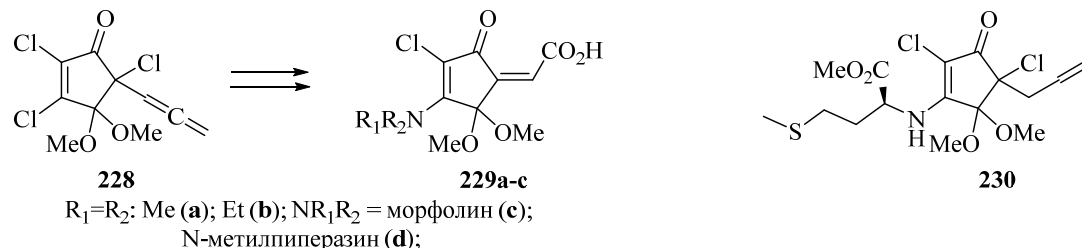
a) 1. LDA, -78°C, ТГФ; 2. 3,4,5-триметоксибензальдегид или 3,4-диметоксибензальдегид;  
b) 1. LDA, -78°C, ТГФ; 2. Фурфураль или 2-тиофенкарбоксальдегид;

Хлорциклопентеноны в реакциях кросс-сочетания по Сузуки. Реакция кросс-сочетания Сузуки, заключающаяся в сочетании борорганических соединений с винилгалогенидами в присутствии палладиевых катализаторов, является одним из эффективных методов образования углерод-углеродной связи и широко применяется в синтетической органической химии [240, 241]. Так, нами была изучена реакция алкилирования хлорциклопентенонов фенолборной кислотой в стандартных условиях в смеси диоксан-вода в присутствии катализатора Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> и поташа в качестве основания (схема 93). При этом из хлорциклопентенонов **200** и **201** получены 3-фенилпроизводные **215** и **216** с выходом 60–70%, а выход соединения **217** из аллилпроизводного **195** составлял 13% [234]. Последующий

гидролиз **215** и **216** действием конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> приводил к дионам **218** и **219** (схема 93).

Новые кросс-сопряженные 2-гетарил(арил)метилен-4-хлор-5-фенил-(2,4,6-триметокси)циклопент-4-он-1,3-дионы. Соединение **219** представляет удобным для дальнейшей функционализации по C=O- и метиленовому фрагментам. Так, конденсацией его Li-производного с ароматическими (3,4,5-триметокси- и 4-метоксибензальдегиды) и гетероароматическими (фурфурол, тиофенкарбальдегид) альдегидами были получены производные **220–223** (схема 94) [234].

Для сравнительного изучения цитотоксических свойств взаимодействием диона **213** с указанными выше альдегидами получили соединения **224–227** (схема 95).



Известно, что соединения с алкилиденциклопентеноновым фрагментом и, в частности, содержащие винильный атом хлора в  $\alpha$ -положении к кетогруппе, обладают высокой противоопухолевой активностью, примером которых являются хлорвулоны, пунагландины и др. [242,243]. С учетом этого обстоятельства были исследованы цитотоксические свойства исходных соединений **219**, **213** и алкилиденциклопентенонов **220–222** и **224**, **226**, **227** в отношении линий клеток SH-SY5Y, Jurkat, A-549, MCF-7 и HepG2. Тестируемые соединения проявляли умеренный цитотоксический эффект во всех клеточных линиях с выраженной активностью со значениями  $IC_{50} < 10$  мкМ преимущественно в отношении клеток SH-SY5Y, Jurkat и MCF-7.

Новые кросс-сопряженные производные хлорциклопентенонов, содержащие при  $C^3$  остатки аминокислот. Ранее нами на основе 3-аминопроизводных 5-алленилтрихлорциклопентенона **228** были синтезированы соединения **229a–d** (схема 96), среди которых кислота **229a** показала высокую активность против вируса табачной мозаики [244,245]. Кроме того, соединение **230**, полученное из 5-аллил-2,3,5-трихлорциклопентенона взаимодействием с метиловым эфиром *L*-метионина [246], проявляло активность по отношению вируса H1N1, сравнимую с активностью Арбидола при меньшей токсичности [247]. С учетом указанных данных

были запланированы синтезы новых производных хлорциклопентенонов, сочетающих в своей структуре аминокислотный и карбоксиметилденные фрагменты.

Для осуществления этой задачи вначале взаимодействием трихлорциклопентенона **228** с гидрохлоридами метиловых эфиров глицина, *L*-метионина, *L*-лейцина и *L*-тирозина в разработанных ранее условиях [246,248] в метаноле в присутствии избытка  $K_2CO_3$  или KOH были получены соединения **231–234** (схема 97) [249]. Полученные производные **231**, **232** после окислительного расщепления в алленовой части действием системы  $RuCl_3$  (кат.) –  $NaIO_4$  в смеси  $CCl_4$ –ацетонитрил–вода [244] приводили к разнотипно функционализированным кросс-сопряженным циклопентенонам **235**, **236** с умеренными выходами. При этом тиометильная группа в исходном соединении **232** окисляется до сульфона в кислоте **236**.

Исключительно селективное генерирование *Z*-конфигурации экзоциклической двойной связи в соединениях **235**, **236** связано с образованием внутримолекулярной водородной связи [250]. Выход соответствующих кислот оказался очень низким при окислении соединений **233** и **234** с использованием  $RuCl_3$  (кат.) –  $NaIO_4$ , поэтому для окисления была использована система  $OsO_4$  (кат.) –  $NaIO_4$  в смеси ТГФ – вода с получением смеси *Z,E*-изомеров кислот **237** и **238** (схема 97).

### Производные 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола и их превращения

Синтез новых амидов ряда 4Н-тиено[3,2-*b*]пирролов. Производные метиловых и этиловых эфиров 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты представляют интерес в поиске биоактивных структур данного ряда [251], а также как базисные матрицы в синтезе π-сопряженных конденсированных систем для оптоэлектроники [252].

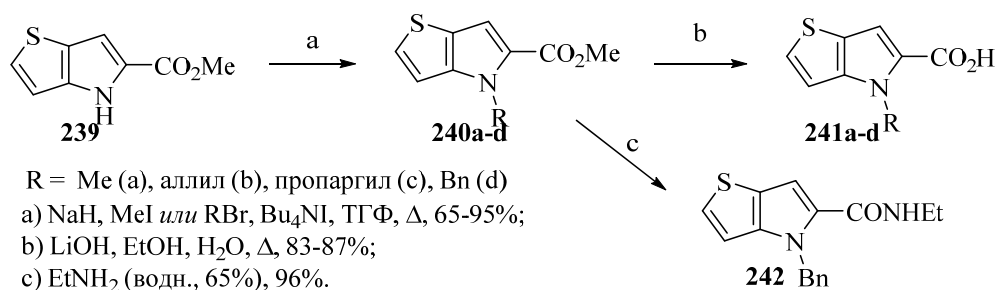
В рамках создания библиотек соединений для биотестирования на основе **239** и родственных структур были получены *N*-замещенные эфиры **240a–d** (схема 98) [253], которые затем щелочным гидролизом трансформировали в кислоты **241a–d**.

Полученные производные послужили базисными исходными в апробации ряда подходов к фармакологически перспективным амидам. Амид **242** был получен выдерживанием эфира **240d** в водном EtNH<sub>2</sub> (схема 98) [254], а из кислоты **241d** через хлорангидрид **243d** в условиях конденсации по типу Шаттен-Баумана была приготовлена серия амидов **244–253** (схема 99) [255].

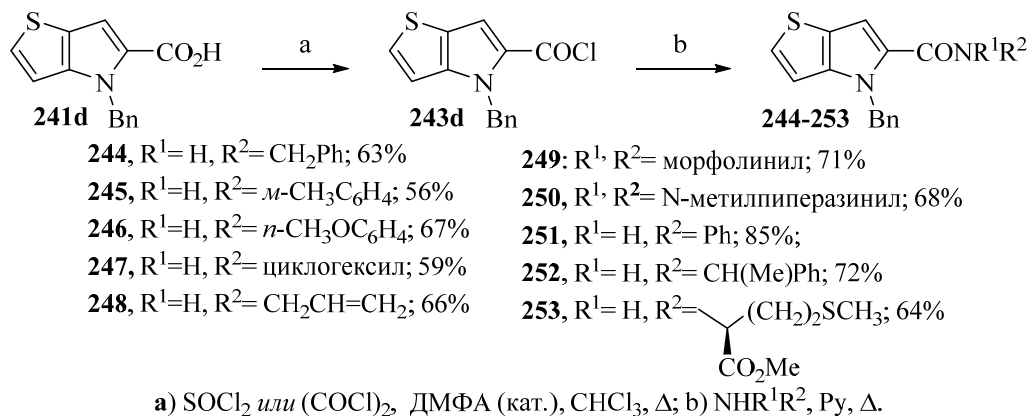
Другой вариант получения более сложных амидов предполагал предварительную активацию карбоксильной группы в виде ацилимидазолидов и последующую их реакцию с соответствующими аминопроизводными. Так, взаимодействием имидазолидов **254a,d** с метиловыми эфирами *L*- и *D*-аланина, цитизинном в условиях кипячения в хлороформе в присутствии пиридина были получены амиды **255–257** (схема 100) [256]. В синтезе соединений **258a,b,d** использовали Na-производное индола [254].

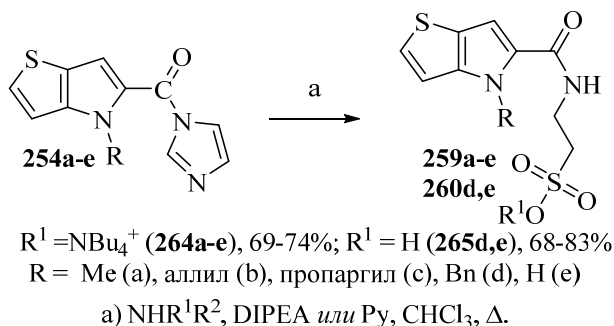
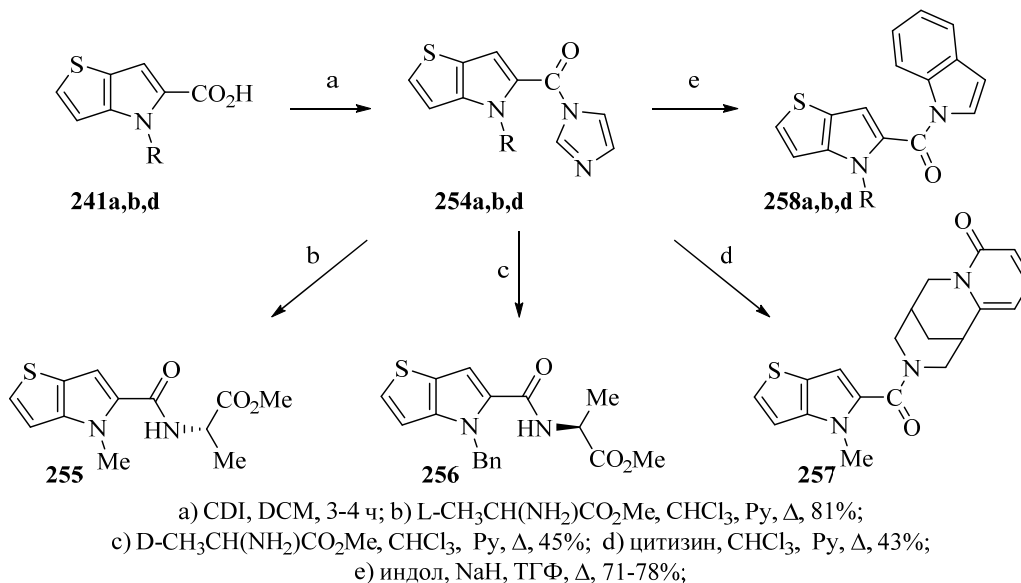
Отдельные представители полученных амидов были проверены на наличие бактерицидной и фунгицидной активности в отношении темноокрашенных грибов *Alternaria alternata* и *Bipolaris sorokiniana* и светлоокрашенных грибов *Fusarium culmorum* и *Fusarium oxysporum* и показали удовлетворительные результаты. В частности, соединение **250** проявляло максимальную антигрибковую активность в концентрации 1.8 мг/мл по сравнению с амидами **248** и **249**, которые оказывали фунгистатическое действие на большинство тестируемых грибов.

С х е м а 98



С х е м а 99





Конденсация имидазолидов **254a-e** с таурином и его тетрабутиламмониевой солью в присутствии DIPEA или Py приводила к конъюгатам **259a-e**, **260d,e** с выходами 69–74% и 68–83% соответственно (схема 101) [257]. Характерным для полученных соединений **259a-e** являлось наличие пика положительных ионов тетрабутиламмониевого остатка  $[\text{NBu}_4]^+$  с  $m/z$  242 при анализе методом масс-спектрометрии [257] [256].

Модифицирование структур кислот **241a-d** таурином или в виде заряженной объемистой четвертичной аммониевой соли позволяет ожидать для соединений **259** и **260** новых свойств.

Синтез гидразидов *N*-замещенных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и реакции на их основе. С целью поиска новых антитуберкулостатических агентов, исходя из базисных кислот **241a-d** были получены соединения ацилгидразидного типа (схема 102). В синтезе гидразидов **261a-d** карбоксильные группы **241a-d** активировали в виде имидазолилпроизводных **254a-d**, которые вводили в реакцию с коммерчески доступным 60%-ным водным рас-

твором гидразингидрата в кипящем этаноле, что приводило **261a-d** с хорошими выходами к гидразидам [258]. Последующее ацилирование гидразидов **261a-d** хлорангидридами метакриловой, хлор- и дихлоруксусной кислот приводило к блокам **262b,d**, **263d**, **264a-d** (схема 102).

Соединения **261d**, **262d** и **264d** были исследованы в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере на наличие противотуберкулезной активности, при этом соединение **264d** показало умеренную активность.

Синтез гидразонов на основе гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты. Следует отметить, что наиболее эффективными для лечения туберкулеза остаются препараты, являющиеся гидрамидами ароматических и гетероароматических кислот (изониазид, фтивазид, метазид и др.). С целью поиска новых противотуберкулезных средств изучали взаимодействие гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты **261d** с некоторыми ароматическими и гетероароматическими альдегидами, а также рядом предельных и непредельных альдегидов в стан-

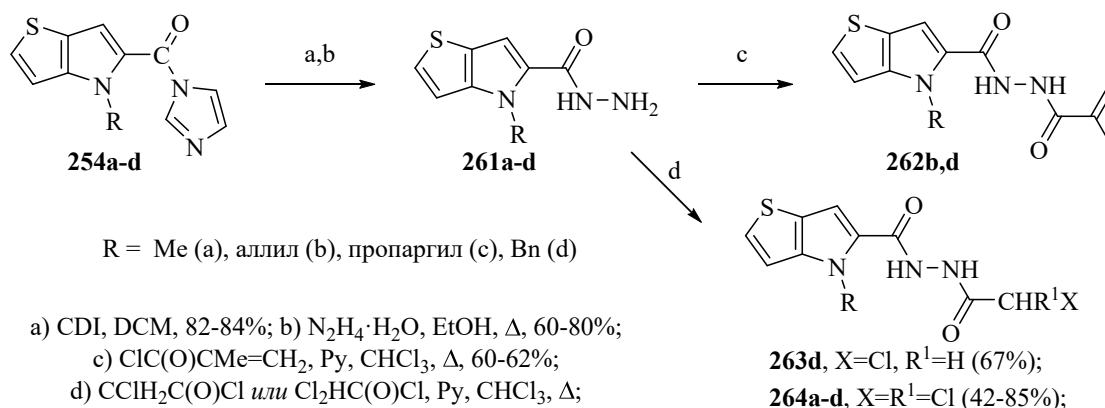
дартных условиях кипячением в этаноле (схема 103) [255]. Полученные с высокими выходами продукты конденсации **265–278** представляли собой кристаллические высокоплавкие окрашенные соединения, очищенные кристаллизацией из смеси ацетон – петролейный эфир. В отличие от остальных продуктов, которые были выделены в виде единственных изомеров, соединения **267**, **269** и **270** представляли собой смесь *син*- и *анти*-изомеров [258].

Полученные гидразоны были исследованы на цитотоксичность. Среди них соединение **266** показало высокую активность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 и культуры клеток эмбриональной почки НЕК293 (с  $IC_{50} \sim 5$  мкМ), производное **267** показало умеренную активность.

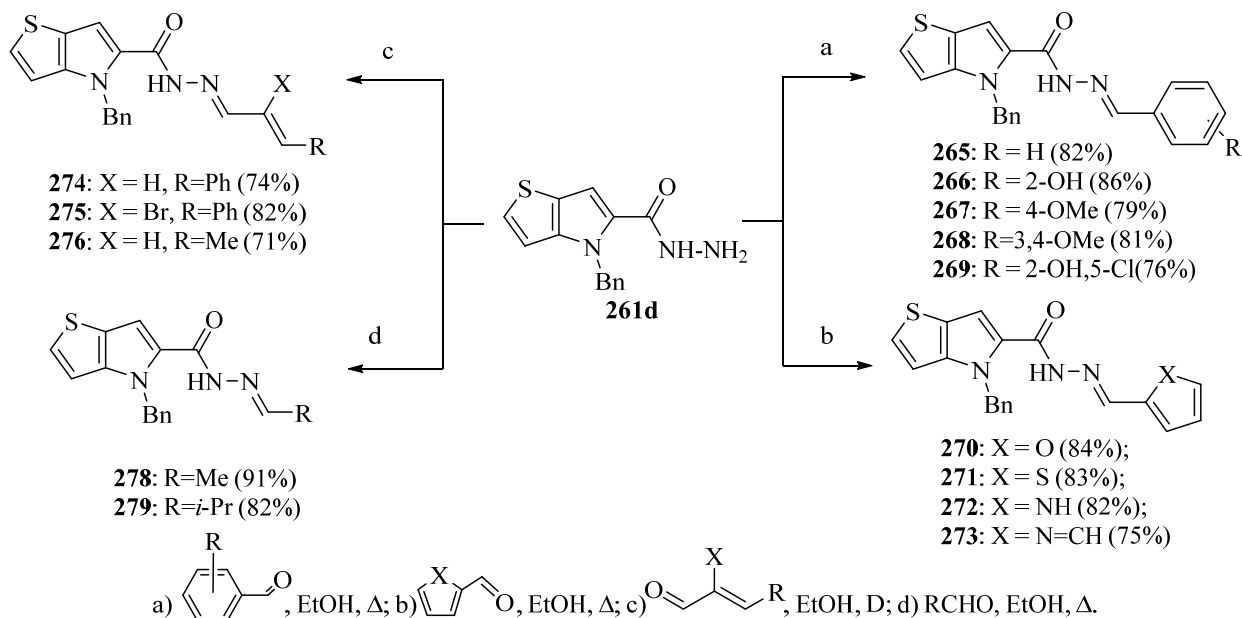
*Синтез оксадиазолов и триазолов на основе гидразида 4-бензил-4Н-тиено[3.2-*b*]пиррола-*

*5-карбоновой кислоты.* На схеме 104 представлен синтез  $\delta$ -связанных с тиенопиррольным фрагментом 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,3-триазолов из гидразида **261d**. Так, взаимодействие гидразида **261d** с  $CS_2$ , которое гладко протекало в среде водного КОН с образованием соединения **281**, и последующая обработка последнего метилбромацетатом и дихлоруксусной кислотой приводили к производным 1,3,4-оксадиазола **282** и **283** соответственно [259]. Осуществление взаимодействия **261d** с  $CS_2$  в этаноле в щелочных условиях и последующая обработка реакционной массы MeI приводило к соединению **284**, которое частично циклизуется в оксадиазольное производное **285**. Соединение **284** удалось выделить повторной хроматографией смеси с **285**. Оксадиазол **285** в индивидуальном виде получен взаимодействием тиона **281** с MeI в присутствии  $K_2CO_3$  в ацетоне [259].

С х е м а 102



С х е м а 103



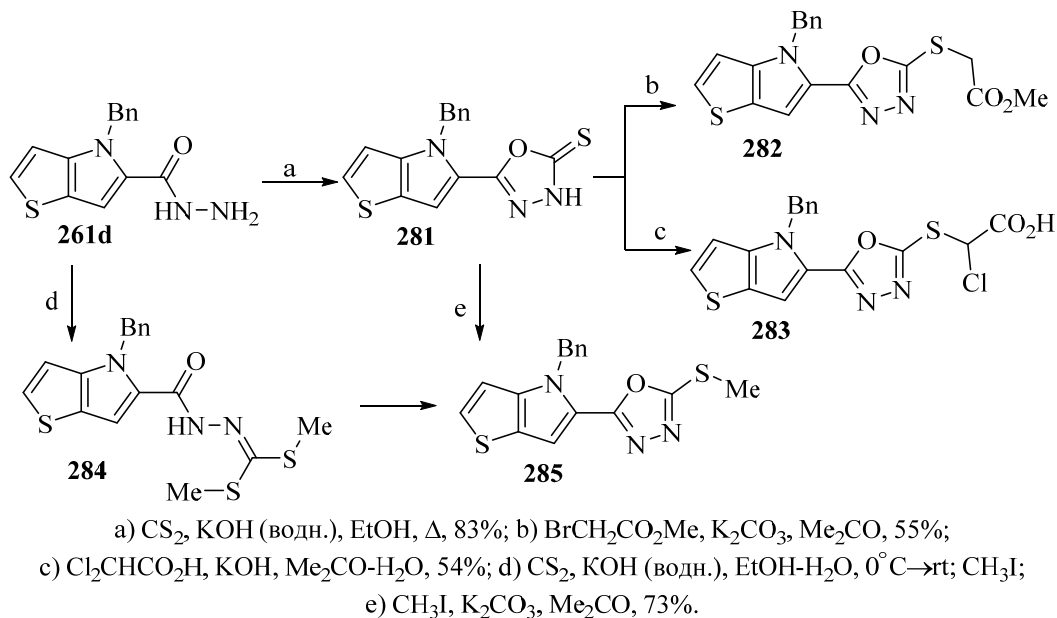


Схема 105

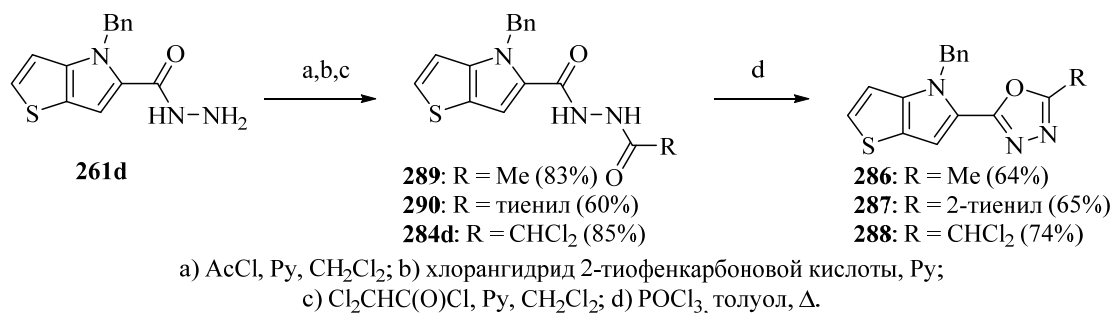
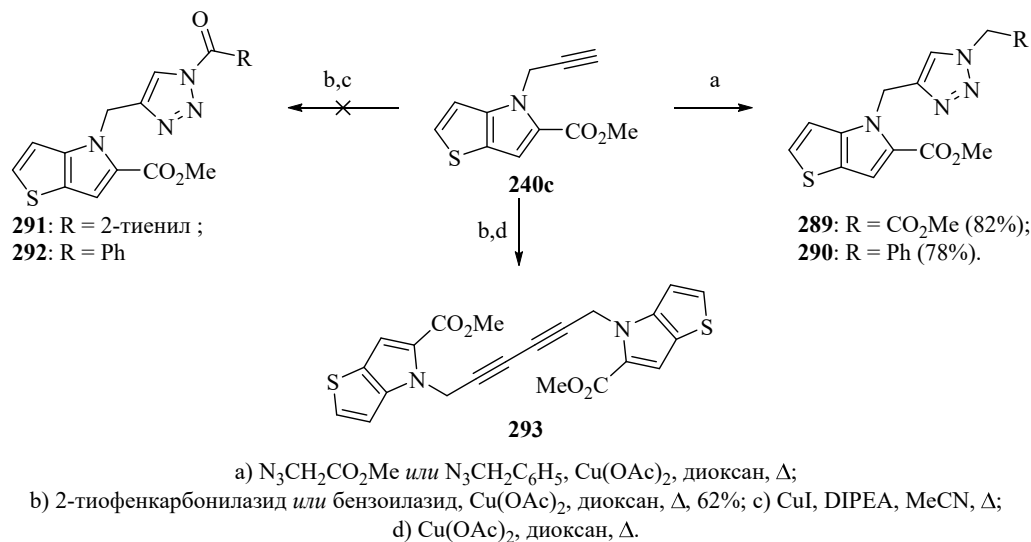


Схема 106



Для синтеза 1,3,4-оксадиазолов **286–288** гидразид **261d** вначале ацилировали действием ацетилхлорида, хлорангидрида тиофен-2-карбоновой кислоты и дихлорацетилхлорида с получением ацилгидразонов **289**, **290** и **264d**

соответственно. Кипячение последних в толуоле в присутствии  $\text{POCl}_3$  [260] сопровождалось внутримолекулярной циклизацией и образованием соединений **286–288** с хорошими выходами (схема 105).

Синтез 1,2,3-триазольных производных осуществляли с использованием «клик-реакции» азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения [261] соединения **240с** и с азидами, полученными из метилбромацетата и бензилбромид, в диоксане в присутствии ацетата меди (II) (схема 106) [260]. В результате были получены кристаллические соединения **289**, **290** с высокими выходами. В случае использования азидов 2-тиофенкарбоновой и бензойной кислот наблюдалось образование только димерного производного **293** [253].

*бис-Тиенопиррометаны и тиенопирропиролометаны.* В реакции восстановления соединения **240а** в ходе очистки на  $\text{SiO}_2$  образовавшегося спирта **294а** (схема 107) было замечено образование незначительных количеств нового продукта. Для определения оптимальных условий образования побочного соединения было проведено несколько опытов, в частности, выдерживанием спирта **294а** в системах  $\text{SiO}_2$ – $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $p$ -TSA– $\text{C}_6\text{H}_6$  при нагревании. Во всех опытах наблюдалось образование данного про-

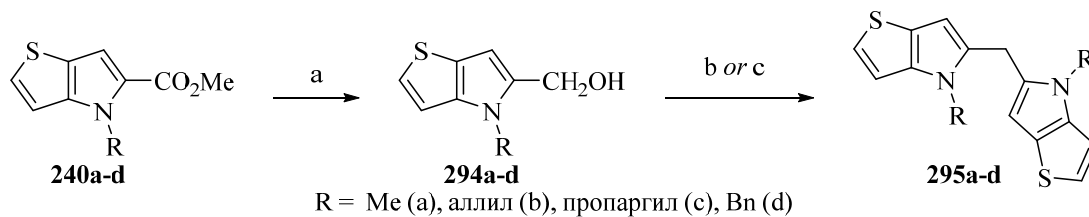
дукта, но конверсия спирта была неполной даже при многодневном выдерживании. В то же время в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии Amberlyst-15 спирт **294а** практически полностью превратился в продукт, спектральные данные и анализ масс-спектра которого указывали на образование *бис*-тиенопиррометана **295а** (схема 107) [262].

Аналогично, спирты **294б–д** при выдерживании в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с Amberlyst-15 превращались в *бис*-тиенопиррометаны **295б–д**, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  которых характерными оказались сигналы протонов  $\text{CH}_2$ -мостика в области 3.90–4.30 м.д. и удвоенные сигналы остальных протонов тиенопиррольного ядра [262].

Предполагаемый механизм самоконденсации представлен на схеме 108.

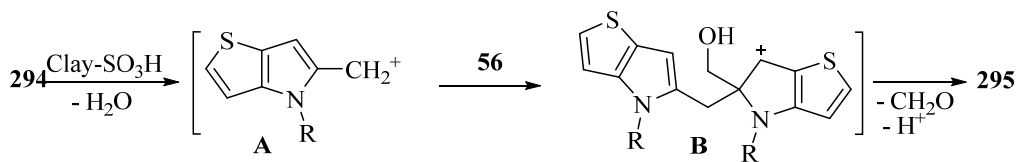
Следует отметить, что сведений о синтезе подобных **295** симметричных *бис*-тиенопиррометанах в литературе нами не обнаружены. Полученные *бис*-тиенопиррометаны представляют интерес как новые «скаффолды» в дизайне и поиске новых биоактивных соединений, конструировании кросс-сопряженных структур и др.

С х е м а 107

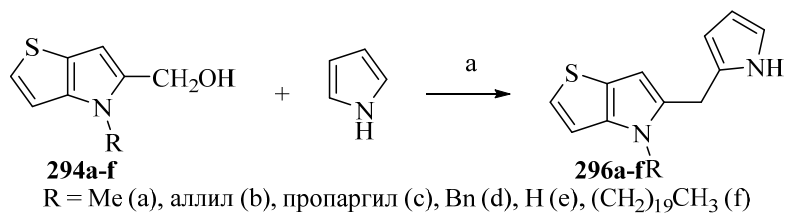


a)  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ,  $\Delta$ , 63-81%; b)  $\text{SiO}_2$ , DCM /  $p$ -TSA,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ; c) Amberlyst-15, DCM, 43-62%.

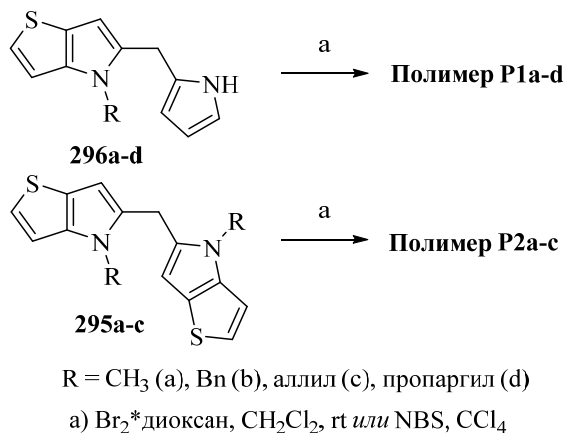
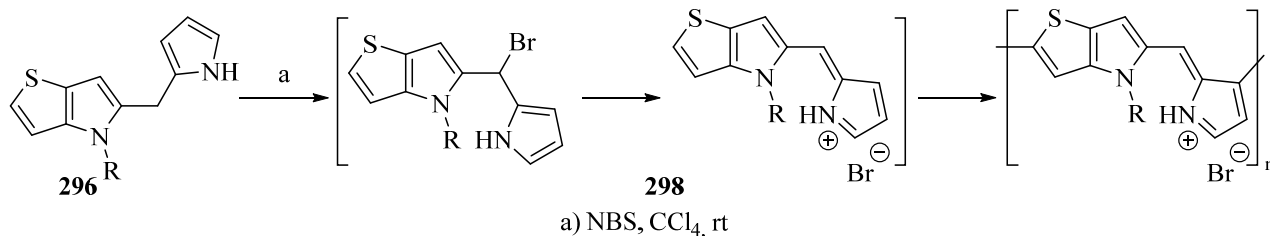
С х е м а 108



С х е м а 109



a) Amberlyst-15, DCM, rt, 59-90%.



Полагая, что в переходе **294**→**295** реакции протекали с участием карбокатионных интермедиатов, генерируемых H<sup>+</sup>-катализируемым отщеплением воды из спиртов **294**, был реализован перекрестный вариант этого превращения путем введения в конденсацию со спиртами **294** незамещенный пиррол (схема 109). В условиях получения тиенопиррометанов **295b–e** спирты **294a–f** гладко реагировали с пирролом, приводя с выходами 59–90% к ожидаемым продуктам перекрестной конденсации **296a–f** [263]. В спектрах синтезированных несимметричных продуктов **296** наблюдалось появление сигналов протонов метиленовой группы в области 4.00–4.16 м.д.

Одним из вариантов использования соединений типа **296** является выход к донорного типа π-сопряженным материалам. Для превращения метиленразделенной системы π-связей тиенопиррометанов **296a–f** в сопряженную исследовали их реакции с NBS. Предполагалось, что под действием NBS произойдет бромирование активированной метиленовой группы соединений **296** и в образовавшихся бромидах **297** возможны перегруппировочные процессы с генерированием солеобразных интермедиатов типа **298** с единой сопряженной системой π-связей (схема 110).

В ходе взаимодействия эквимольных количеств соединений **296a–f** с NBS происходило образование кристаллических порошкообраз-

ных веществ глубокого темно-синего или темно-фиолетового цвета с выходами 80–90%. Эти продукты не растворялись в органических растворителях, кислотах (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H) и водных растворах щелочей и не претерпевали изменений при действии NEt<sub>3</sub> и NaBH<sub>4</sub>. Образование полимерных продуктов позже наблюдалось также при использовании в качестве бромирующего агента комплекса Br<sub>2</sub>\*-диоксан [264]. Кроме того, бромирование ранее полученного димера **295b** действием NBS и комплекса Br<sub>2</sub>\*-диоксан (схема 111) также приводило к образованию полимерного продукта **P2b**, что подтверждало общий характер этого превращения. Результаты элементного анализа полученных полимеров на примере **P1b** свидетельствовали о присутствии одного атома брома в структуре элементарного звена.

Одним из возможных объяснений наличия брома в структуре является протекание реакции по ранее предложенному на схеме 110 механизму с образованием соли с бромид-анионом. Однако, такая схема о механизме полимеризации с образованием солевой формы полимеров **P1a** и **P1b** не подтверждается расчетными ИК-спектрами и опытами по дедопированию их гидразином, что должно было приводить к разрушению солевых форм. Вследствие этого был принят альтернативный вариант Br<sub>2</sub>-

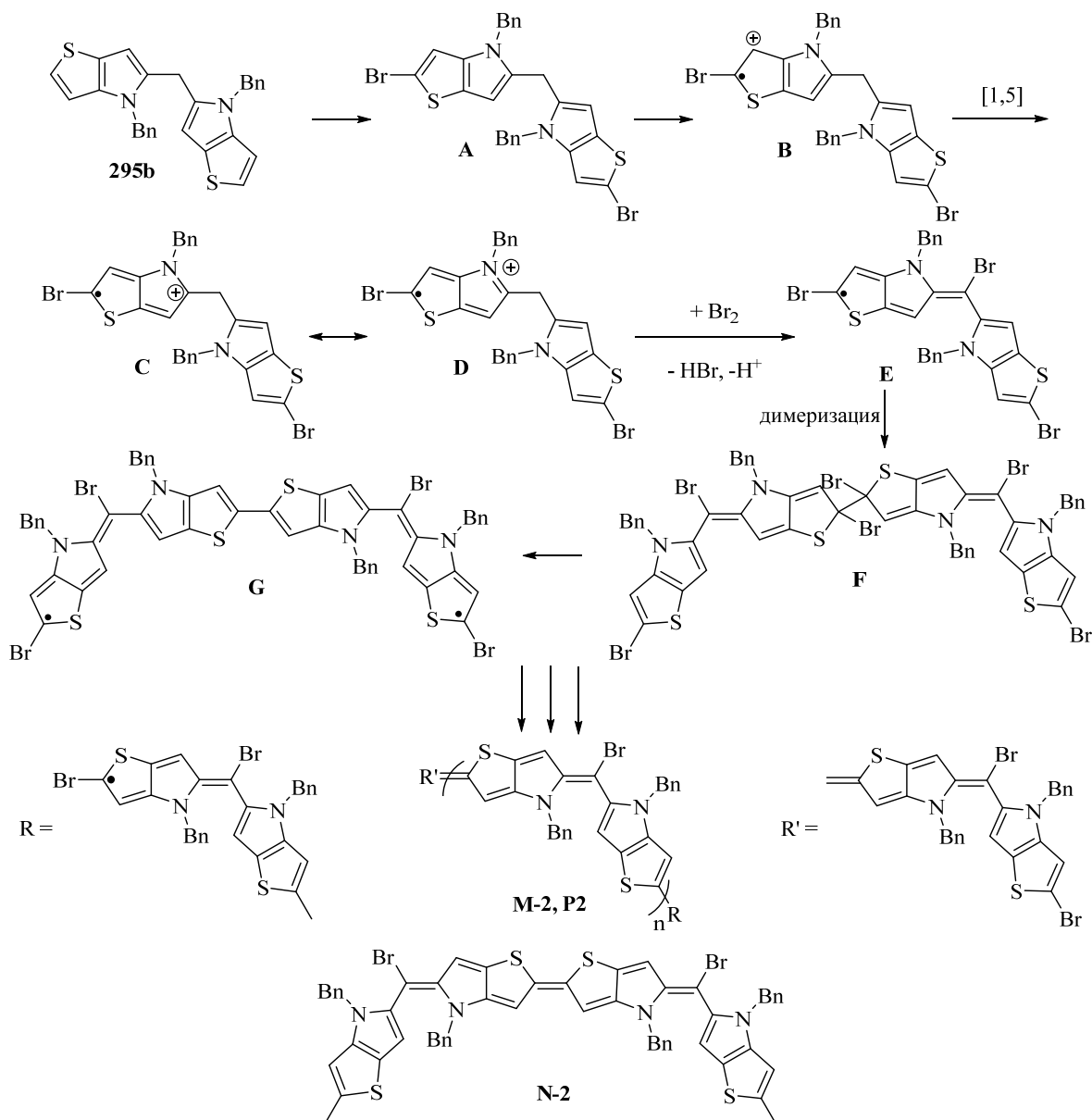


промотируемой полимеризации тиенофенов и производных [264]. Например, путь к полимеру **P2b** начинается с атаки  $\text{Br}_2$  электрообогащенной двойной связи тиофенового кольца **295b** по схеме 1,2-присоединения  $\text{Br}_2$  с последующим отщеплением  $\text{HBr}$  и образованием дибромидов **A**, который вступает в промотируемую  $\text{Br}_2$  реакцию окислительной полимеризации, генерируя катион-радикал **B**. Последний претерпевает катионидный 1,5-сдвиг, приводя к катион-радикалу **C** (схема 112). В интермедиате **C** метиленовые протоны сильно активированы, происходит замещение одного (или двух) атомов H метилена на Br и образующийся интермедиат с выбросом  $\text{H}^+$  (или  $\text{Br}^+$ ) превращается в **D**. Последний, как стабилизированный сопряжением

радикал, димеризуется, приводя к нейтральному дибромиду **F**, который отщепляя  $\text{Br}_2$  генерирует дирадикал **G**, участвующий в росте цепи. После рекомбинации радикала **G** с радикалом **E** образуется продукт сшивки, который, отщепляя  $\text{Br}_2$ , дает радикал, где два тиофеновых кольца соединены двойной связью.

После двукратного повторения цикла присоединения-отщепления можно выделить мономерное звено в олигомере, которое выглядит как M-2 ( $n=1$ ) полимера **P2** и димера **N-2**, где R,R'-концевые радикалсодержащие фрагменты (схема 112). Для соединения **296** также возможна полимеризация по подобному механизму, хотя в этом случае не исключены и альтернативные варианты (схема 110).

С х е м а 112



Таким образом, в процессе полимеризации происходит изменение структуры элементарного звена полимера, которое теперь имеет вид **M-2** (схема 112). В ходе перераспределения связей (после ухода  $\text{Br}_2$ ) двойная связь между тиофеновыми кольцами мигрирует в процессе роста цепи. Итоговые структуры элементарных звеньев **M-2** в полимере **P2b**, структура димера **N-2** для расчета ИК-спектров также приведены на схеме 112. Для **P2b** найдено хорошее соответствие с расчетными данными ИК-спектров и элементного анализа.

Был также оценен потенциал применения полученных полимеров как материалов для металл-ионных аккумуляторов. Они были исследованы в качестве компонентов катодов в ячейках с калиевым анодом и электролитом на основе  $\text{KPF}_6$  в диметоксиэтаноле (ДМЭ) или диглиме [264]. Было показано, что полимер **P1b** на основе **296b** является редокс-активным и может быть использован как катодный материал для калий-ионных аккумуляторов.

#### Синтез нового аналога эпотилона D

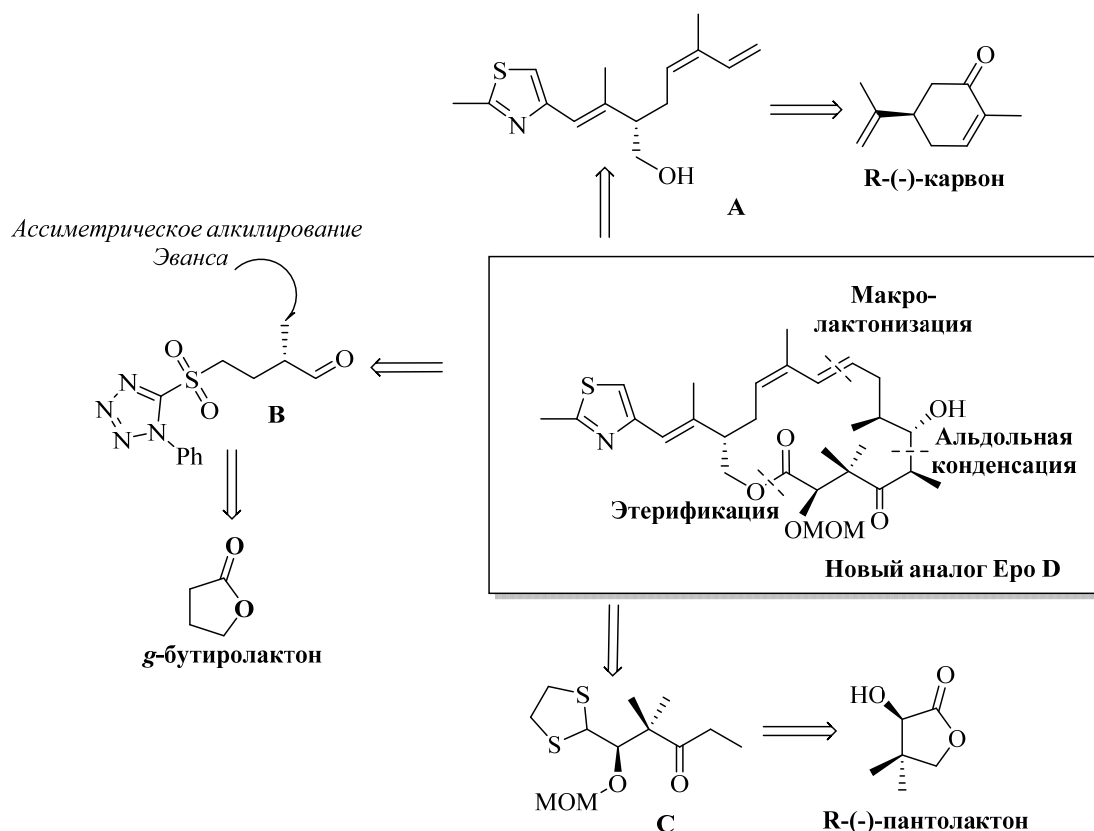
Эпотилоны (Еро) – таксолподобного действия макролиды – представляют интерес в ка-

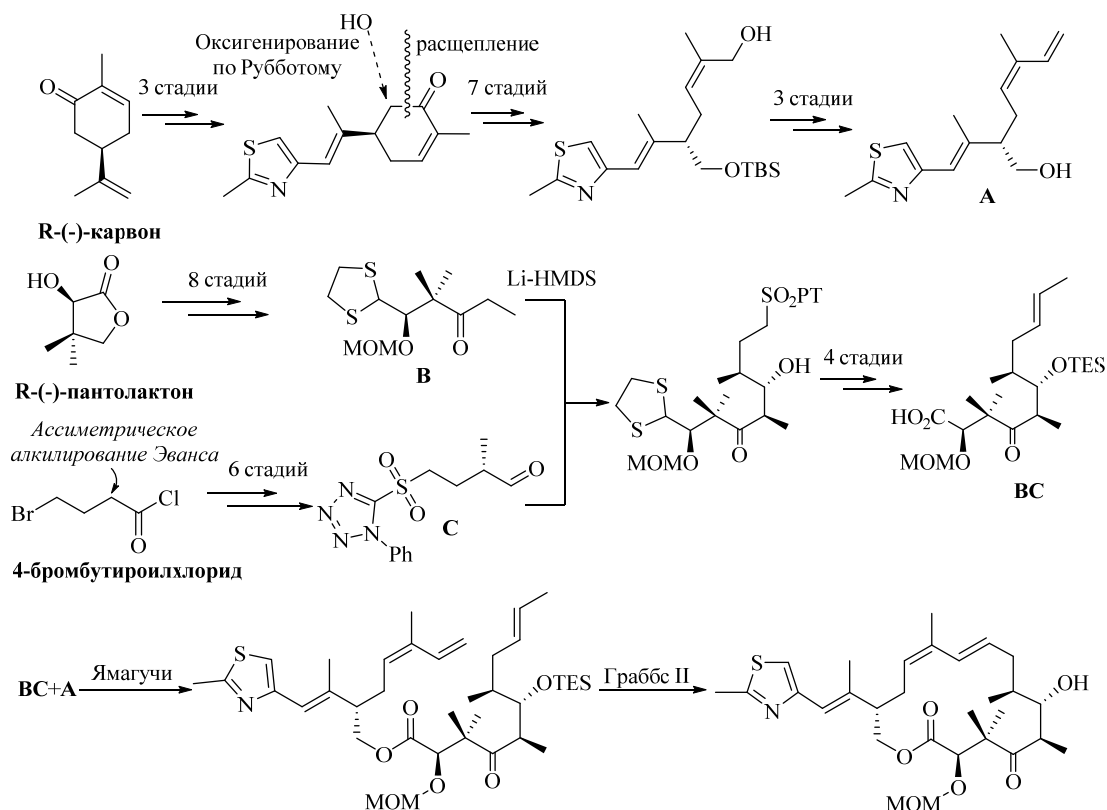
честве «скаффолда» в дизайне и синтезе новых структур с высокой противоопухолевой активностью [265]. Основная задача таких исследований – получение метаболически и химически более устойчивых и активных аналогов по сравнению с природными Еро. В настоящее время в клинической практике успешно применяются иксабепилон и утиделон при лечении рака молочной железы [266, 267].

В предпринятом нами синтезе  $\text{C}^{15}\text{-C}^3$ -модифицированного нового аналога Еро **D** был использован конвергентный подход, с последовательным формированием структуры 16-членного макроцикла сочетанием трех строительных блоков: **A** ( $\text{C}^{10}\text{-C}^{16}$ ), **B** ( $\text{C}^6\text{-C}^9$ ) и **C** ( $\text{C}^1\text{-C}^5$ ), синтезированных по разработанным в лаборатории схемам из коммерчески доступных *R*-(–)-карвона, *R*-(–)-пантолактона,  $\gamma$ -бутиролактона и *S*-(+)-оксазолидин-2-она Эванса (схема 113) [268].

В ходе работы был разработан оригинальный и эффективный вариант построения «верхнего» тиазолсодержащего блока **A** в 13 стадий из *R*-карвона, содержащую стереохимически чистую тризамещенную *Z*-двойную связь Еро (**схема 114**).

С х е м а 113





В синтезе новой топологии кислотной компоненты **BC** были использованы *R*-(-)-пантолактон (8 стадий) [268] и  $\gamma$ -бутиролактон (6 стадий). Был осуществлен простой и эффективный *one-pot* синтез C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> фрагмента из *R*-(-)-пантолактона. Оптимизирована высокостереоселективная реакция альдольной конденсации ациклических предшественников **B** и **C** [269, 270]. Отработаны классические (Ямагути) и альтернативные (Джулия-Кочиенски, метатезис) методы макролактонизации [271, 272], внутримолекулярная циклизация выполнена метатезисным циклозамыканием с использованием катализатора Граббса второго поколения. В итоге целевой аналог Еро **D** был получен из *R*-(-)-карвона в 16 стадий с общим выходом 1.1%.

### Макрогетероциклы

Расширен синтетический потенциал доступных субстратов синтетического (тетрагидропиран) и природного [ $\Delta^3$ -карен,  $\alpha$ -пинен, *S*-(-)-лимонен, *L*-ментол и касторовое масло] происхождения в направленном синтезе потенциально биологически и/или фармакологически активных макролидов с азинным и гидразидными, в том числе диацилгидразинными, фрагментами. Разработанная в лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН стратегия синтеза новых потенциально биологически и фармакологически

активных ахиральных и оптически активных метил- и изопропилзамещенных макрогетероциклов, содержащих в своем составе одну или две сложноэфирные группы, азинный (**B**) или гидразидные (**C**) фрагменты, основывается на реакции [1+1]-конденсации  $\alpha,\omega$ -дикетонов (**A**) с гидразингидратом или гидразидами ряда дикарбоновых кислот (схема 115) [273–287].

Показано, что [1+1]-взаимодействие  $\alpha,\omega$ -дикетонов (**2**) и (**3**) с дигидразидом фталевой кислоты (**13**) в диоксане не проходит, тогда как в смеси (1:1) диоксан-вода протекает с образованием макролидов (**19**) и (**20**) с азинными, а не гидразидными фрагментами из-за легкого разложения гидразида (**13**) на *N*-аминоимид (**14**) и более реакционноспособный гидразин. Аналогичное разложение претерпевают дигидразиды *эндо,эндо*-2,3-норборнандикарбоновой кислоты (**15**) и ее 5,6-*эндо,экзо*- и *эндо,эндо*-дигидроксипроизводных (**16**) с образованием гидразина и *N*-аминоимидов (**17**) и (**18**). Реакция [1+1]-конденсации  $\alpha,\omega$ -дикетонов (**3**) и (**4**) с дигидразидом (**16**) протекает с образованием макролидов с азинными фрагментами (**19**) и (**20**), т.к. в данном случае гидразин является более реакционноспособным, чем дигидрокси-*N*-аминоимид (**18**), тогда как [1+1]-взаимодействие с дигидразидом (**15**) приводит к линейным имидоиминам (**21**) и

(22) из-за повышенной реакционной способности *N*-аминоимида (17) в реакции конденсации с карбонильной функцией (схема 116) [288].

Из доступного природного  $\alpha$ -(-)-пинена (23) (*ee* 86%) разработаны эффективные синтезы шести потенциально полезных оптически активных макрогетероциклов (24–29) со сложнотетрациклическими и дигидразидными фрагментами

через промежуточную кетокислоту (30) с использованием на ключевых стадиях [2+1]-взаимодействия последней с ди- или триэтиленгликолями и [1+1]-конденсации образующихся  $\alpha,\omega$ -дикетодизэфиров (31) и (32) с дигидразидами ряда дикарбоновых кислот – малоновой (33), адипиновой (34), *L*-винной (4) и 2,6-пиридиндикарбоновой (6) (схема 117) [286].

Схема 115

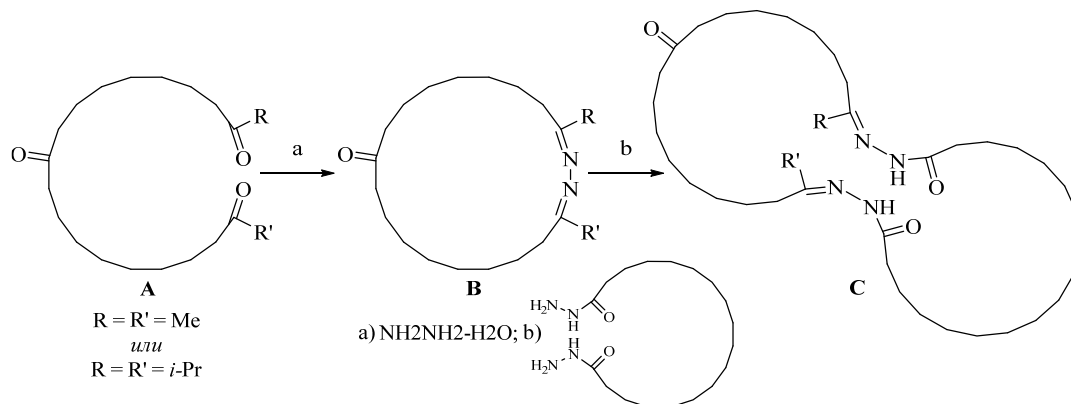
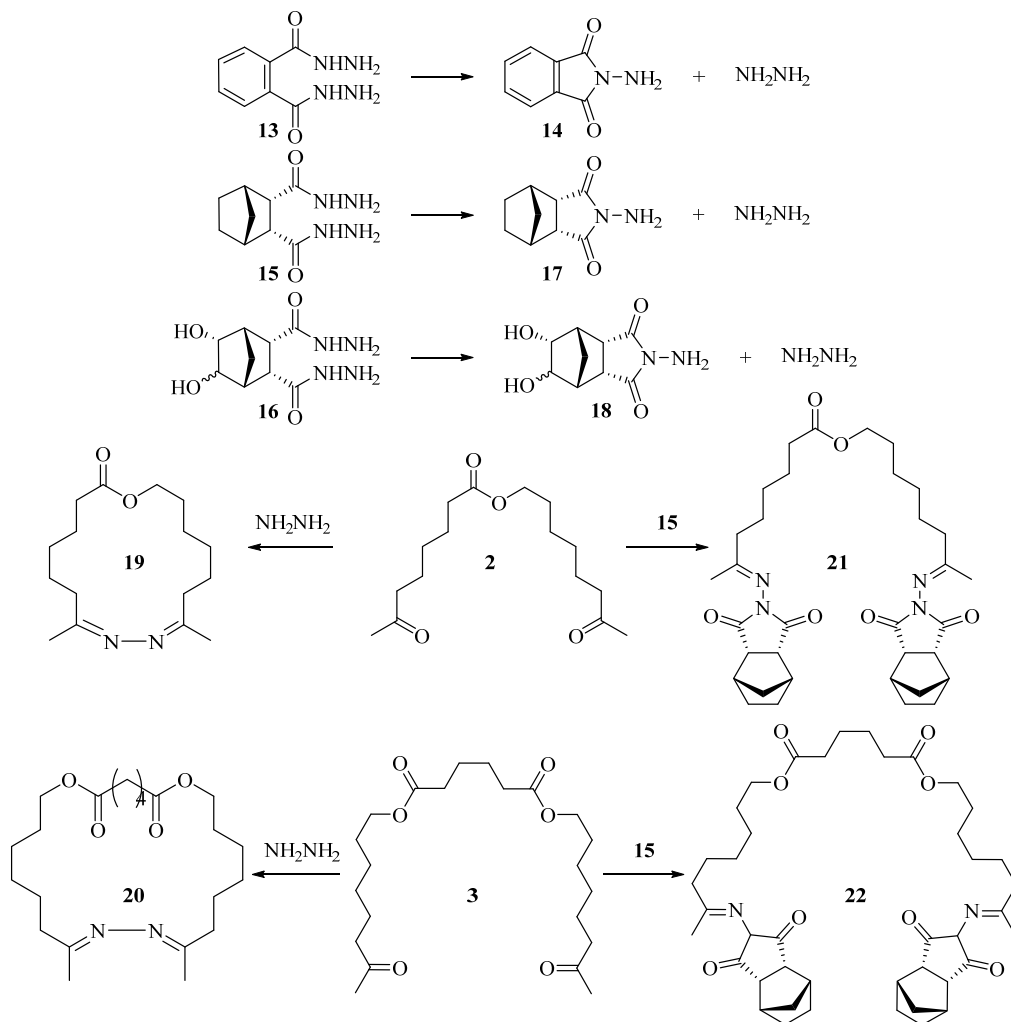


Схема 116



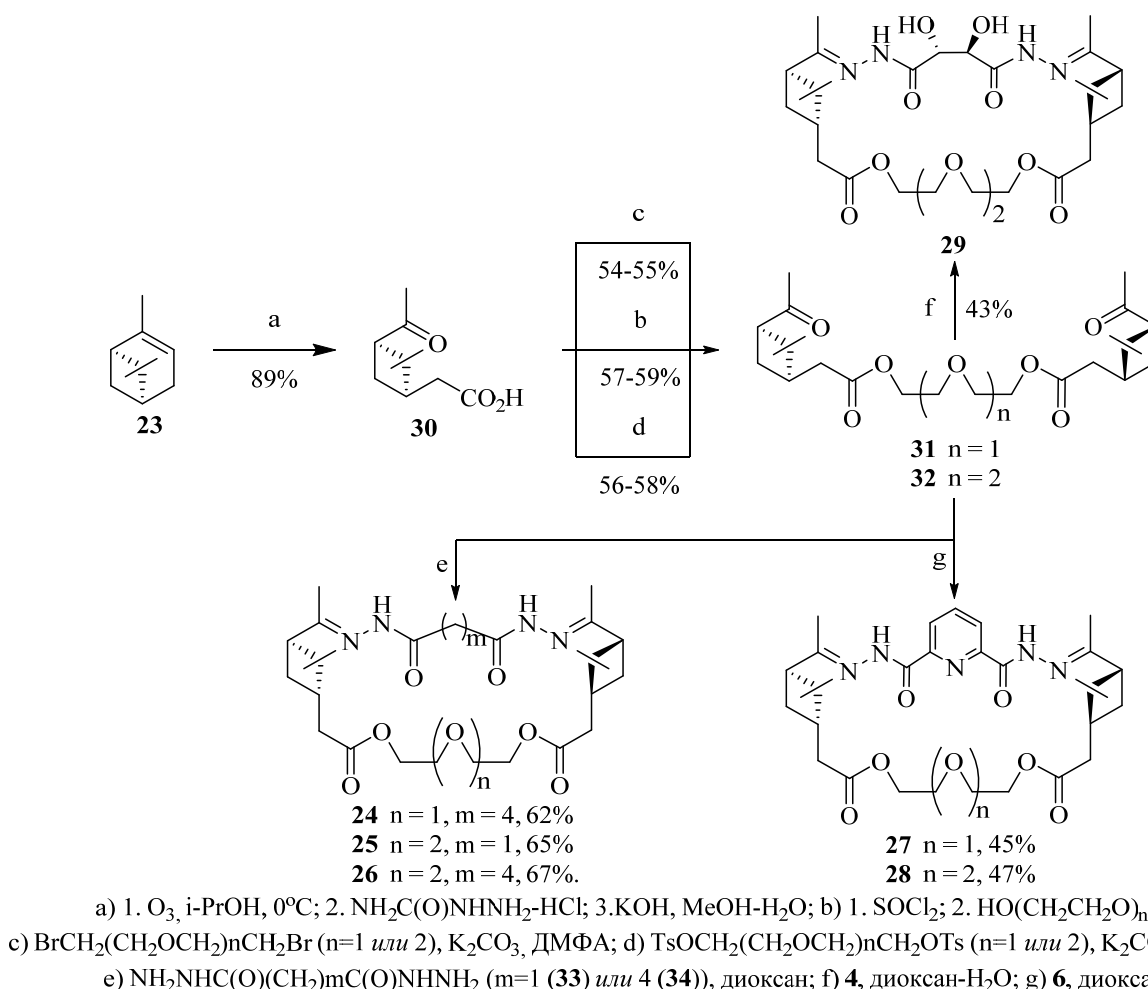
Разработан эффективный синтез оптически чистых моно- и биядерных макроциклических полилактонов из оптически чистого касторового масла из семян клещевины обыкновенной *Ricinus communis* и себаценовой кислоты. При исследовании взаимодействия касторового масла (**35**) с 1 или 2 экв. дихлорангидрида себаценовой кислоты (**36**) установлено, что при [1+1]-конденсации с высоким (78%) выходом образуется макроциклический тетраэфир (**37**), содержащий в боковой цепи остаток непрореагировавшей рицинолевой кислоты. При использовании двух эквивалентов реагента (**36**) получен с высоким (82%) выходом лактон (**38**), содержащий в боковой цепи остаток рицинолевой кислоты, в которой гидроксильная группа замещена на остаток себаценовой кислоты. Заключительная [1+1]-конденсация оптически чистых макроциклических спирта (**37**) и кислоты (**38**) через стадию образования соответствующего хлорангидрида (**39**) ведет с высоким (77%) вы-

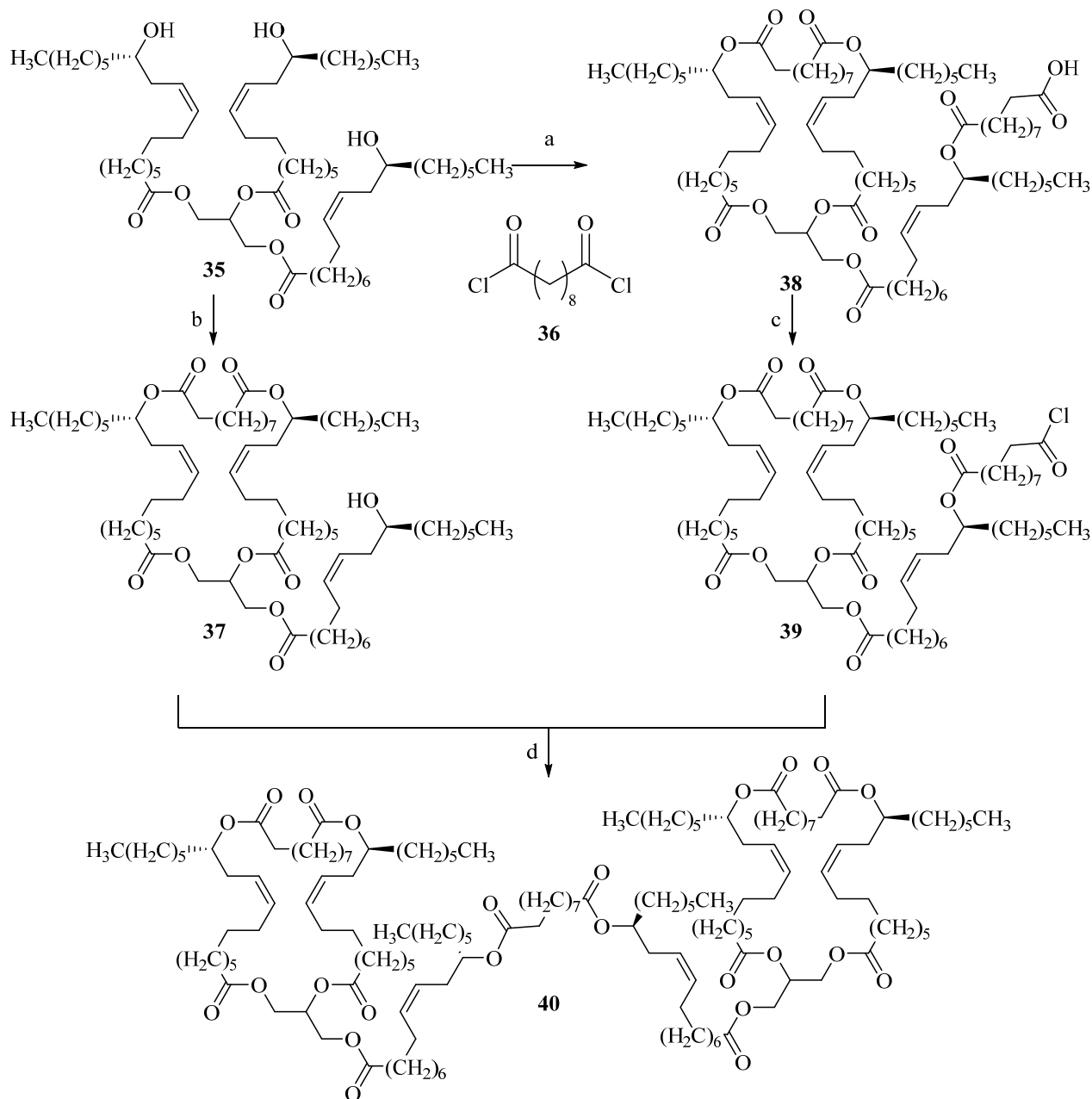
ходом к формированию биядерного полилактона (**40**) с изолированными макроциклами, содержащего двенадцать сложноэфирных групп (схема 118) [289].

### Ментенон

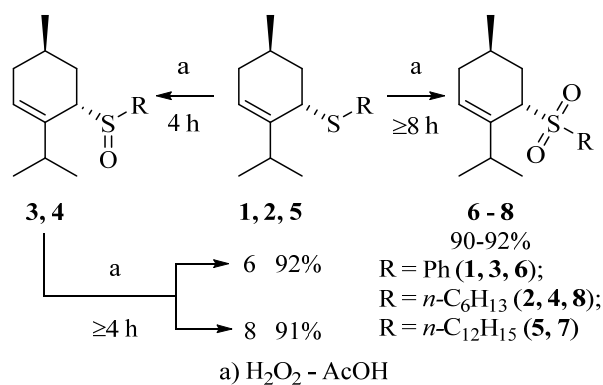
Обнаружено образование необычных продуктов – 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилсульфонил)бензола (**6**), (1*S*,2*R*,4*R*)-(додецилсульфонил)- (**7**) и (1*S*,2*R*,4*R*)-(гексилсульфонил)-(**8**)-1-изопропил-4-метилциклогексанов – в окислительных превращениях 3-ментеновых сульфидов (**1**, **2**, **5**) в системе  $\text{H}_2\text{O}_2$ – $\text{AcOH}$ . На основании квантово-химических расчетов в приближении B3LYP/6-31G(d,p) предложена схема трансформации ненасыщенных 3-ментеновых сульфоксидов в насыщенные сульфоны без участия окислителя. Данная схема подтверждена экспериментально: образование насыщенных сульфонов из 3-ментеновых сульфоксидов наблюдается в водных растворах кислот в отсутствии  $\text{H}_2\text{O}_2$  (схема 119) [290].

Схема 117





a) **36**, TEA, DMAP, CCl<sub>4</sub>, 82%; b) **36** (1 eq), TEA, DMAP, CCl<sub>4</sub>, 78%; c) SOCl<sub>2</sub>; d) TEA, DMAP, CCl<sub>4</sub>, 55%



**Синтез феромонов экономически важных насекомых-вредителей сельского хозяйства для разработки экологически безопасного и видоспецифичного метода борьбы с ними**

Исходя из продукта энантиоселективного биовосстановления 5-гексен-2-она (**1**) (аллилацетона) актинобактериями *Rhodococcus erythropolis* A-25 – (*S*)-5-гексен-2-ола (**2**) (ee 98.4%) – синтезированы (2*S*)-тридецилацетат (**3**) (половой феромон плодовой мушки *Drosophila mulleri*) и (*S*)-1-метилбутиловые эфиры 2-метил- (**4**) и 2,4-диметил- (**5**) -пент-2*E*-еновых кислот (компоненты агрегационного феромона зернового точильщика *Rhyzopertha dominica*) природной конфигурации с общими выходами 31.0, 28.8 и 29.2%, соответственно, в расчете на исходный аллилацетон (**1**) (схема 120) [291].

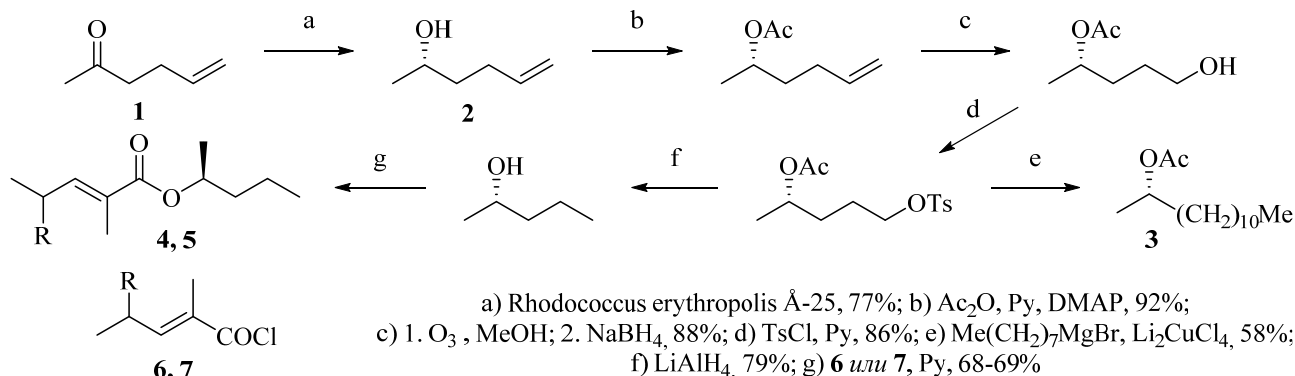
В 2024 г. в Институте изготовлено 10 000 феромонных клеевых ловушек, которые совместно с Горзеленхозом успешно применили для борьбы с непарным шелкопрядом *Lymantria dispar* на территории зеленых насаждений городских лесов уфимского городского лесничества.

Предложен однореакторный способ превращения алкенов в соединения с -C=N- группой, предполагающий последовательность «окисление алкена озоном → восстановление

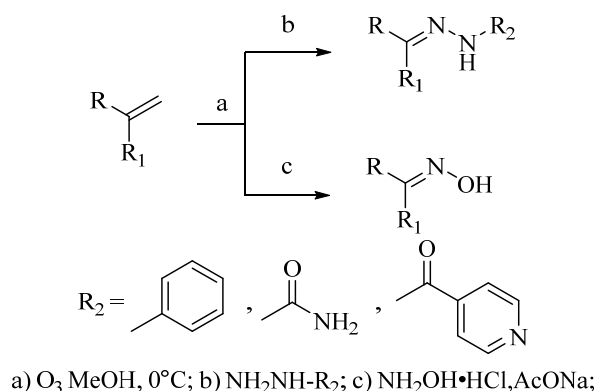
до карбонильного соединения гидроксиламином или производным гидразина → конденсация карбонильного соединения с гидроксиламином или производным гидразина» и позволяющий исключить стадию получения и выделения карбонильного соединения. При этом используются или сами гидразины и гидроксиламин, или их гидрохлориды в смеси с ацетатом натрия. С применением данного метода получены фенилгидразоны, оксимы, семикарбазоны и ацилгидразоны из изоникотиновой кислоты – потенциально биологически активные соединения, а также перспективные субстраты для органического синтеза (схема 121) [292–303].

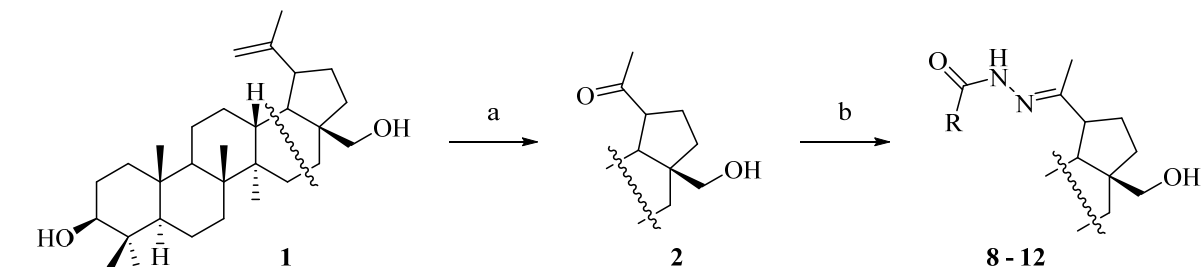
Разработан эффективный количественный синтез 3β,28-дигидрокси-20-оксо-29-норлупана (мессагенина) (**2**) из бетулина (**1**) низкотемпературным (–70°C) озонлизом в этаноле с последующей обработкой пероксидов 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты. Впервые из бетулина (**1**) получены пять C<sup>20</sup>-N-ацилгидразонов (**8–12**) конденсацией мессагенина (**2**) с гидразидами алифатических (каприновой (**3**) и циклогексановой (**4**)) и ароматических (бензойной (**5**), *орто*- (**6**) и *пара*- (**7**) гидроксibenзойных) кислот с выходами 39–49% (схема 122) [304–306].

С х е м а 120



С х е м а 121

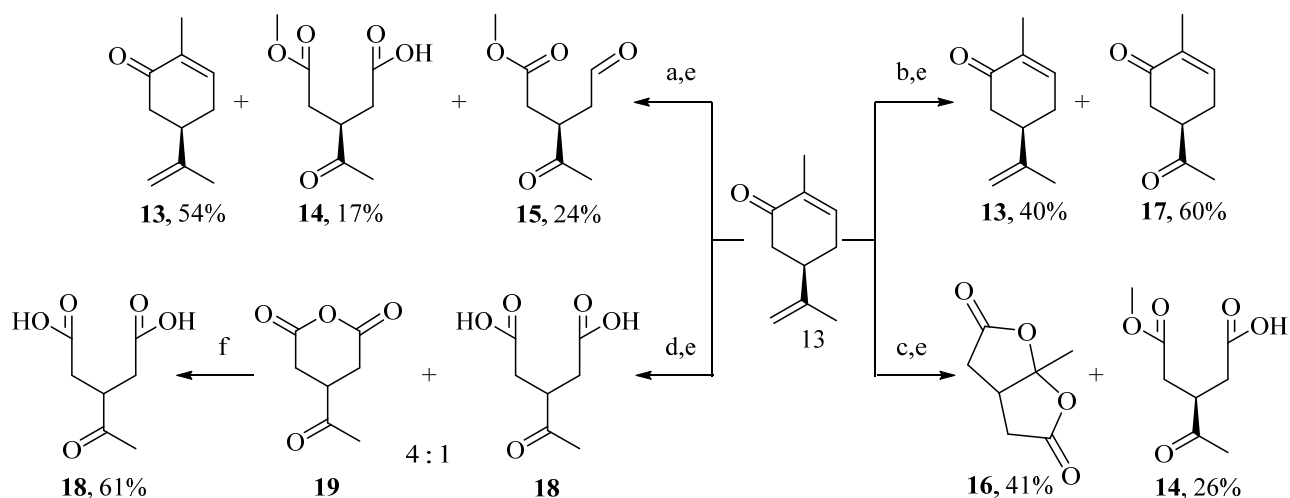




R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub> (**3**, **8**, 48%); цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (**4**, **9**, 49%); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**5**, **10**, 46%); *o*-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6**, **11**, 41%); *p*-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**7**, **12**, 39%).

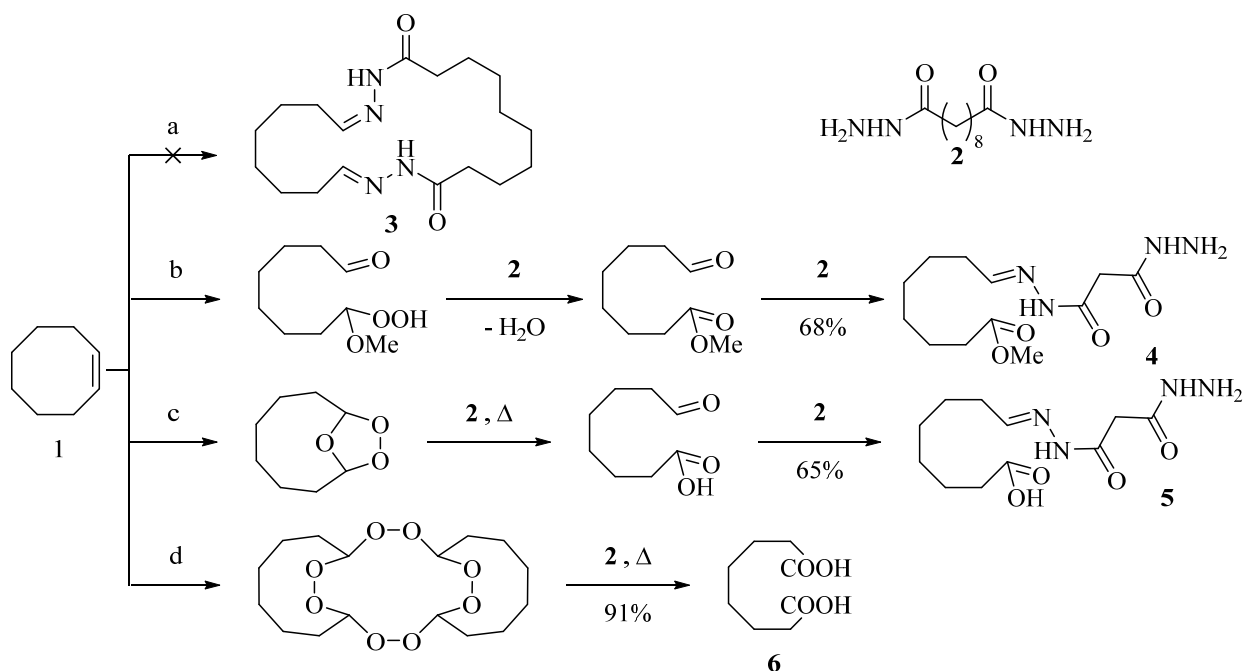
a) 1. O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>, -70°C, EtOH; 2. AcOH, 98%; b) RC(O)NHNH<sub>2</sub> (3-7), EtOH, AcOH, 78 °C, 5 h

Схема 123



a) O<sub>3</sub> (1 моль), MeOH - Py, 0°C; b) O<sub>3</sub> (1 моль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - Py, 0°C;  
c) 1. O<sub>3</sub> (10 моль), MeOH - Py, 0°C; d) 1. O<sub>3</sub> (10 моль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Py, 0°C;  
e) 5% HCl; f) SiO<sub>2</sub>

Схема 124



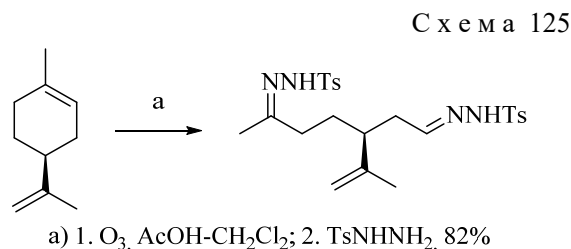
a) 1. O<sub>3</sub>, 0°C, растворитель; 2. **2**; b) O<sub>3</sub>, 0°C, MeOH; c) O<sub>3</sub>, 0°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) O<sub>3</sub>, 0°C, ТГФ



Осуществлены озонолитические трансформации (*R*)-(-)-карвона (**13**) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{MeOH}$  в присутствии пиридина. При проведении контролируемого озонлиза обработкой 1 экв. озона отмечена низкая конверсия исходного диена: в метаноле в смесь 3-ацетил-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (**14**) и метил 4-оксо-3-(2-оксоэтил)пентаноата (**15**), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – 5-ацетил-2-метилциклогекс-2-ен-1-он (**17**). Исчерпывающий озонлиз *R*-(-)-карвона (**13**) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии пиридина приводит к 3-ацетилпентадионовой кислоте (**18**), в  $\text{MeOH}$  образуется ее монометиловый эфир (**14**) и продукт его циклизации бислактон – 2,8-диоксо-1-метилбицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (**16**) (схема 123) [307].

Установлено, что восстановление пероксидных продуктов озонлиза циклооктена (**1**) 2 молями дигидрида себаценовой кислоты (**2**) в растворителях различной природы не приводит к образованию ожидаемого макрогетероцикла (**3**), а ведет к трем разнофункционализированным ациклическим производным циклооктена: в метаноле – метилому эфиру 11,20-диоксо-9,10,21,22-тетраазадокозан-8-еновой кислоты (**4**), хлористом метиле – 11,20-диоксо-9,10,21,22-тетраазадокозан-8-еновой кислоте (**5**), в ТГФ – природной пробковой кислоте (**6**) (схема 124) [308].

Впервые выявлена эффективность тозилгидрида как восстановителя пероксидных продуктов озонлиза в  $\text{MeOH}$  ( $\text{MeOH}-\text{C}_6\text{H}_{12}$ ),  $\text{Pr}^t\text{OH}$  и системе  $\text{AcOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Разработан однореакторный озонолитический метод превращения тризамещенных циклоолефинов в  $\alpha,\omega$ -дитозилгидразоны с использованием тозилгидрида на стадии восстановления пероксидов в метаноле или изопропанол (схема 125) [309, 310].



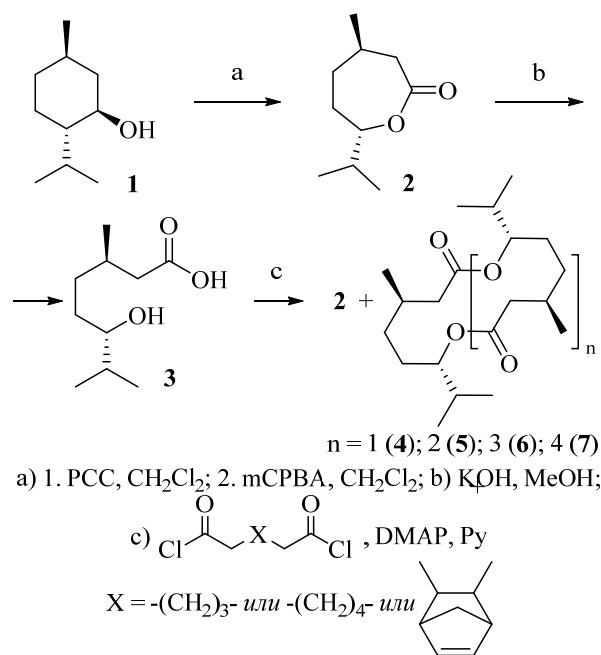
### Ментолактон

Описано низкотемпературное восстановление (-)-ментолактона диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле, которое в зависимости от условий протекает с получением 3 продуктов: 7*S*-изопропил-4*R*-метилоксепан-2*S*-ола ((-)-ментолактола), 8-гидрокси-2,6*R*-диметилоктан-3-она, 2*S*-изобутоксид-7*S*-изопропил-4*R*-метилоксепана. Для каждого продукта

приведены вероятные пути и подобраны условия селективного образования. Рассмотрен метод синтеза изобутиловых ацеталей 2-оксепанолов при низкотемпературном ( $-70^\circ\text{C}$ ) восстановлении 7-членных лактонов диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле. Обсужден синтез ряда низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе оптически активных феромонов насекомых-вредителей сельского и лесного хозяйства на основе (-)-ментолактола, его алюмината и 8-гидрокси-2,6*R*-диметилоктан-3-она [311,312].

Взаимодействием продукта последовательного окисления 1-ментола по Кори и Байеру-Виллигеру – 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты – с дихлорангидридами глутаровой, адипиновой и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислот в недостатке пиридина в присутствии DMAP вместо ожидаемых продуктов [2+1]-конденсации получена смесь циклических лактонов: 7-членного ((-)-ментолактона), 14-, 21-, 28- и 35-членных полилактонов, в избытке пиридина – единственный (-)-ментолактон (схема 126) [313].

С х е м а 126



### Функционализированные 2,3-алленоаты в синтезе пиразолов

Высокая реакционная способность алленов позволяет синтезировать на их основе разнообразные труднодоступные функционально замещенные непредельные органические соединения [314] с открытой и циклической структурами, которые перспективны в качестве фармацевтических субстанций [314, 315]. Одними из наиболее перспективных алленов с точки зре-

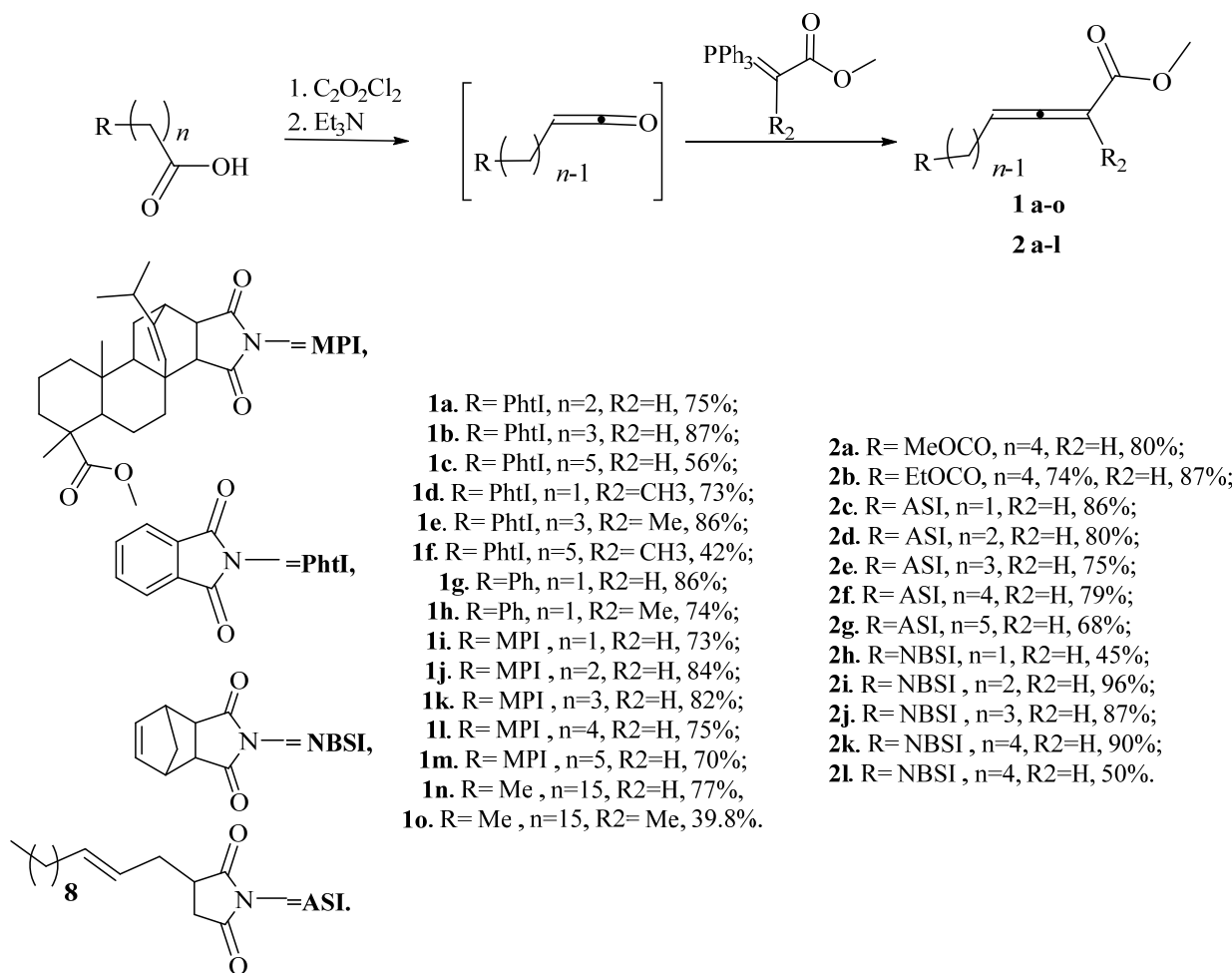
ния доступности и устойчивости представляют кетостабилизированные аллены, которые могут быть полезны и в органической, и в медицинской химии как синтоны для последующих трансформаций с выходом на производные с хорошо зарекомендовавшими себя фармакофорными группами. В этом контексте весьма перспективны с позиции их биоактивности соединения, включающие пиразольный фрагмент [316, 317].

Синтез алленов **1a–o**, **2a–l** [318–320] осуществляли на основе полученных *N*-замещенных аминокислот, а так же из стеариновой и бензойной кислот (схема 127) [318, 321, 322].

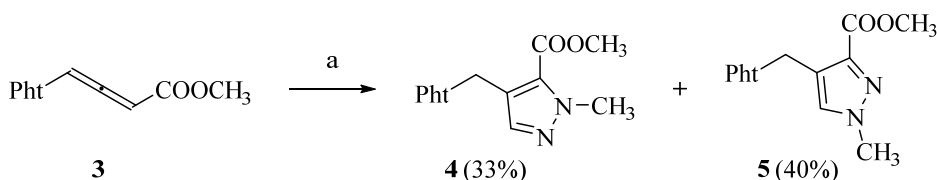
Хотя научная литература и представлена большим количеством примеров использования реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазокетонов к еновым формациям в синтезе пиразолов, тем не менее, применение данного подхода к 2,3-диеноатам встречается довольно редко.

В нашем случае 2,3-диеноат **3** проявил низкую реакционную активность при реализации подхода 1,3-диполярного взаимодействия с диазометаном [316]. Однако 2,3-диеноат **3** с избытком  $\text{CH}_2\text{N}_2$  в присутствии эквимольного количества  $\text{Et}_3\text{N}$  трансформировался в изомерные производные пиразола **4** (33%) и **5** (40%) (схема 128) [323].

С х е м а 127



С х е м а 128



Региоизомерные пиразолы **4**, **5** выделяли в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Структура соединений **4**, **5** доказана комплексом физико-химических методов, включающих ЯМР 2D эксперименты и РСА [316, 324].

Протекание процесса с участием 2,3-диеноата и взятого в недостатке  $\text{CH}_2\text{N}_2$  завершалось образованием соединения, которое, согласно данным физико-химических методов анализа, идентифицировали как пиразол **6** [323]. Появление двух изомеров **4** и **5** вполне объяснимо как результат возникновения региоизомеров **6a,b** (схема 129).

Образование метилзамещенных изомерных производных объясняется провалом в кольцо экзоциклической кратной связи в промежуточном интермедиате **7**, в результате чего образуются региоизомеры.

Как оказалось, вполне реализуемы реакции не только с  $\alpha$ -аминокислотами, но и взаимодействие с 2,3-диеноатами **1 a,b,g** (схема 130), полученных на основе бензойной кислоты,  $\beta$ -Ala и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты с избытком  $\text{CH}_2\text{N}_2$  в присутствии эквимольного количества  $\text{Et}_3\text{N}$  в среде хлористого метилена. По ходу реакции, аналогично представленной выше схемы, региоспецифично образуются изомерные производные *N*-метилпиразола **8 a–c** и **9 a–c** (схема 130).

По разработанному нами методу синтеза получены новые потенциально биоактивные пиразолы на основе алленоатов с дитерпеновым фрагментом путем 1,3-диполярного циклоприсоединения [319, 325–327] (схема 131). Последующая обработка выделенных в индивидуальном виде колоночной хроматографией пиразолов **10a–c** избытком  $\text{CH}_2\text{N}_2$  дают изомерные производные *N*-метилпиразола **11a–f** [330].

Схема 129

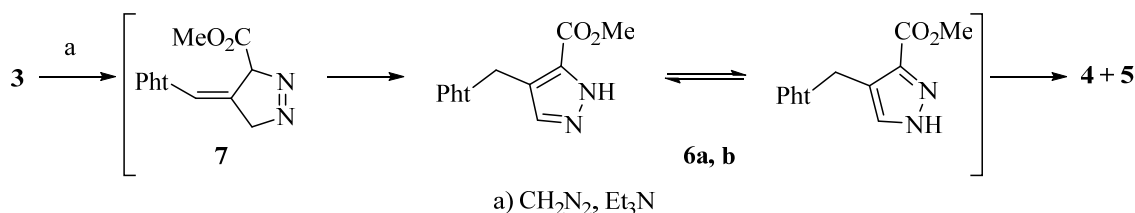


Схема 130

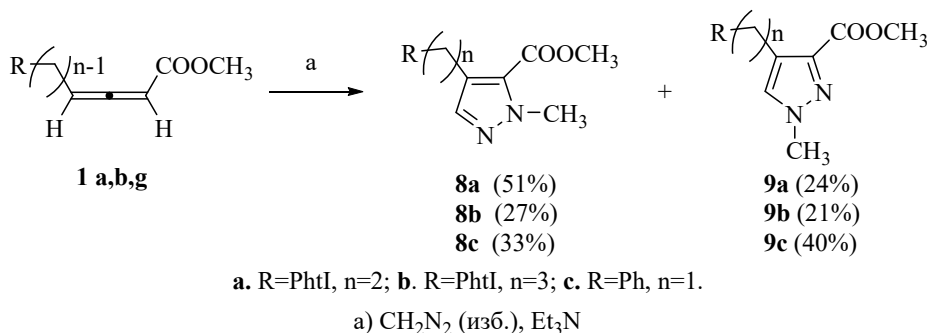
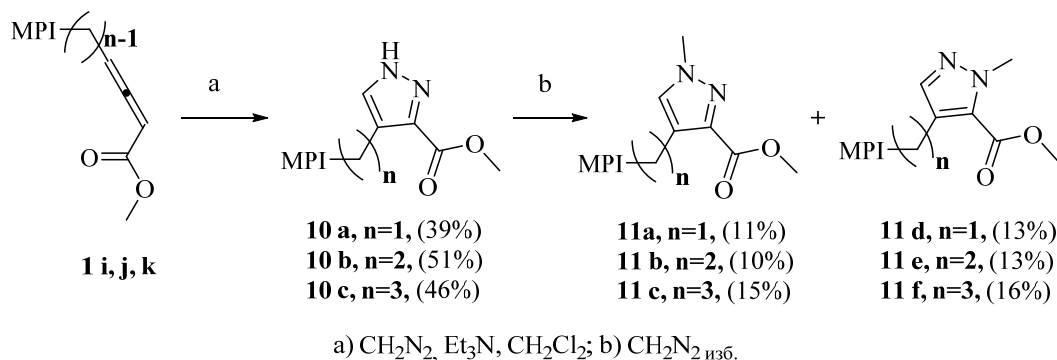


Схема 131



Таким образом, в результате протекания 1,3-диполярного циклоприсоединения  $\text{CH}_2\text{N}_2$  к 2,3-диеноатам в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  происходит региоселективное образование *N*-алкилированных производных пиразола.

По-видимому, основание Льюиса как  $\text{Et}_3\text{N}$ , образует с  $\text{CH}_2\text{N}_2$  комплекс, атакующий электронодефицитный атом углерода алленовой части молекулы с замыканием в цикл по углероду, находящемуся по соседству с эфирной группой (рис. 24).

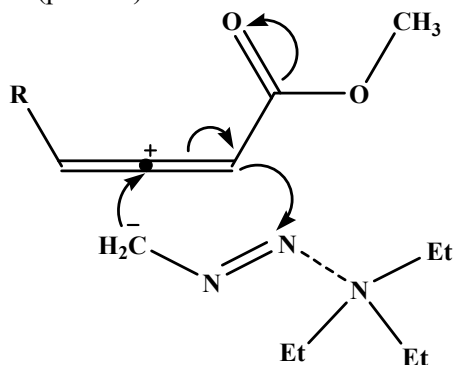


Рис. 24. Механизм 1,3-диполярного циклоприсоединения  $\text{CH}_2\text{N}_2$  к 2,3-диеноатам в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$

#### Модифицированное персульфатное окисление ароматических аминов и фенолов

Реакции персульфатного окисления фенолов и ароматических аминов, известные также как реакции Эльбса и Бойленда–Симса, позволяют вводить гидроксильную функцию в соединения различных классов в мягких условиях, но отличаются невысокими выходами целевых продуктов, в связи с чем не имеют большого препаративного значения, несмотря на практическую значимость получаемых продуктов. Реакции Эльбса и Бойленда–Симса могут применяться для синтеза отечественного иммуностимулятора Оксиметилурацила (Иммурег), гидрохинона, парацетамола и др.

Нами разработаны две эффективные модификации данных реакций: введением фталоцианиновых катализаторов ( $\text{PcM}$ ) и использованием бинарной окислительной смеси  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8\text{--H}_2\text{O}_2$ . Варьирование условиями окисления (мольное соотношение реагентов, температура, продолжительность) позволило значительно увеличить выходы продуктов гидроксирования пиридина [328], фенола [329] и анилина [330–334] (схема 132).

Окисление пиридина, независимо от количества вносимого окислителя, приводило к

единственному продукту – 2-гидроксипиридину **1**, при последующем окислении которого получен 2,5-дигидроксипиридин **2** [328]. Гидрохинон **5** оказался единственным продуктом окисления фенола [329]. При окислении анилина выделены два регио-изомера – *орто*- и *пара*-аминофенолы **3** и **4**, соотношение которых зависит от условий реакции [330–334].

#### Урацил и его производные

Неизменный интерес вызывают азотсодержащие гетероциклы пиримидинового ряда, играющие важную роль в органической и фармацевтической химии. Многие производные пиримидина имеют практическое применение в медицине благодаря своим уникальным свойствам. При этом комплексообразование их с полифункциональными кислотами расширяет спектр проявляемой ими активности [335–337].

В УФИХ УФИЦ РАН на протяжении более 20 лет исследуют особенности химического поведения и биологическую активность урацила и его производных. Так, изучены процессы галоидирования, функционализации урацила, 5-фторурацила, тимина и 6-метилурацила (рис. 25), их реакционной способности и механизма протекающих реакций. При галоидировании главное внимание уделялось окислительному галоидированию – основному процессу образования галоидурацилов в живых системах [338]. Несомненный интерес привлекало изучение процесса дегалоидирования образующихся галогенпроизводных. Галоидирующими системами в основном служили соли – хлориды, бромиды и иодиды, в смеси с концентрированной  $\text{H}_2\text{O}_2$  в кислой среде. Известно, что окислительная способность  $\text{H}_2\text{O}_2$  возрастает с повышением концентрации кислоты [339].

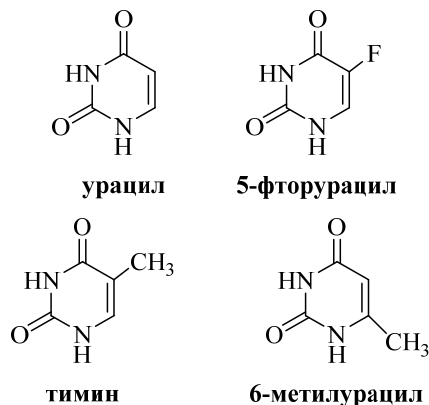
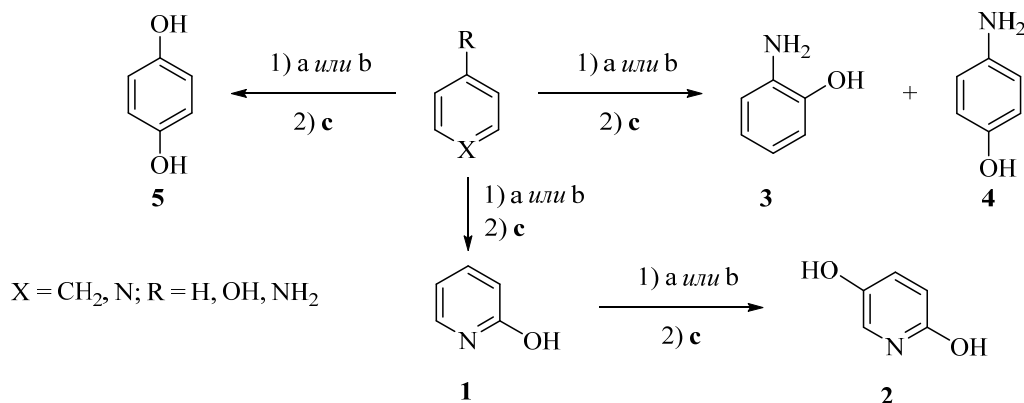


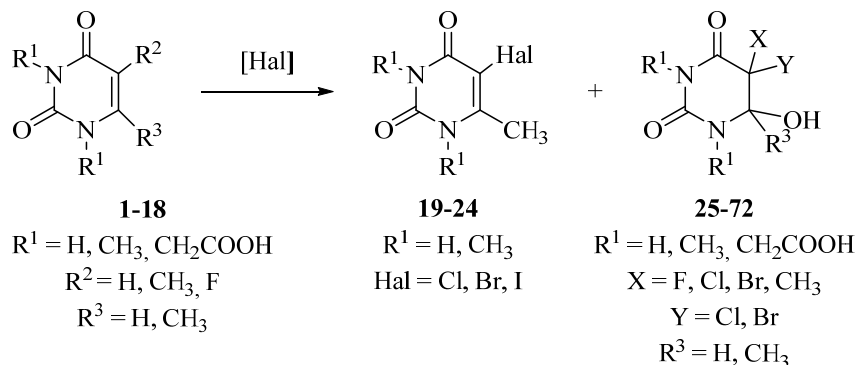
Рис. 25. Объекты исследования

Схема 132



**a)**  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ , 24% NaOH, 40-50 °C, PcM; **b)**  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ , 24% NaOH, 40-50 °C,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; **c)**  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 80 °C

Схема 133



*Галогенирование производных урацила.* Окислительное галогенирование урацила протекает в организме человека при различных воспалительных процессах. Под действием миелопероксидазы происходит образование перекиси водорода из супероксидов, которая окисляет анионы хлора, имеющихся в крови в значительных количествах [338], до  $\text{HOCl}$  и  $\text{Cl}_2$ . Последние взаимодействуя с урацилом, продуцируют 5-хлорурацил. Аналогично образуется и 5-бром урацил, но анионов брома в крови человека значительно меньше [338]. Образовавшийся 5-хлорурацил, имея заместитель в 5-ом положении, может встраиваться в молекулу РНК при биосинтезе вместо тимина, так как размер атома хлора соизмерим с размером метильной группы, что может приводить к мутациям и в дальнейшем к онкологическим заболеваниям.

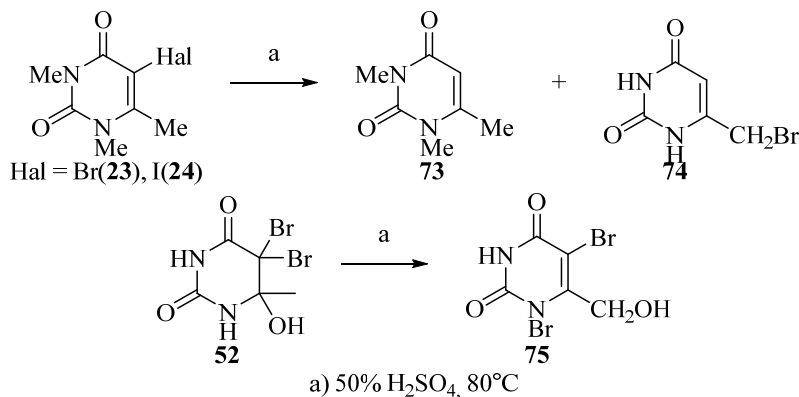
Нами разработаны эффективные методы окислительного галогенирования и показано, что окислительное иодирование до 5-иодурацилов **21**, **24** идет как в нейтральной, так и в кислых средах. Окислительное бромирование в нейтральной среде не идет, в уксусной

кислоте приводит к 5-монобромпроизводным **31-33**, а в серной кислоте к 5,5-дибромгидрину 6-метилурацила **58**. Окислительное хлорирование протекает только в серноокислых средах (схема 133) [340–344]. 5,5-Дигалоидгидрины с атомом иода при C<sup>5</sup> не образуются.

Хлорирование 6-метилурацила осуществляли также молекулярным хлором. Реакция 6-метилурацила с хлором в высушенном над  $P_2O_5$  хлороформе приводило к 5-хлор-6-метилурацилу, а проведение реакции в невысушенном хлороформе дало 5,5-дихлоргидрин-6-метилурацил [340]. Также изучено галогенирование вышеуказанных урацилов и их производных (схема 133) [341–344].

Показано, что для галогенирования урацилов характерно *inco*-замещение оксиметильной, формильной, гидроксилламинной и других групп [345, 346].

Установлено, что 5-фтор-5-хлор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацил проявляет существенную противовирусную активность, а наиболее высокая противовирусная активность отмечена для РС-вируса и вирусов гриппа человека A/H3N2 и A/H1N1pdm09.



*Конкурирующее окислительное хлорирование смеси 6-метилурацила и 5-галогенурацила.* Показано, что 6-метилурацил значительно активнее урацила в реакциях электрофильного замещения [347] и при bromировании бромом или окислительном хлорировании в эквимольном соотношении реагентов их смеси галогенированию подвергается только 6-метилурацил. Учитывая вышесказанное о процессе хлорирования урацила в живых системах можно предположить, что данный результат может быть использован для снижения риска возникновения онкологических заболеваний, причиной которых являются хронические воспалительные процессы, приводящие к окислительному хлорированию урацила, путем введения в организм 6-метилурацила, учитывая его малую токсичность, для предотвращения процесса хлорирования урацила.

В условиях конкурирующего окислительного хлорирования эквимольной смеси 6-метилурацила и 5-галогенурацилов (F, Cl, Br) системой KCl-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> процесс хлорирования в значительной степени ингибируется и в реакцию в небольшом количестве вступает только 6-метилурацил, что возможно связано со склонностью урацилов образовывать супрамолекулярные структуры [347].

Показано, что 5-фторурацил, который широко используется при лечении онкологических заболеваний [348], легко подвергается электрофильному хлорированию, приводя к 5-фтор-5-хлор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацилу [341, 344]. Вероятно с хлорированием 5-фторурацила в живых системах может быть связано наблюдающееся значительное снижение его эффективности при различных способах введения [348].

Изучение окислительного хлорирования смеси 6-метилурацила и 5-фторурацила показало, что в отличие от хлорирования смеси 6-метилурацила и урацила в аналогичных условиях, когда полностью хлорируется только 6-метилурацил [347], хлорирование эквимоль-

ной смеси 6-метилурацила и 5-фторурацила происходит значительно труднее и в основном возвращаются исходные соединения, и в небольшом количестве образуется лишь 6-метил-5-хлорурацил [349].

Полученные результаты позволяют предположить, что введение в организм 6-метилурацила наряду с 5-фторурацилом позволит ингибировать процесс хлорирования 5-фторурацила и повысить его биодоступность.

Разработка методов получения галоидурацилов предполагает изучение возможности дегалогенирования последних. Показано, что обработка 5-иод-1,3,6-триметилурацила 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 80°C дает 1,3,6-триметилурацил, в случае 5-бром-1,3,6-триметилурацила образуется смесь 1,3,6-триметилурацила и 6-бромметил-1,3-диметилурацила, в то время как 5-хлор-1,3,6-триметилурацил в реакцию не вступал. Реакция с 5,5-дибром-6-гидрокси-6-метил-5,6-дигидроурацилом в аналогичных условиях приводит к N-бром-5-бром-6-гидроксиметилурацилу (схема 134) [345].

При обработке 5-бром-5-хлор-6-гидрокси-6-метил-5,6-дигидроурацила 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 80°C образуется 5-хлор-6-бромметилурацил [350] (схема 134). В тех же условиях 5-бром-5-фтор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацил превращается в 5-фторурацил, а 5-хлор-5-фтор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацил оказался инертен [343].

Также показано, что 1,3,6-триметилурацил является единственным продуктом при обработке 5-иод- или 5-бром-1,3,6-триметилурацила 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в присутствии избытка KI при 80°C в течение 5 часов [350]. Процесс дегалогенирования в описанных условиях происходит по галофильному механизму, что и определяет различное поведение F, Cl, Br и I-производных в этих условиях [344].

Также изучен процесс дегалогенирования 5-иод-1,3,6-триметилурацила до 1,3,6-триметилурацила, используя вместо иодида калия KCl и KBr [351].

Дегалогенирование 5-иод-1,3,6-триметилурацила в присутствии KCl и KBr имеет свою специфику и подтверждает галофильный механизм этой реакции. В случае KI деиодирование сопровождается образованием молекулярного I<sub>2</sub>, который является слабым галоидирующим агентом, и образующийся 1,3,6-триметилурацил не подвергается иодированию. Реакции с KCl и KBr приводят с хорошим выходом к продукту деиодирования 1,3,6-триметилурацилу только в присутствии 6-метилурацила, который является ловушкой для образующихся в результате галофильных реакций ICl и IBr, являющихся иодирующим и бромлирующим агентами [351].

Также показано, что при кипячении в Ac<sub>2</sub>O протекает реакция дегидробромирования через интермедиат – C<sup>6</sup>-карбокатион, возможно по галофильному механизму, но только для 5-бромпроизводных дигидроурацила, имеющих C<sup>6</sup>-гидроксильную группу (схема 135) [344].

Использование в качестве субстратов 5-иод- и 5-бром-1,3,6-триметилурацилов не привело к 1,3,6-триметилурацилу, возвращались исходные соединения.

5-Гидроксимоилхлорид 6-метилурацил, полученный при хлорировании соответствующего оксима, легко взаимодействует с аминами, давая соответствующие амиды гидроксимовой

кислоты, а при нагревании в уксусной кислоте или ацетоновом растворе KI превращается в гидроксамовую кислоту [346, 352].

Реакция 5-гидроксимоилхлорид 6-метилурацила или гидроксамовой кислоты с тиомочевинной приводит к 5-изотиоцианато-6-метилурацилу (схема 136) [353, 354]. Предложен механизм этих реакций.

#### Синтез новых биологически активных производных 6-метилурацила

В последнее время весьма актуальным и перспективным направлением создания биологически активных соединений является синтез так называемых «гибридных» молекул (конъюгатов), путем соединения в одну молекулу нескольких фрагментов с различными фармакологическими свойствами, что может усилить имеющееся действие препарата, способствовать возникновению новых видов активности либо устранению побочных эффектов. Перспективным является конъюгирование пиридинового оснований, в частности 6-метилурацила и его производных, с природными аминокислотами, обладающими широким спектром биологической активности. Нами разработан ряд подходов для получения производных 6-метилурацила с природными аминокислотами [355–357] (схема 137).

Схема 135

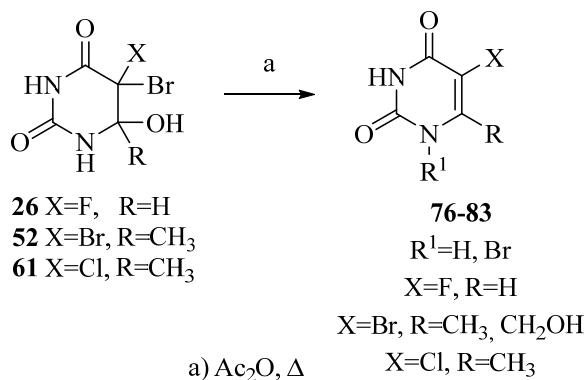
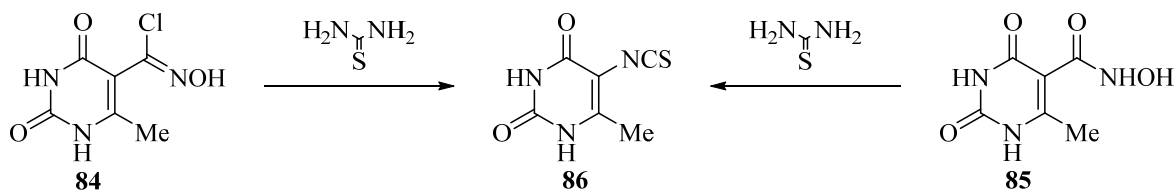
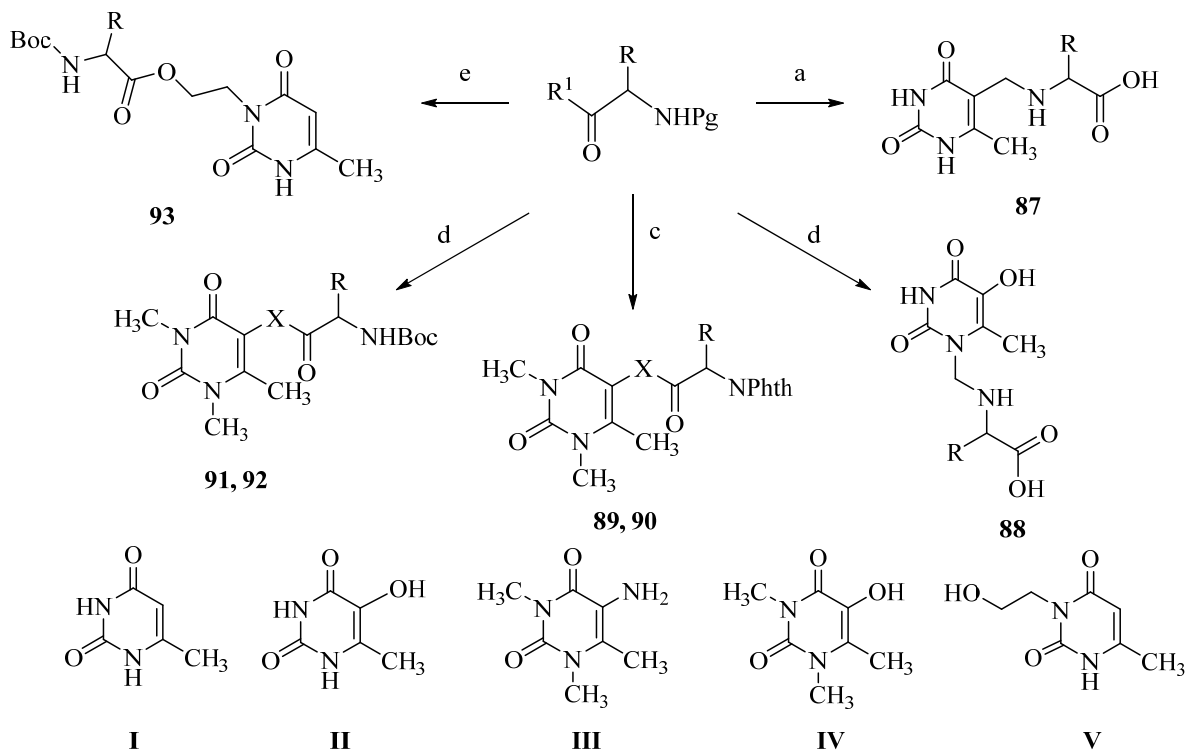


Схема 136





Pg = H, Boc, Phth

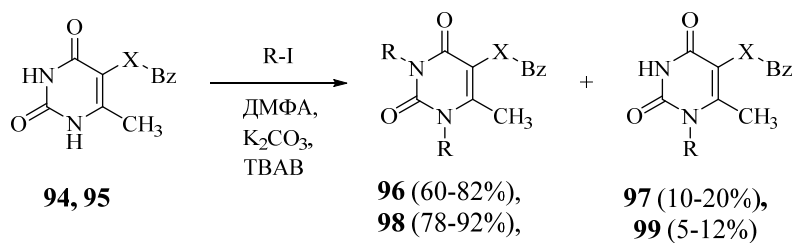
X = NH (**89, 91**), O (**90, 92**)

R = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>

R<sup>1</sup> = OH, Cl

a) **I**, CH<sub>2</sub>O, Δ, EtOH; b) **II**, CH<sub>2</sub>O, Δ, EtOH; c) **III, IV**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, rt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) **III, IV**, DCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) **V**, DCC, EtOH;

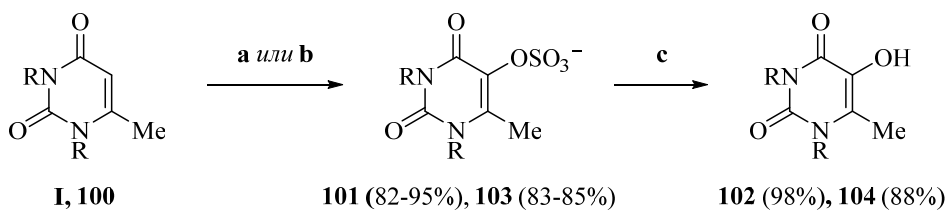
Схема 138



X = O (**94, 96, 97**), NH (**95, 98, 99**)

R = Me, Et, Pr, Bu, Pe

Схема 139



R = H (**I, 101, 102**); Me (**100, 103, 104**)

a) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 24% NaOH, 60°C, PcM; b) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 24% NaOH, 60°C, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 80°C



Реакцией 6-метилурацила (**I**) и 5-гидрокси-6-метилурацила (**II**) кипячением их в этаноле с формальдегидом и  $\alpha$ -аминокислотами в кипящем этаноле синтезированы конъюгаты **87**, **88** [355]. В случае 6-метилурацила (**I**) аминотетилирование протекает по классической схеме с образованием С-С-связи, по единственному С-Н-кислотному центру с образованием С<sup>5</sup>-оснований Манниха **87**. Блокирование С<sup>5</sup>-реакционного центра кардинально меняет направление реакции Манниха в сторону атомов азота. В случае 5-гидрокси-6-метилурацила (**II**) реакция протекает по более электроотрицательному атому азота N<sup>1</sup> и приводит к образованию N<sup>1</sup>-оснований Манниха **88**. Все синтезированные соединения, согласно прогнозу, выполненному с помощью программы PASS (г Москва <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>), могут быть стимуляторами лейкопоэза и эритропоэза, а конъюгаты **88** кроме того могут проявлять антирадикальные свойства [355].

Конъюгаты **89–92** получены ацилированием 5-амино-1,3,6-триметилурацила (**III**) и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (**IV**) *N*-защитными аминокислотами [356]. Соединения **89**, **90** проявили противовоспалительную активность *in vitro* и *in vivo*, сравнимую с референтным ортофеном.

Взаимодействием урацила **V** с *N*-Вос-защитными аминокислотами получен ряд конъюгатов **93** с антирадикальной активностью, в которых аминокислота связана с урацилом гидроксипропиловым линкером [357].

Перспективными объектами для синтеза новых биологически активных соединений являются 5-амино- и 5-гидроксиурацилы, проявляющие высокую антиоксидантную активность [358]. На их основе нами получен ряд *N*-алкилпроизводных **96–99** (схема 138), показавших выраженную гепатопротекторную активность *in vitro* [359].

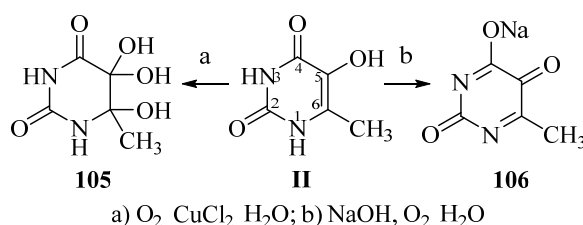
Среди производных 6-метилурацила особый интерес представляет 5-гидрокси-6-метилурацил (ОМУ) – отечественный иммуностимулятор Оксиметилурацил (Иммурег) с широким спектром фармакологической активности. ОМУ обычно получают персульфатным окислением по Эльбсу с выходом не более 25%. Добавление в реакционную массу РСМ либо второго окислителя – пероксида водорода, позволило увеличить эффективность окисления 6-метилурацила (**I**) и 1,3,6-триметилурацила (**100**) до 82–95% и 83–85% соответственно [328, 360] (схема 139).

# Исследование ключевых промежуточных продуктов в химических и биохимических процессах окисления с использованием кинетических, спектрально-люминесцентных и теоретических методов

## Окисление 5-гидрокси-6-метилурацила молекулярным кислородом в водных щелочных растворах

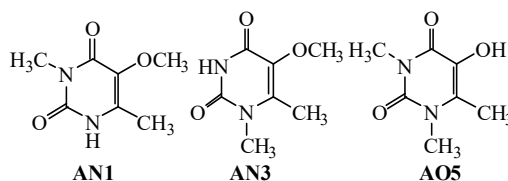
5-Гидрокси-6-метилурацил (**II**) – соединение с широким спектром биологической активности [361], однако его физико-химические свойства в растворах изучены недостаточно. Ранее было показано, что в присутствии солей меди(II) в водной среде **II** окисляется кислородом воздуха по двойной связи пиримидинового кольца с образованием 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**105**) [362], а в щелочной водной среде – с образованием натриевой соли 4-гидрокси-6-метилпиримидин-2,5-диона (**106**) (схема 140) [363]:

С х е м а 140



В связи с этим является актуальным исследование механизма окисления 5-гидрокси-6-метилурацила в слабощелочной водной среде.

На первой стадии были изучены кислотно-основные свойства 5-гидрокси-6-метилурацила, представляющего собой слабую кислоту, способную диссоциировать в водных растворах как по связям N<sup>1</sup>-H и N<sup>3</sup>-H, так и по гидроксильной группе у атома углерода С<sup>5</sup>. Для установления структуры анионных форм и порядка диссоциации **1** в водно-щелочной среде были синтезированы метилированные производные соединения **1** [364, 365] в качестве модельных соединений анионов:



С применением *N,O*-метилпроизводных **II**, установлено, что в водной щелочной среде (pH = 8–10) происходит диссоциация соединения **AN1** с образованием аниона по гидроксильной группе **AO5** [365,366]. Впервые определенные константы и термодинамические характеристики кислотно-основного равновесия метилпроизводных соединения **II** представлены в табл. 3.

Константы и термодинамические характеристики кислотно-основного равновесия 5-гидрокси-6-метилурацила и его метилпроизводных в водных растворах (0.1 М KNO<sub>3</sub>)

Соединение	T, °C	pK <sub>a1</sub>	$\Delta G_{298}$ , кДж/моль	$\Delta H$ , кДж/моль	$\Delta S_{298}$ , Дж/моль·К
5-гидрокси-6-метилурацил	20	8.85±0.05	50±3	9.5±0.8	-138±5
	25	8.80±0.07			
	40	8.76±0.04			
	45	8.71±0.05			
5-метокси-3,6-диметилурацил	20	9.68 ±0.02	54±2	9.6±0.5	-152±9
	25	9.62 ±0.07			
	35	9.59 ±0.06			
	45	9.53±0.06			
5-метокси-1,6-диметилурацил	20	9.43±0.06	54±5	12.9±0.7	-136±8
	25	9.38±0.05			
	35	9.30±0.04			
	45	9.25±0.04			
5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил	20	8.96±0.02	51±4	3.2±0.6	-164±7
	25	8.93±0.02			
	35	8.84±0.04			
	45	8.57±0.05			

На следующей стадии трансформаций **II** в щелочной водной среде происходит окисление аниона **II** молекулярным кислородом по двойной связи пиримидинового кольца с образованием 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**106**) [367].

С применением универсальной манометрической установки определено, что на 2 моля исходного **II** расходуется 1 моль кислорода [368].

Благодаря наличию ассиметричного атома C<sup>6</sup> для соединения **105** появляется возможность возникновения оптической изомерии. В кристаллической структуре **105** представлены как *R*-, так и *S*-изомеры [362]. Исследование энантиомеров соединения **105** показало преобладание экваториальных конформеров *S<sub>e</sub>*/*R<sub>e</sub>* (рис. 26) во всех средах ( $\Delta G_{\text{газ}}=4.2$  кДж/моль). Энергия активации инверсии цикла возрастает от 21.2 кДж/моль в газовой фазе до 24.9 кДж/моль в воде, что связано с образованием дополнительных водородных связей при гидратации. Стабилизация аксиальных форм в водной среде объясняется формированием трех Н-связей с молекулами воды [369].

Соединение **105** в условиях реакции также находится в анионной форме. На основании расчетных методов предложено место диссоциации соединения **105** по первой ступени в водно-щелочных растворах [370]. 5,5,6-Тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион в дальнейшем подвергается

дегидратации с образованием 4-гидрокси-6-метилпиримидин-2,5-диона (**107**). На финальной стадии происходит разрушение пиримидинового цикла и образование низкомолекулярных продуктов [371].

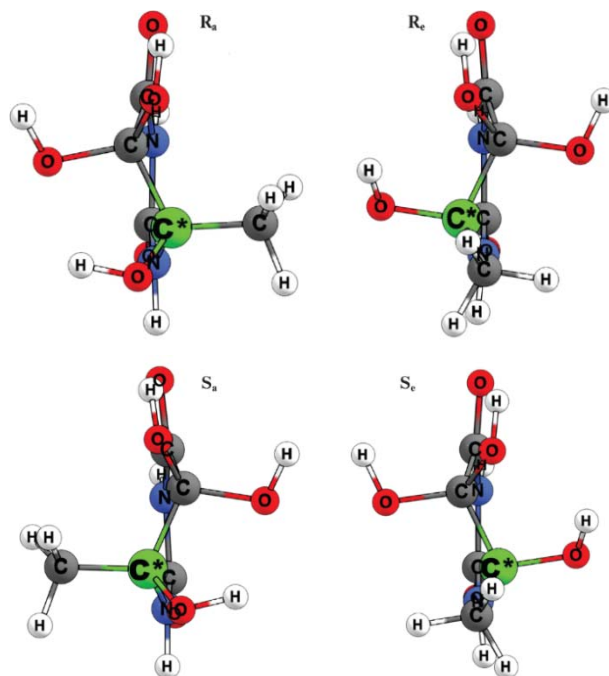
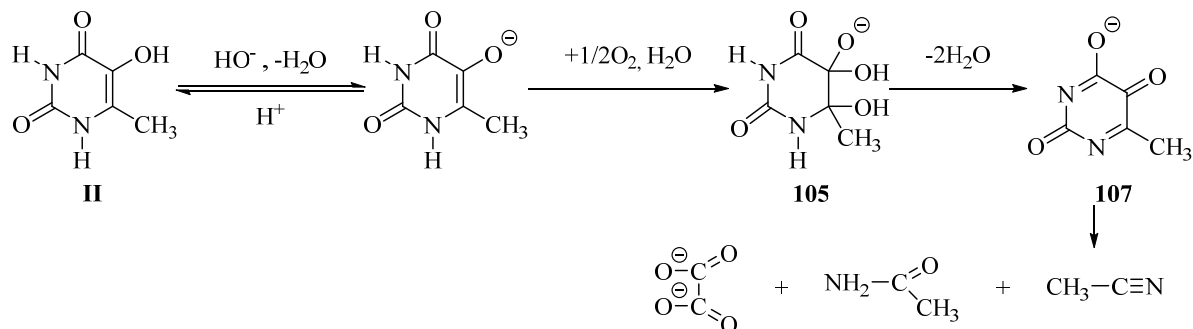


Рис. 26. Конформации (а и е) *S*- и *R*-энантиомеров 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (оптически активный атом углерода окрашен в зеленый цвет)

Схема 141



На основании проделанной работы предложена схема окисления II молекулярным кислородом в водно-щелочной среде (схема 141).

#### Производные урацила про- и антиоксиданты

Антиоксидантные и прооксидантные свойства урацила и его производных (рис. 27) зависят от химической структуры, реакционной способности и условий среды. Урацилы способны взаимодействовать с активными формами кислорода (АФК), включая пероксильные радикалы, проявляя как защитное, так и окислительное действие взаимодействуя с молекулярным кислородом, приводя к образованию АФК [372]. Замещение в положениях C<sup>5</sup> и C<sup>6</sup> пиримидинового кольца влияет на антиоксидантные свойства соединений. Присутствие гидроксильных (-OH) и/или аминогрупп (-NH<sub>2</sub>) в этих позициях значительно увеличивает их реакционную способность по отношению к пероксильным радикалам [372–378].

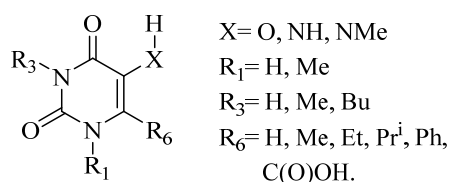


Рис. 27. Структура урацила и его производных

Исследования кинетики показали, что 5-амино-6-метилурацил и его аналоги обладают высокой ингибирующей активностью в реакции с пероксильными радикалами. Константы скорости взаимодействия этих соединений с пероксильными радикалами 1,4-диоксана составляют  $(5.6 \pm 1.8) \times 10^5$ ,  $(5.4 \pm 1.7) \times 10^5$  и  $(7.8 \pm 2.6) \times 10^5$  л/(моль·с) соответственно. В модельных системах, таких как инициированное окисление стирола, 5-гидрокси- и 5-амино-урацилы демонстрируют ингибирование радикальных процессов с константами ско-

рости  $k_7 \sim 10^4\text{--}10^5$  л/(моль·с). Интересно, что взаимодействие 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой усиливает антиоксидантный эффект, показывая синергетическое действие. Исследование продуктов окисления пероксильными радикалами и кинетические параметры, полученные для ряда соединений, свидетельствуют, что гидроксильная или аминогруппа в пятом положении кольца является ответственным за высокую реакционную способность этих соединений в реакции с пероксильными радикалами, а механизм процесса описывается в рамках отрыва протона. В работе [373] исследована кинетика ингибирования инициированного азобисизобутиронитрилом (АИБН) окисления стирола 5-аминоурацилами с различными заместителями в положении C6. Было показано, что наличие алкильных заместителей в этом положении оказывает значительное влияние на скорость реакции с пероксильными радикалами. Наиболее реакционноспособными оказались 6-метил-3-бутил-5-аминоурацил и 1,3,6-триметил-5-аминоурацил, тогда как более объемные алкильные заместители (этил, изопропил) несколько снижали реакционную способность соединений. Также было обнаружено, что стехиометрический коэффициент ингибирования ( $f$ ) для исследованных 5-аминоурацилов оказался от 0.15 до 2, что указывает на их способность вступать в реакции, отвечающие за прооксидантные свойства и с увеличением концентрации соединений, этот эффект растет. Кроме того, на антиоксидантные свойства производных урацила оказывает влияние среда. В табл. 4 приведены значения константы скорости реакции 6-амино-2,3-диметил-пиримидин-4(3H)-оном с рядом пероксильных радикалов. Причиной снижения реакционной способности 6-амино-2,3-диметилпиримидин-4(3H)-она в среде тетрагидрофурана и метилолеата является образование водородной связи растворителя с -О-Н-группой ингибитора. Еще меньшая реакционная способность пероксильного радикала метилолеата связана со свой-

ственным для него образованием внутримолекулярного комплекса.

Моделирование взаимодействия 5-гидрокси- и 5-амино- производных урацила с  $t\text{-BuOO}\cdot$  радикалом методом M05/MG3S в совокупности с набором экспериментальных данных выявило, что для этих соединений прочность разрываемой связи не всегда является критерием их реакционной способности, и для ее корректной оценки необходимо рассчитывать энтальпию активации реакции отрыва протона пероксильным радикалом с учетом растворителя в рамках континуальной сольватационной модели [374].

Проокислительные свойства урацилов обусловлены их способностью взаимодействовать с АФК, приводя к интермедиатам которые могут приводить к образованию супероксиданион радикала и участвовать в окислительно-восстановительных реакциях. Проокислительные свойства производные урацилов проявляют не только за счет интермедиатов, образующихся в реакциях с АФК, но и за счет участия в реакциях с ионами металлов переменной валентности, например, Cu(II) [378]. Одним из ключевых факторов, определяющих проокислительные свойства ураци-

лов, является их способность образовывать координационные комплексы с ионами металлов, что способствует активации молекулярного кислорода. Было показано, что в присутствии ионов металлов 5-гидрокси и 5-амино- производные пириимидин-4(3H)-онов способны проводить одно- или двухэлектронное восстановление молекулярного кислорода с образованием супероксид анион радикала и перекиси водорода [379]. Эти процессы лежат в основе многих биохимических реакций, включая окисление биомолекул и повреждение клеточных структур.

Учеными УФИХ УФИЦ РАН созданы оригинальные теоретические методики [380, 381] для описания реакционной способности химических соединений в конденсированной среде в процессах с переносом протона (рис. 28). Значительное внимание было уделено построению теоретической модели для описания кислотно-основных свойств урацилов [382–386], их супрамолекулярного состояния [387]. Изучены закономерности окислительного галогенирования ряда урацилов и их *N*-метилпроизводных с помощью теории функционала плотности [341, 388–390].

Т а б л и ц а 4

Зависимость константы скорости реакции  $k_7$   
от природы пероксильного радикала

Источник радикалов $\text{RO}_2\cdot$	Т, К	$k_7$ , л/(моль·с)	$f$
Стирол	310	$2.5 \times 10^6$	2.0
1,4-диоксан	333	$(5.2 \pm 0.8) \times 10^5$	$1.2 \pm 0.2$
Тетрагидрофуран	309	$(3.8 \pm 0.5) \times 10^5$	$1.1 \pm 0.1$
Метилолеат	309	$(5.0 \pm 0.8) \times 10^4$	$1.2 \pm 0.1$

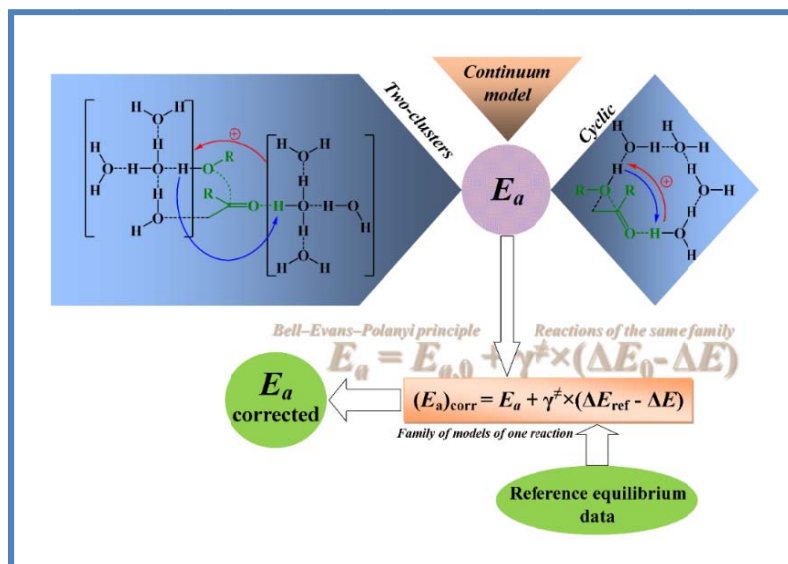


Рис. 28. Модель коррекции энергии активации реакции переноса протона [391]

**Высокоэффективные и селективные  
экстрагенты типа аминосульфидов  
для быстрого извлечения  
и концентрирования палладия(II)**

**из солянокислых и азотнокислых растворов**

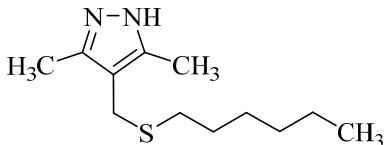
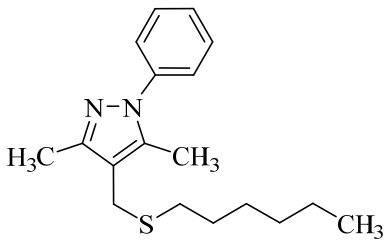
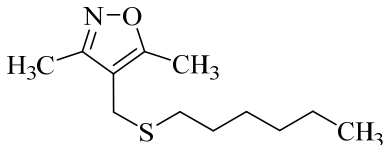
В гидрометаллургии платиновых металлов для селективного извлечения  $\text{Pd}^{\text{II}}$  из солянокислых растворов переработки концентратов и вторичного сырья используются диалкилсульфиды (дигексил-, диоктил-),  $\alpha$ - и  $\beta$ -гидроксиоксимы (LIX 63, LIX 64N, LIX 84I). Основными недостатками данных промышленных экстрагентов являются медленная скорость извлечения  $\text{Pd}^{\text{II}}$  и снижение эффективности и селективности его экстракции при кислотности водной фазы выше 2–3 моль/л  $\text{HCl}$  [392]. Актуален целенаправленный синтез новых недорогих высокоселективных экстрагентов, позволяющих быстро и эффективно извлекать  $\text{Pd}^{\text{II}}$  из умеренно кислых (3–6 моль/л  $\text{HCl}$ ) растворов выщелачивания бедного сырья, отработанных растворов аффинажного производства платиновых металлов, а также из нитрат-

но-нитритных рафинатов пурекс-процесса (2–4 моль/л  $\text{HNO}_3$ , 0.01 моль/л  $\text{HNO}_2$ ) [393–395]. Согласно литературным данным наиболее селективными являются, в основном, S-содержащие экстрагенты, извлекающие палладий(II) по координационному механизму и не протонирующиеся при контакте с кислыми растворами, наиболее эффективными – полидентатные соединения [392, 393].

Разработанными в УФИХ УФИЦ РАН простыми и основанными на принципах «зеленой химии» методами гетероциклизации 3-[(гексилсульфанил)метил]пентан-2,4-диона с помощью гидразина, фенилгидразина и солянокислого гидроксилamina в среде этанола при нагревании синтезированы новые комплексообразующие экстракционные реагенты типа аминосульфидов: 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-ди-метил-1H-пиразол (1), 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразол (2) и 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (3) [396], характеризующиеся низкой растворимостью в воде (табл. 5).

Т а б л и ц а 5

*Растворимость экстракционных реагентов в воде и время установления равновесия  
экстракции палладия(II) реагентами из соляно- и азотнокислых растворов  
при  $C_{\text{Pd}} = 0.005$  моль/л,  $C_L = 0.008$  моль/л,  $V:O = 1:1$  [397–400]*

Экстракционный реагент	Растворимость в воде, г/л (T, °C)	$t_{\text{равн}}, \text{ мин}$			
		HCl 0.1 М	HCl 1 М	HCl 4 М	$\text{HNO}_3$ 1–4 М
1 	0.098 (26)	5	5	20	
2 	0.071 (26)	40	60	60	30
3 	0.061 (20)	10	60	45	

Примечание: В : О – соотношение водной и органической фаз.

Понижение основности гетероцикла в структуре реагента путем введения фенильного заместителя в положение (1) пиразольного кольца или замены пиразольного цикла изоксазольным приводит к снижению основных свойств аминотульфидов в ряду  $1 > 2 > 3$ . Изучение экстракции соляной кислоты реагентами **1**, **2** (разбавитель хлороформ) и **3** (толуол) показало, что реагент **1** является слабоосновным (значение концентрационной константы экстракции HCl равно  $15.4 \pm 0.6$  при равновесной концентрации кислоты в водной фазе 0.46 моль/л) [397], а реагенты **2** и **3** – нейтральными экстрагентами [398, 399].

Изучена экстракция  $Pd^{II}$  реагентами **1** (хлороформ), **2** и **3** (толуол) из солянокислых растворов [397–399] и реагентом **2** (хлороформ) – из азотнокислых растворов [400]. Установлено, что новые реагенты извлекают  $Pd^{II}$  значительно быстрее диалкилсульфидов: время установления равновесия экстракции  $Pd^{II}$  реагентами **1–3** из солянокислых и реагентом **2** из азотнокислых растворов (табл. 5) соответственно в 3–24 раза меньше, чем при экстракции диоктилсульфидом из солянокислых растворов и в 36 раз меньше, чем при экстракции дигептилсульфидом из азотнокислых растворов [400]. Реагент **1** с высокой эффективностью (степень извлечения  $E_{Pd} \geq 99.9\%$ , коэффициент распределения  $D_{Pd} \sim 10^3$ ) экстрагирует  $Pd^{II}$  из растворов 0.1–3 моль/л HCl, реагент **2** – из растворов 0.1–5 моль/л HCl, реагент **3** – из растворов 0.1–6 моль/л HCl и реагент **2** – из растворов 0.5–5 моль/л  $HNO_3$  при исходных концентрациях палладия(II) в водной фазе  $C_{Pd}=0.005$  моль/л и реагента в органической фазе  $C_L=0.010$  моль/л и объемном соотношении водной и органической фаз В:О=1:1.

Снижение основности реагентов повышает селективность экстракции  $Pd^{II}$  реагентами в ряду  $1 > 2 > 3$  относительно таких сопутствующих элементов, как  $Cu^{II}$ ,  $Pt^{IV}$  и  $Fe^{III}$ . В исследованной области концентраций 0.1–6 моль/л HCl палладий(II) может быть полностью отделен экстракцией реагентами **1–3** от не извлекающихся  $Ni^{II}$  и  $Al^{III}$ , реагентами **2** и **3** – от  $Cu^{II}$ , реагентом **3** – от  $Pt^{IV}$  и  $Fe^{III}$ . Реагент **2** характеризуется высокой селективностью по  $Pd^{II}$  относительно  $Pt^{IV}$  и  $Fe^{III}$ , но в более узком интервале концентраций кислоты (0.1–(2–3) моль/л), чем реагент **3**, и его селективность сопоставима с селективностью диалкилсульфидов. По сравнению с диалкилсульфидами реагент **3** проявляет высокую се-

ллективностью по  $Pd^{II}$  относительно  $Fe^{III}$  в значительно более широком диапазоне концентраций HCl.

Палладий(II) с высокой селективностью может быть отделен реагентом **2** от  $Ni^{II}$ ,  $Cu^{II}$ ,  $Fe^{III}$  и  $Al^{III}$  при экстракции из растворов 0.1–5 моль/л  $HNO_3$  и от лантанидов(III) при кислотности водной фазы 2–4 моль/л  $HNO_3$  [400]. Однако, экстракция палладия(II) из азотнокислых растворов реагентом **2**, так же как и диалкилсульфидами не селективна относительно серебра(I) [395].

Установлен координационный механизм экстракции палладия(II) из солянокислых и азотнокислых растворов непротонированной формой реагентов. Экстрагируемые из растворов 1 моль/л HCl и 2 моль/л  $HNO_3$  соединения палладия(II), выделенные из насыщенных экстрактов, являются, вероятно, олигомерными комплексами типа  $[PdA_2\mu-L]_n$ , (A – ацидолиганд,  $n > 2$ , L – реагенты **1** или **2**) [397, 398, 400] или биядерным хлорокомплексом типа  $[Cl_2Pd(\mu-L)_2PdCl_2]$  (L – реагент **3**) [399], в которых реагенты выполняют роль мостиковых лигандов. Методами ИК и ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопии определен способ координации реагентов к ионам металла через донорные атомы азота  $N^2$  и тиоэфирной серы. Оценены значения концентрационной константы и термодинамических параметров экстракции палладия(II) из 1 моль/л растворов HCl реагентом **3**:  $K_{ex} = (1.92 \pm 0.62) \cdot 10^8$  моль/л,  $\Delta G = -47.1 \pm 0.8$  кДж/моль,  $\Delta S = 124 \pm 6$  Дж/(моль·К) ( $24^\circ C$ );  $\Delta H = -10.2 \pm 0.8$  кДж/моль ( $10-40^\circ C$ ).

Реагенты **1–3** значительно эффективнее извлекают  $Pd^{II}$  из солянокислых, а реагент **2** – из азотнокислых растворов по сравнению с диалкилсульфидами, что характерно для полиденатных реагентов и обусловлено различием в стехиометрии экстракции.

Высокая эффективность реагентов **1–3** позволяет использовать их для концентрирования палладия(II) и полного его извлечения в экстракт за одну ступень экстракции при небольшом стехиометрическом избытке реагента в экстракционной системе (молярное соотношение  $Pd : L = 1 : (1.4-3)$ ), сократив при этом время контакта фаз до 5–20 мин [395, 397–400]. Показана возможность применения реагента **2** (хлороформ) для десятикратного концентрирования палладия(II) из нитратно-нитритного раствора, моделирующего состав рафинатов пурекс-процесса по ряду компонентов, с полным

извлечением палладия(II) в органическую фазу за 5 мин при В : О = 10 : 1 и молярном соотношении Pd : L = 1 : 2 [395].

Количественная реэкстракция палладия(II) осуществляется слабокислыми (0.1–0.5 моль/л HCl или HNO<sub>3</sub>) растворами тиомочевины или 2 моль/л раствором NH<sub>4</sub>OH, содержащим 1 моль/л NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, при времени контакта фаз 5–15 мин и В : О = 1 : 1. Это позволяет использовать реагенты 1–3 в циклическом режиме «экстракция – реэкстракция».

Методом сухого импрегнирования мезопористого адсорбента Полисорб-1 реагентом 2 получен импрегнат с содержанием экстрагента 1.01 ммоль на г сухого импрегната. В статических условиях импрегнат эффективно сорбирует палладий (II) из растворов 0.1–6 моль/л HCl. Величина предельной статической сорбционной емкости импрегната по Pd<sup>II</sup> при кислотности водной фазы 1 моль/л HCl составляет 0.69 ммоль/г. Возможность количественной десорбции Pd<sup>II</sup> солянокислым раствором тиомочевины позволяет использовать сорбент в режиме «сорбция – десорбция» [401].

Таким образом, новые селективные комплексообразующие экстракционные реагенты 1–3 значительно быстрее и эффективнее извлекают Pd<sup>II</sup> из солянокислых растворов, а реагент 2 – также из азотнокислых и нитратно-нитритных растворов по сравнению с промышленными диалкилсульфидами. Реагенты могут найти применение в гибридных методах анализа для предварительного экстракционного или сорбционного селективного извлечения и концентрирования Pd<sup>II</sup> из соляно- и азотнокислых растворов. Возможность применения ароматического разбавителя позволяет использовать реагенты 2 и 3 в гидрометаллургических процессах для быстрого концентрирования и высокоселективного извлечения палладия(II) из солянокислых растворов выщелачивания бедного сырья с умеренным соевым фоном. Синтез реагентов отличается простотой и низкой энергозатратностью, не требует сложного оборудования и осуществляется с применением относительно недорогих и доступных промышленных реагентов.

#### Синтез и исследование координационных соединений 3d-элементов с полидентатным O-донорным лигандом D-глюконовой кислотой

На основе разработки вариантов синтеза и изучения свойств координационных соединений 3d-элементов с полидентатным O-донор-

ным лигандом – D-глюконовой (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексановой) кислотой (Gl) (рис. 29), получены биологически активные соединения с иммуномодулирующими, антистрессорными, противоопухолевыми свойствами, последние для введения более щадящих методов терапии онкологических заболеваний.

Gl, относящаяся к группе альдоновых кислот, находит широкое применение в пищевой и фармацевтической промышленности. Нами были синтезированы и охарактеризованы комплексы ряда биометаллов с данным лигандом [402–404].

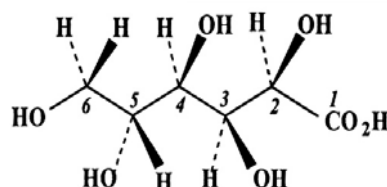
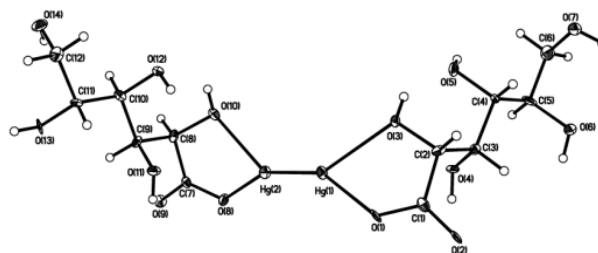


Рис. 29. D-Глюконовая кислота (Gl)

Взаимодействием оксида ртути (II) с Gl в водном растворе при молярном соотношении реагентов 1:2 получен биядерный комплекс ртути с катионом (Hg<sub>2</sub>)<sup>2+</sup> Hg<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>7</sub>)<sub>2</sub> (I), в 40 раз менее токсичный, чем исходный реагент. Методом РСА установлена его структура (рис. 30) [405]. Результаты РСА подтвердили соотношение реагентов в комплексе I Hg:Gl=1:1 и способ координации лиганда, а также показали, что при образовании соединения произошло восстановление двухвалентной ртути до формально одновалентной и образовался биядерный комплекс состава Hg<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>11</sub>)<sub>2</sub>. Таким образом, использование Gl при взаимодействии с оксидом двухвалентной ртути в водной среде привело к снижению токсичности реакционной смеси вследствие восстановления ртути до формально одновалентного состояния и образования биядерного комплекса Hg<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, причем как было выяснено, в его молекулах два координированных глюконат-иона имеют отличающиеся конфигурации.



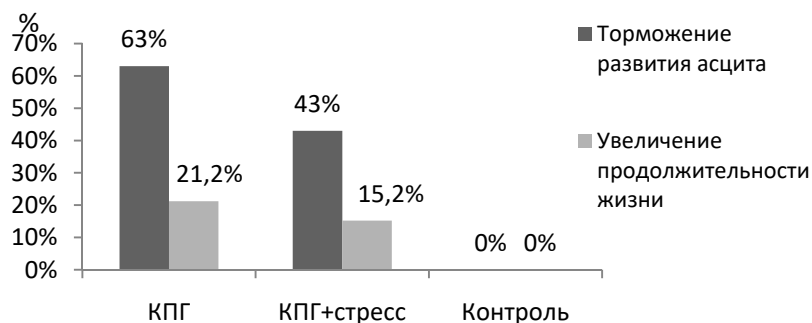


Рис. 31. Влияние комплекса глюконатов 3*d*-металлов (КПГ) на торможение развития асцита и увеличение продолжительности жизни мышей с привитой миеломой

Комплексы Gl с 3*d*-металлами продемонстрировали широкий ряд физиологической активности [404]. Было изучено влияние глюконатов 3*d*-металлов на поглотительную и метаболическую активность фагоцитов при экспериментальном иммунодефиците [406]. Полученные результаты свидетельствуют об иммунокорригирующих свойствах глюконатов 3*d*-металлов, которые восстанавливают метаболическую систему фагоцитоза. Незменность или незначительный рост фагоцитарной активности под действием CaGl подтверждают ведущую роль в иммунокоррекции 3*d*-металлов.

Была проведена оценка действия глюконатов 3*d*-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) на степень эндогенной интоксикации у мышей на фоне цитостатического действия циклофосамида. Под действием глюконатов 3*d*-металлов зарегистрирована коррекция лейкоцитарных индексов, степень которой статистически значимо превышала степень коррекции под действием препаратов сравнения ликопада и глюконата кальция ( $p < 0.05$ ) и составляла, в частности, для глюконата Zn(II) от 45 до 84%, для глюконата Mn(II) – от 44 до 100% [407].

Соединения 3*d*-металлов с Gl оказывают корригирующее действие на сдвиги оксидантно-антиоксидантного гомеостаза в печени экспериментальных животных (уровень ТБК-АП, активность антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы, каталазы и глутатион-трансферазы), вызванные моделированием вторичного иммунодефицита. Наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании глюконатов цинка и меди [408].

Глюконаты 3*d*-металлов нивелируют возникшие в результате применения циклофосамида негативные изменения в гуморальном звене иммунитета, а именно – угнетающее действие на уровень IgG и образование его комплексов с C1q [409].

Трехнедельная терапия путем перорального введения глюконатов марганца, меди и цинка замедляет развитие индуцированной миеломы Sp 2/0 Ag14 у мышей BALB/c и увеличивает продолжительность их жизни. После инъектирования клеток миеломы опухолевый рост выявлен в группах мышей: «миелома без лечения», «миелома + циклофосфан», тогда как в группах «миелома + глюконат марганца», «миелома + глюконат меди» и «миелома + глюконат цинка» животные не имели развития злокачественных опухолей [410].

Введение мышам с моделированными миеломой и стрессовым расстройством глюконата марганца оказывало наряду с коррекцией поведенческих реакций в сторону нормы угнетение опухолевого роста, что указывает на один из важных факторов его противоопухолевого действия путем стабилизирующего влияния на нейроиммунную ось (рис. 31) [411].

Факт сдерживания роста опухоли с помощью лечения в течение трех недель и возобновлением после отмены препаратов был подкреплен морфологическим контролем и статистическими расчетами. В настоящее время проводится определение механизма действия глюконата цинка методами теоретической химии. Анализ литературных данных показал, что в опухолевых клетках содержание тиоредоксин редуктазы, ключевого фермента в цепочке восстановления окисленных белков и липидов, превышает его содержание в нормальных клетках почти в 10 раз. Было высказано предположение о возможности блокировки селеноцистеина, функциональной группы реактивного фрагмента данного белка, ионами 3*d*-металлов. С помощью метода молекулярной динамики была показана возможность взаимодействия группы селеноцистеина данного белка с ионом цинка.



### Хемилюминесценция в реакциях лантаноидов

Соединения лантаноидов в состоянии окисления +3 ( $\text{Ln}^{3+}$ ) находят широкое применение в различных областях науки и техники, поскольку они не только обладают эффективной люминесценцией, но также выступают в качестве непосредственных участников (в том числе, как катализаторы и сенсibilизаторы) многих окислительно-восстановительных жидкофазных и твердофазных реакций. В УФИХ УФИЦ РАН успешно используются спектрально-люминесцентные методы для изучения механизмов таких реакций, причем обнаружено, что в ходе реакций ионы  $\text{Ln}$  могут образовываться как в высшем (+4), так и низшем (+2) состояниях окисления в зависимости от условий проведения реакции и природы сореагента. Так, обнаружена хемилюминесценция (ХЛ), возникающая при твердофазном взаимодействии порошков безводного сульфата тербия (III) с дифторидом ксенона при комнатной температуре [412]. Спектрофотометрически установлено образование в ходе реакции тербия (IV). Выявлено два эмиттера ХЛ: ксенон в состоянии окисления  $\text{Xe}^+$  (540, 580 нм) и  $\text{Tb}^{3+}$  (490, 545, 590 нм). Свечение первого эмиттера наблюдается в начале реакции. После расходования дифторида ксенона свечение соответствует излучению возбужденного  $\text{Tb}^{3+}$ , который образуется в результате восстановления интермедиата –  $\text{Tb}^{4+}$ . Аналогично, твердофазное взаимодействие порошков дифторида ксенона и безводного сульфата европия (III) сопровождается хемилюминесценцией [413, 414]. Реакция протекает самопроизвольно, при комнатной температуре и продолжается в течение ~ 20 ч. Установлено (рис. 32), что эмиттерами фотонов являются атомарный Xe,  $\text{Xe}^+$ , излучающие в диапазоне длин волн 420–700 нм, а также электронно-возбужденный ион  $\text{Eu}^{3+}$  (590–700 нм). Реакция инициируется взаимодействием реагентов с образованием высокоактивных интермедиатов – катионов  $\text{XeF}^+$  и  $\text{Xe}^+$ ; далее протекает окисление этими катионами  $\text{Eu}^{3+}$  до  $\text{Eu}^{4+}$ ; хемивозбуждение иона европия, регистрируемое в течение нескольких часов, обусловлено восстановлением неустойчивого  $\text{Eu}^{4+}$  до  $\text{Eu}^{3+}$  в результате его взаимодействия с координационным окружением.

Механизм индуцированного ионами  $\text{Ln}^{3+}$  распада  $\text{XeF}_2$  и генерация электронно-возбужденных состояний ксенона представляют самостоятельный интерес, энергетика дифторида ксенона и продуктов его распада изучена в работе [415]. Твердофазное взаимодействие сульфатов тербия (III) и европия (III) с дифто-

ридом ксенона является редким примером мультиэмиттерной хемилюминесцентной реакции, в которой протекает ряд последовательных реакций, приводящих к образованию набора электронно-возбужденных продуктов. Сложный состав эмиттеров ХЛ был зарегистрирован также на примере твердофазной реакции  $\text{XeF}_2$  с гидрофосфатом уранила,  $\text{UO}_2\text{HPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  [416]. На наш взгляд, механизм возбуждения ионов европия через стадию образования его высшего состояния окисления заслуживает особого внимания. К проблеме существования аномальных степеней окисления элементов, в том числе лантаноидов, до сих пор сохраняется устойчивый интерес. В этой связи необходимо особо отметить, что хемилюминесцентный метод исследования удачно дополняет (а по чувствительности намного превосходит) возможности известных методов обнаружения высших степеней окисления лантаноидов. Если большинство методов нуждается в предварительной стабилизации иона (комплексобразование, введение в твердую матрицу и др.), то хемилюминесцентный метод позволяет «увидеть» неустойчивые валентные состояния в динамике их образования и дальнейшего превращения.

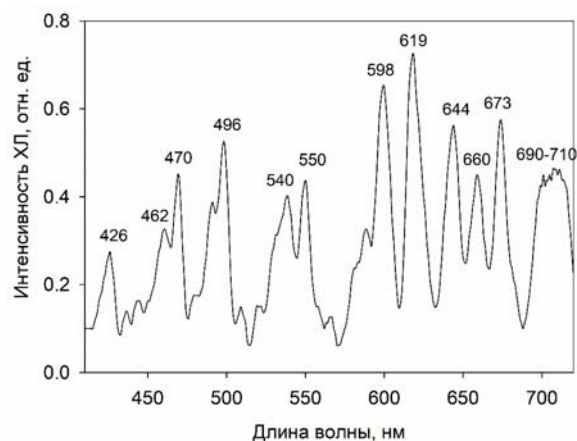


Рис. 32. Спектр ХЛ в твердофазной реакции  $\text{Eu}_2(\text{SO}_4)_3$  с  $\text{XeF}_2$ , зарегистрированный через 5 минут от начала реакции (1:1.5 моль/моль, 25°C)

Взаимодействие  $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  с дифторидом ксенона в неводном растворителе (ацетонитрил) также сопровождается яркой ХЛ, а также выпадением осадка  $\text{EuF}_3$  [417]. ХЛ является следствием каталитического разложения дифторида ксенона на ювенильной поверхности фторида европия (кристаллохемилюминесценция), а также переноса энергии с первично возбужденных частиц –  $\text{Xe}$ ,  $\text{Xe}^+$  – на ион европия (III). Замена неорганического аниона

на *tris*(1,1,1,2,2,3,3-гептафтор-7,7-диметил-4,6-октандион (FOD)) в комплексе европия приводит к смене механизма хемивозбуждения иона европия: акцептирование фторид-иона  $\text{Eu}^{3+}$ ; окисление катионом  $\text{XeF}^+$  лиганда до электронно-возбужденного продукта  $\text{P}^*$ ; передача энергии возбуждения на центральный ион [418].

Образование низшего состояния окисления европия зафиксировано при термическом распаде дигидроксиазида европия (III). При температуре выше  $160^\circ\text{C}$  наблюдается яркая ХЛ [419]. Свечение сосредоточено в области 390–490 нм оптического спектра с максимумом 458 нм. Эмиттером фотонов в реакции является интермедиат – возбужденный ион  $\text{Eu}^{2+}$ , координированный с гидроксильными группами. Конечным твердым продуктом термоллиза в интервале  $160\text{--}340^\circ\text{C}$  является смешанный оксид-гидроксид европия (III). Механизм реакции включает следующие стадии: термическая активация аниона  $\text{N}_3^-$  выше  $160^\circ\text{C}$ ; перенос электрона с аниона азиды на ион  $\text{Eu}^{3+}$  внутри координационной сферы последнего с образованием возбужденного  $\text{Eu}^{2+}$  и нейтрального азид-радикала; рекомбинация азидных радикалов с образованием молекулярного азота. Последняя стадия экзотермическая, сопровождается эмиссией фотонов, но не вносит существенного вклада в общую интенсивность ХЛ. Окисление молекулярным кислородом неустойчивого состояния  $\text{Eu}^{2+}$  до  $\text{EuO}(\text{OH})$  завершает реакцию.

#### **Спектрально-люминесцентные исследования органических соединений**

Ввиду своей высокой чувствительности, информативности и экспрессности, люминесцентные методы анализа химических соединений широко используются в исследовательской практике УФХ УФИЦ РАН для описания реакционной способности органических веществ, в том числе биологически активных, а по изменению люминесцентных характеристик при химических взаимодействиях исследуются механизмы химических реакций. Так, впервые обнаружена и исследована ХЛ в реакциях окисления производных 1,2,4-триазолов супероксид-анионом [420]. Максимумы в спектре ХЛ соответствуют продуктам раскрытия триазольного кольца с образованием карбонильных и карбоксильных групп. По тушению фотолюминесценции (ФЛ) 3-аминопроизводных 12-*N*-метилцитизина аминокислотами, а также люминесцирующих аминокислот этими соединениями был предложен экспресс-метод определения их биологической активности. На основании результатов спектрально-люминесцентных экспериментов и теоретических расчетов сделан вывод, что

биоактивные метилцитизины нековалентно связываются с аминокислотными остатками триптофана и тирозина с образованием лиганд-белкового комплекса [421]. Поскольку ароматические аминокислоты являются функциональными в работе циклооксигеназы-2, то образование подобного комплекса может обуславливать противовоспалительные свойства исследуемых алкалоидов. В работе [422] эффективность тушения ФЛ триптофана (Trp) ионами тяжелых металлов Pb, Co, Zn и Cd была использована в качестве маркера способности микроорганизмов накапливать различные металлы. Константы тушения ФЛ Trp коррелируют с данными по аккумуляции этих металлов бактериями рода *Bacillus*.

Высокая чувствительность люминесцентного метода позволила провести масштабное исследование физико-химических свойств урацилов [423, 424], закономерностей их кислотно-основного и таутомерных превращений [425–430]. Показано, что ФЛ редких таутомеров производных 5-фторурацила (FU) осуществляется по механизму акцептирования энергии возбуждения гомоассоциатами урацила с последующим внутримолекулярным переносом протона, образованием пары редких таутомеров и излучательной дезактивацией одного из них [427]. Предложен способ изучения фармакокинетики широко используемого химиотерапевтического препарата FU по тушению интенсивности ФЛ белков крови (альбумина) у онкобольных пациентов при различных формах рака и стадиях заболевания после введения им препарата [431]. Аналогичный подход использован и при изучении кинетики пролонгированного высвобождения лекарственного препарата «Луцентис» из гидрогеля на основе диальдегида гиалуроновой кислоты и сукцината хитозана в физиологический раствор [432].

Одной из фундаментально значимых работ УФХ УФИЦ РАН стала впервые обнаруженная в люминесцентных измерениях хиральная дискриминация в реакции фотопереноса электрона с оптически активного донора триптофана (*L/D*-Trp) на ахиральный акцептор – гидратированный уранил-ион ( $\text{UO}_2^{2+}\text{aq}$ ) [433]. Для придания оптической активности последнему, была использована хиральная матрица  $\alpha$ -циклодекстрина ( $\alpha$ -CD). В отличие от триптофана, уранил-ион имеет подходящие размеры для образования комплекса включения с  $\alpha$ -CD. По величинам констант Штерна-Фольмера тушения ФЛ  $\text{UO}_2^{2+}\text{aq} \subset \alpha\text{-CD}$  энантиомерами Trp ( $K_D/K_L = 1.8$ ) охарактеризован хиральный эффект, который может найти практическое применение при хиральном распознавании и разделении энан-

тиомеров. Согласно DFT-моделированию, механизм хиральной дискриминации заключается в водородном связывании *D*-Trp по верхней кромке  $\alpha$ -CD. В отличие от *L*-энантиомера, оно благоприятно для взаимной ориентации  $^*\text{UO}_2^{2+}$  и аминокислоты и, следовательно, для эффективного фотопереноса электрона в акте тушения люминесценции уранил-иона [433].

#### Химия ароматических нитрозооксидов

Ученые УФИХ УФИЦ РАН занимают лидирующие позиции в области исследований высокоактивных интермедиатов окислительных процессов, в частности, проводятся активные исследования химии ароматических нитрозооксидов ArNOO. Накопленный фактический материал систематизирован в обзорах [434, 435] и монографии [436]. Экспериментальные исследования сопровождаются масштабным квантово-химическим моделированием, создающим теоретическую базу для анализа реакционной способности и механизмов реакции с участием нитрозооксидов [437–441]. В частности, RRKM модель газофазных реакций с участием простейшего нитрилоксида HNOO [442] адекватно описывает кинетические закономерности реакции  $\text{NH}(\text{X}) + \text{O}_2$ , что позволило теоретически предсказать существование интермедиата удивительного строения – NOOH [443], впоследствии зафиксированного спектральными методами [444]. Эти результаты существенны для по-

нимания процессов с участием и взаимопревращением таких важных атмосферных частиц, как радикалы OH, NO, имидоген и азотистая кислота (схема 142).

Ароматические нитрозооксиды – представители класса 1,3-пероксидиполей – ( $\text{R}_2\text{COO} - \text{RNOO} - \text{OOO}$ ) – являются интермедиатами фотохимических и термических реакций, протекающих с участием триплетных нитренов в присутствии молекулярного кислорода. Идентифицированные методом импульсного фотолиза, ArNOO существуют в *цис*- и *транс*- изомерных формах, которые находятся в динамическом равновесии и различаются по спектральным характеристикам и реакционной способности как в реакции гибели [445–447], так и по отношению к другим органическим субстратам [440, 448–450].

Исследование реакционной способности ArNOO на примере 4-метоксифенилнитрозооксида показало, что расхождение *транс*-изомера представляет собой его изомеризацию в *цис*-форму. Внутримолекулярная трансформация последней в результате атаки терминального атома кислорода нитрозооксидного фрагмента *орто*-положения ароматического кольца с последующим раскрытием промежуточно образующегося бицикла приводит к образованию сопряженного диена с альдегидной и нитрилоксидной группами на концах молекулы, 6-оксогекса-2,4-диен-нитрилоксида [446] (схема 143).

Схема 142

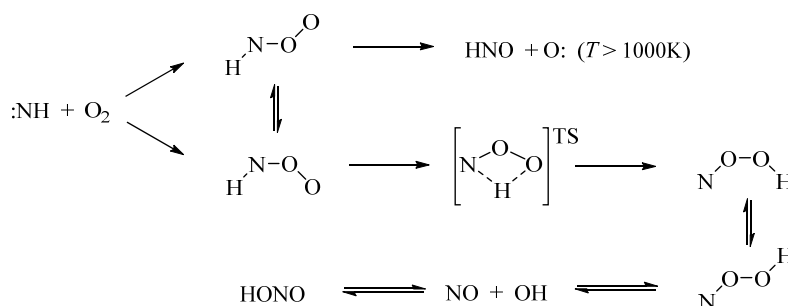
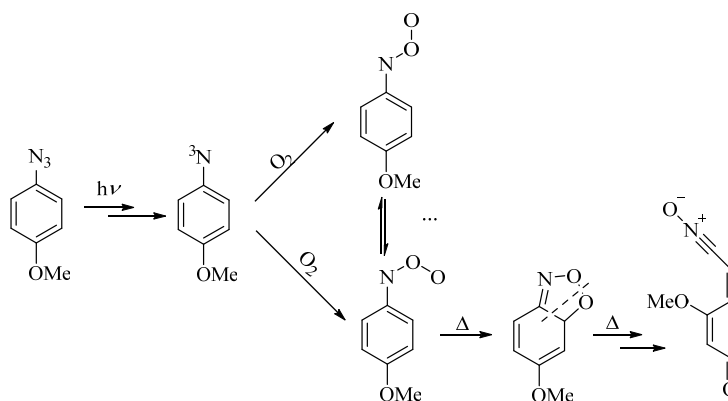
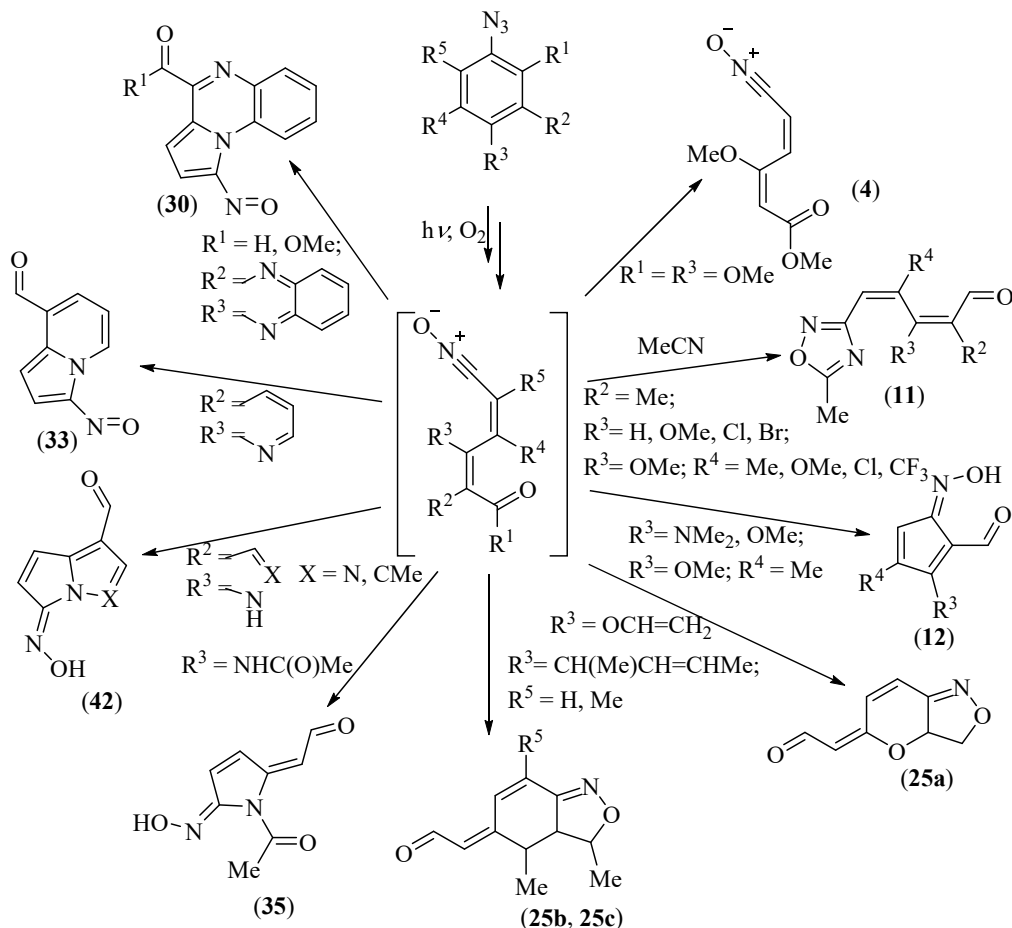


Схема 143





С учетом известных химических свойств нитрилоксидов очевидно, что обнаруженная цепочка домино-превращений арилазидов с образованием нитрилоксидов (RCNO) с ненасыщенной углеродной цепью из пяти атомов углерода может быть продолжена, что открывает перспективу простого одnoreакторного метода получения довольно большого числа азотсодержащих гетеро- и карбоциклических соединений фотолизом ароматических азидов в присутствии кислорода. При наличии в молекуле структурных предпосылок, определяемых положением и электронной природой заместителя, нитрилоксид может или претерпевать дальнейшие внутримолекулярные трансформации с образованием стабильных гетероциклических продуктов [445, 451–455], или вступать в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с ацетонитрилом, используемым в качестве растворителя, с образованием 1,2,4-оксадиазолов [445, 452–454, 456].

На схеме 144 представлены соединения, которые были получены путем фотоокисления различных ароматических азидов [435, 436, 454].

Очевидно, что синтетический потенциал фотоокисления ароматических азидов далеко не исчерпан, учитывая широкий спектр возможностей для варьирования структуры ароматической части азида, как путем введения заместителей, так и путем использования различных типов ароматического каркаса – полициклов, гетероароматических соединений и т.д. Привлекательность найденного превращения для реализации в качестве метода синтеза определяется доступностью исходных ароматических азидов, одномоментной реакцией цепочки домино-превращений и удобством структуры самого оксида нитрила и продуктов его превращения для дальнейшей синтетической модификации.

#### Теоретические исследования

Мощным фактором интенсификации научного поиска в XXI столетии стало фантастически быстрое развитие вычислительных методов химии, колоссального расширения круга решаемых задач, значительное повышение точности теоретического предсказания химических свойств и

реакционной способности соединений, реагирующих в «колбе», природе, живом организме. В УФИХ УФИЦ РАН проводятся активные исследования различных химических проблем с использованием аппарата квантовой химии, молекулярно-динамических методов, искусственного интеллекта. Разнообразие решаемых задач иллюстрируют три направления исследований, выполненных за последнее десятилетие.

#### Реакции циклоприсоединения

Применение высокоуровневых методов квантовой химии и теории функционала плотности для установления закономерностей протекания химических реакций и механизма химического превращения помогает в решении практических задач. В частности, получены значимые результаты применительно к ряду перициклических трансформаций. Установлен термодинамический контроль в реакции Дильса-Альдера производных 12-*N*-метилцитизина с *N*-фенилмалеимидом [457], а также объяснена инверсия диастереоселективности реакции в условиях высокого давления [458]. Теоретические модели, разработанные авторами, корректно описывают региоспецифичность реакции Поварова с участием фенилендиаминов [459], циклоприсоединения левопимаровой кислоты к замещенным бензохинонам [460]. Кинетика и механизм (3+2)-циклоприсоединения метилдiazоацетата к метилакрилату [461,462] и ароматических нитрозооксидов к непредельным соединениям [440] описаны в полном согласии экспериментальных результатов и DFT расчетов. В последней работе установлены возможные

маршруты реакции, смена механизма и состава продуктов реакции в зависимости от условий проведения реакции (рис. 33).

#### Концепция полного набора гомодесмотических реакций для термохимического анализа молекулярной энергетики

Фундаментальной задачей современной физической химии является анализ взаимосвязи «структура-энергия», так как установление такой взаимосвязи позволяет прогнозировать свойства вещества, его реакционную способность, пути протекания химических процессов и их условия. В УФИХ УФИЦ РАН разработан оригинальный подход, позволяющий с высокой степенью точности осуществлять теоретическую оценку важнейших термохимических характеристик вещества – стандартных энтальпий образования  $\Delta_f H^\circ$ , энергий диссоциации связи *BDE*, энергий невалентных взаимодействий. Сопоставительный анализ ряда квантово-химических методов [463] свидетельствует, что точность термохимического прогноза может быть существенно улучшена в трех направлениях: (1) усложнением уровня теории, (2) разумным выбором вспомогательного термохимического процесса, основанного на ряде балансных соотношений. Совокупность материального, изогирического, связевого, группового и ряда других балансов позволяют существенно снизить требования к сложности метода расчета без потери точности термохимического прогноза [464]. Схематично это можно представить следующим образом (рис. 34).

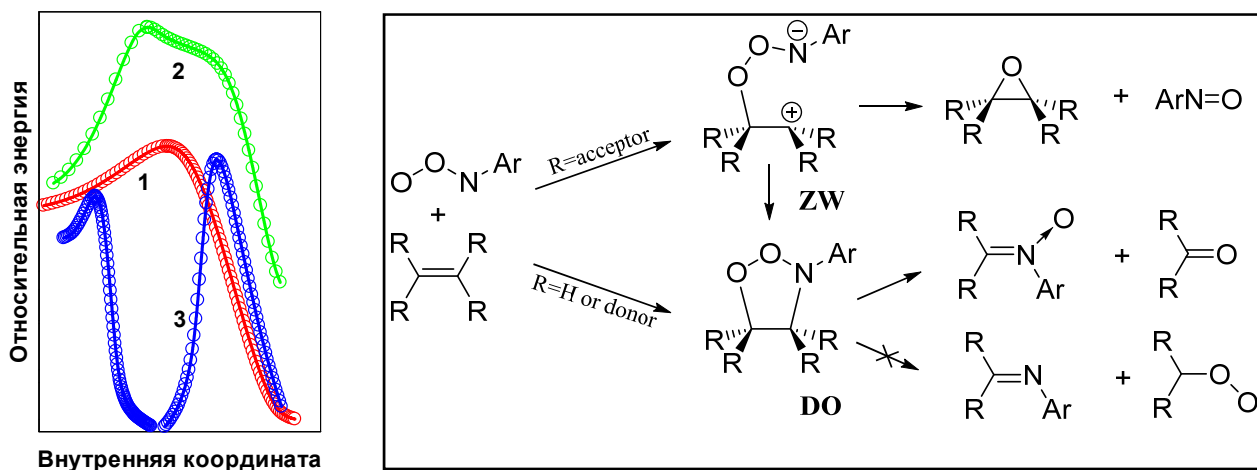


Рис. 33. Маршруты реакции 4- $\text{Me}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NOO}$  с непредельными соединениями: 1 – синхронное согласованное циклоприсоединение (этилен); 2 – асинхронное согласованное циклоприсоединение (фумаронитрил); 3 – одноцентровый механизм (1,1-дицианоэтилен). Схема образования стабильных продуктов реакции

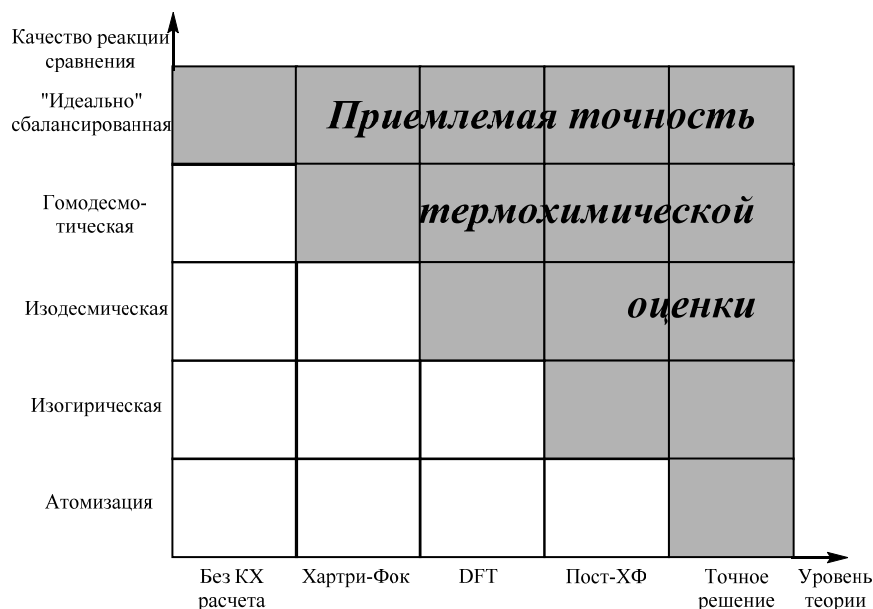


Рис. 34. Диаграмма комбинаций метода квантово-химического расчета и референсного процесса для обеспечения надежности теоретической оценки термохимических свойств органических соединений [464]

Третий фактор улучшения представляет собой формат множественной оценки термохимической характеристики вещества с использованием теории графов в виде оригинальной концепции полного набора гомодесмотических реакций [465–468], реализованной в компьютерных программах и базах данных [469–472]. Такой подход позволяет контролировать воспроизводимость результатов вычислений и обоснованно отсеивать недостоверные вспомогательные данные, тем самым повышая надежность теоретической оценки. Разработанная концепция успешно апробирована на расчетах  $\Delta_f H^\circ$  алифатических органических соединений различных классов [465], адаптирована для исследования молекулярной энергетики циклических органических соединений [473–475], а также для оценки энтальпий образования свободных алкильных радикалов [464]. Во всех случаях достигнута термохимическая точность (1–2 кДж/моль) для большинства рассчитываемых величин.

Предложена новая иерархия гомодесмотических реакций [476] в зависимости от размера термохимической группы, ближайшего и дальнего окружения центральных атомов. Учет дальнего окружения гарантирует выполнение всех балансов, необходимых для высокоточной оценки, что проиллюстрировано на примере расчета газофазных и жидкофазных изобарных теплоемкостей для широкого круга органических соединений [476].

В практическом приложении разработанная гомодесмотическая методология использована

для расчета энергий диссоциации связи О–Н в природных и синтетических фенольных антиоксидантах [477], энтальпий образования ряда ароматических нитрозооксидов [441], энергий диссоциации лабильных С–Н, О–Н и N–Н связей в молекулах и радикалах, определяющих химизм цепной реакции 4-бензохинона, *N*-фенил-1,4-бензохинонмоноимина и *N,N'*-дифенил-1,4-бензохинондиимина с тиольными радикалами [478, 479].

#### **Молекулярное моделирование вирусных белков**

При поиске и изучении новых биологически активных молекул используются методы вычислительной химии, в том числе, методы молекулярного моделирования, которые применяются для описания поведения биологических систем, таких как белки, лиганд-белковые комплексы, мембраны и т.д. В УФИХ УФИЦ РАН разработаны теоретические положения, которые можно использовать для обоснования выбора биологической мишени, описания механизма противовирусного действия биологически активных соединений, для систематизации рекомендаций структурных модификаций агентов, проявляющих противовирусную активность широкого спектра, а также для создания прогностической модели оценки биологической активности исследуемых структур.

В частности, разработан алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков с помощью методов молекулярного моделирования. Проведен поиск альтернативного сайта связывания ин-



гибиторов фузогенной активности гемагглютина (НА) – мембранного поверхностного белка вируса гриппа [480–483]. Описан фармакофорный профиль альтернативного сайта связывания каркасных производных на основе терпеновых соединений – ингибиторов гемагглютинаина вируса гриппа, расположенный в области пептида слияния [484–488]. Показано, что данная полость предпочтительна для связывания малых молекул объемом не более 300 Å<sup>3</sup>, содержащих жесткий гидрофобный каркас и полярный заместитель. Связывание малых молекул в месте протеолиза энергетически стабилизирует конформацию белка, что затрудняет его последующие конформационные перестройки и препятствует слиянию вирусных и клеточных мембран.

Используемый подход успешно применен для описания противовирусной активности малых молекул в отношении ряда патогенных вирусов, таких как SARS-CoV-2, респираторно-синцитиальный вирус (PCV) и вирус Эбола. Совокупный анализ биологических экспериментов и результатов молекулярного моделирования [489] позволил среди большого количества исследуемых соединений – ингибиторов входа – найти структуры, проявляющие активность против как минимум двух типов вирусов: гриппа типа А и коронавируса [490], гриппа и вируса Эбола [491], гриппа и PCV [492] (рис. 35). Перечисленные вирусы относятся к разным семействам. Объединяет их только тип поверхностных белков, подавляя фузогенную активность которых, можно препятствовать входу вируса в клетку-хозяина. Представленные на рис. 35 со-

единения имеют общий гидрофобный скаффолд – «клетку», которая хорошо укладывается в гидрофобные полости сайтов связывания. Как правило, эти полости во всех рассматриваемых белках устилаются лейцином, валином, метионином и фенилаланином.

В активных лигандах присутствуют акцепторная группа, содержащая кислород, линкер длиной не более  $-(CH_2)_2-$  и азотсодержащая группа. В большинстве случаев атом азота может быть протонирован, особенно если функционирование белка начинается с понижения pH среды, как это происходит при активации НА, S-белка SARS-CoV-2 и гликопротеина (GP) вируса Эбола. Наличие позитивно заряженной группы предполагает образование солевых мостиков с отрицательно заряженными аминокислотами, таким как Glu<sub>267</sub>, расположенный во второй субъединице НА (цифра 2 обозначает, что аминокислотный остаток (а.о.) расположен во второй субъединице вирусного белка), Asp<sub>2827</sub> и Asp<sub>2864</sub> в S-белке, Asp<sub>2522</sub> в GP и, наконец, с ключевыми а.о. сайта связывания ингибиторов F-белка: Asp<sub>489</sub> и Glu<sub>487</sub>. Анализ фармакофорных профилей сайтов связывания в рассматриваемых поверхностных белках предполагает наличие хотя бы одной ароматической группы. В каждом белке присутствуют ароматические а.о.: Tyr<sub>294</sub> в НА, Phe<sub>1042</sub> в S-белке, Tyr<sub>2517</sub> в GP, и набор фенилаланинов в F-белке. Предполагается, что наличие ароматического фрагмента в активной молекуле должно привести к увеличению аффинности к сайту связывания и, как следствие, к снижению значения IC<sub>50</sub>.

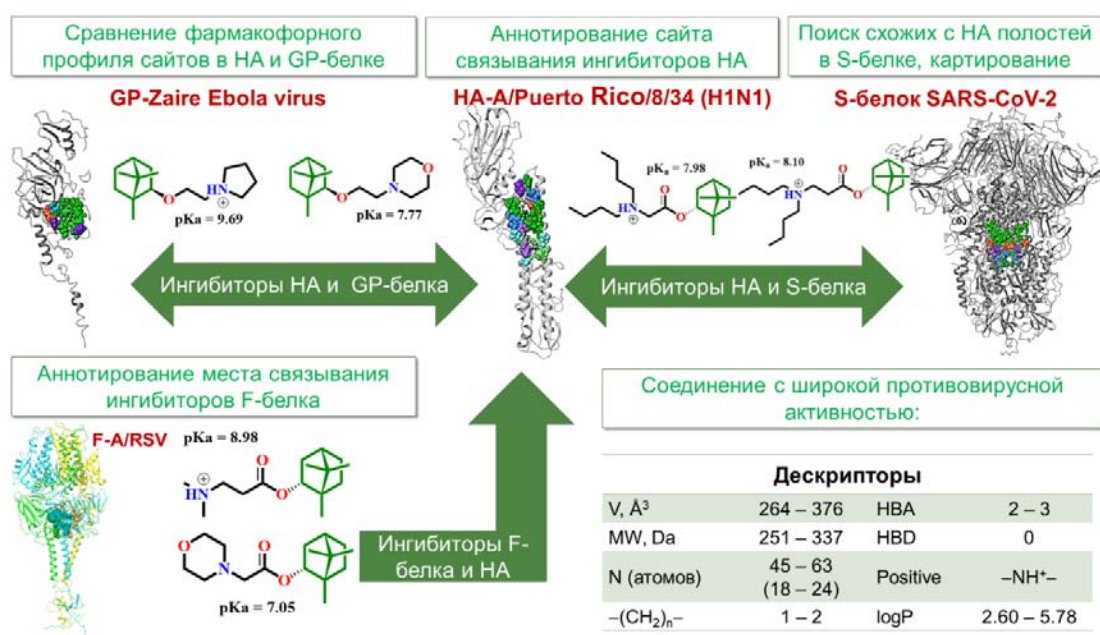


Рис. 35. Структурный профиль ингибиторов поверхностных вирусных белков

Молекулярно-динамические симуляции успешно используются для оценки влияния лиганда на вторичную структуру белков. Так масштабные теоретические расчеты с применением методологии молекулярной метадинамики позволили обосновать [493] снижение патогенности камфецин-резистентного штамма вируса гриппа, которая связана с влиянием камфецина на третичную структуру НА. Замена V615L в месте протеолиза стабилизирует префузионную конформацию белка и энергетически затрудняет дальнейшие конформационные перестройки. Динамическое аннотирование S-белка SARS-CoV-2 [494] позволило описать фармакофорные профили сайтов связывания различных ингибиторов данного вирусного белка. Так в работах [490, 494] описан фармакофорный профиль полости, расположенной рядом с пептидом слияния в области гептадных повторов белка. Предполагается, что подавление фузогенной активности S-белка умифеновиром связано именно с аффинностью данной молекулы к области гептадных повторов. Связывания умифеновира оказывает влияние на вторичную структуру доменов белка. Механизм противовирусной активности производных эфиров (–)-борнеола [490] также заключается в подавлении фузогенной активности поверхностного вирусного белка SARS-CoV-2 за счет связывания в месте пептида слияния или в сайте связывания умифеновира. Механизм противовирусного действия производных усниновой кислоты связан с влиянием малых молекул на функцию *N*-терминального домена, что может приводить к подавлению активности S-белка [495, 496]. Сайт связывания этих соединений расположен в первой субъединице S-белка. Описан его фармакофорный профиль и выдвинуто предположение, что связывание производных усниновой кислоты в *N*-домене не препятствует взаимодействию рецептор-связывающего домена с клеточным ферментом, однако блокирование подвижности *N*-терминального домена может повлиять на активность S-белка [495, 496].

Проведенный анализ фармакофорного профиля сайта связывания ингибиторов F-белка PCV позволил описать противовирусную активность производных фенилкумаринов [497–500]. С помощью молекулярно-динамических симуляций объяснена разная противовирусная активность стереоизомерных конъюгатов фенилкумаринов с  $\alpha$ -пиненом [501].

В УФИХ УФИЦ РАН проводится работа по прогнозированию мембранных вирусных белков с использованием технологий машинного обучения. Так, в работе [502] сконструирована полно-

размерная структура протонного M2 канала вируса гриппа, использованная далее для описания механизма противовирусного действия производных камфецина и гинсамида. Спрогнозированная структура мембранного белка p37 ортопоксвирусов применена для описания механизма противовирусного действия производных (+)-камфоры, (–)-фенхона и адамантана [503–505]. Согласно результатам молекулярного моделирования, эти соединения могут подавлять фосфолипазную активность белка.

#### ***Гидротриоксиды. Интермедиаты озонлиза и источники синглетного кислорода***

Гидротриоксиды представляют собой нестабильные промежуточные соединения, образующиеся при низкотемпературном озонировании насыщенных органических и элементоорганических соединений. Изучение закономерностей их синтеза и разложения позволяет глубже понять механизмы озонирования. Гидропероксиды, как и другие классы пероксидов, обладают слабой связью O–O, что делает их склонными к гомолитическому расщеплению с образованием свободных радикалов, способных инициировать радикальные цепные процессы [506]. В процессе озонирования гидротриоксиды накапливаются, одновременно расходуясь в реакции с озоном, что также приводит к образованию радикалов [507]. Изучение напряженных карбоциклических соединений показало, что это, в некоторых случаях, позволяет получать окси-производные с высоким выходом [508].

Исследуя низкотемпературное озонирование  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  и его дейтерированного производного  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiD}$  удалось получить данные, свидетельствующие в пользу образования радикальной пары силильного и  $\text{HO}_2\cdot$  радикала, которая превращается в конечные продукты  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  и  $(\text{Me}_3\text{SiO})_2\text{Si}(\text{OH})\text{SiMe}_3$  [509].

Одним из ключевых продуктов разложения гидротриоксидов является синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ), который играет важную роль в химическом синтезе, деградации полимеров и биологических системах. Синглетный кислород образуется в фотохимических и химических процессах, и его получение остается актуальной задачей для исследователей. Среди химических источников  $^1\text{O}_2$  наиболее эффективными являются системы, включающие пероксиды, такие как озониды фосфитов и гидротриоксиды. Однако данные о гидротриоксидах как источниках синглетного кислорода противоречивы, что связано с трудностями измерения его выхода. Наиболее надежным методом определения выхода  $^1\text{O}_2$  является измерение фосфоресценции на длине волны 1270 нм. Ранее было показано, что

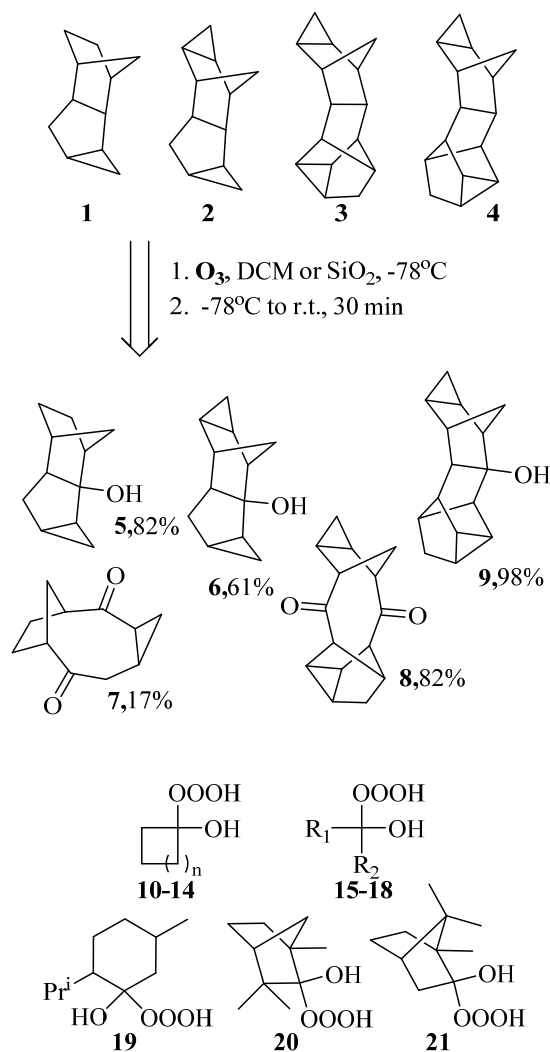


доля радикального канала при термическом разложении гидротриоксидов различных классов органических соединений не превышает 10%, а для гидротриоксида пропан-2-ола она составляет менее 3%. Нами было проведено исследование выхода синглетного кислорода методом ХЛ при разложении ряда гидротриоксидов спиртов (рис. 36).

С увеличением температуры разложения гидротриоксида выход  $^1\text{O}_2$  снижается, что связано с ростом вклада радикальных цепных процессов. Образование  $^1\text{O}_2$  в этом случае возможно только при рекомбинации пероксидных радикалов, однако их вклад не превышает 8%. Для гидротриоксидов вторичных алифатических спиртов выход  $^1\text{O}_2$  составляет ~30%, а введение циклопропильного заместителя увеличивает его до 56%. Для циклических гидротриоксидов выход

$^1\text{O}_2$  варьируется от 23 до 58% ( $-10^\circ\text{C}$ ). Наибольший выход наблюдается для соединений с пяти-, семи- и восьмичленными циклами, что связано с уменьшением напряжения Питцера. Для бициклических гидротриоксидов выход  $^1\text{O}_2$  составляет 25% и 51%, что объясняется различиями в стерическом напряжении. Таким образом, увеличение выхода  $^1\text{O}_2$  коррелирует с уменьшением напряжения Байера и стерического напряжения в циклических фрагментах гидротриоксидов. Выход синглетного кислорода при разложении гидротриоксидов силанов – триэтилсилана, диметилфенилсилана, трифенилсилана и диметил(триметилсилокси)силана, также полученный методом ХЛ, оказался сопоставимым и даже превышающим значения, полученные для органических гидротриоксидов, так для  $\text{Me}_3\text{SiOSi}(\text{Me}_2)\text{OOOH}$  составляет 92%.

С х е м а 145



$n=1-5$ ;  $\text{R}_1=\text{c-Pr}$ ,  $\text{R}_2=\text{H}$ ,  $\text{Me}$ ;  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Pr}$ ;  $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{Pr}^i$ ;

Рис. 36. Исследуемые производные гидротриоксидов спиртов

Исследование гидротриоксидов и их роли в образовании синглетного кислорода продолжает оставаться важным направлением в химии, особенно в контексте разработки новых методов синтеза и понимания механизмов окислительных процессов.

### Селективное окисление сульфидов до сульфоксидов бис-дигидропероксидами

Гем-дигидропероксиды являются доступными и эффективными реагентами для окисления, что делает их перспективными в органической химии. Они могут быть синтезированы из простых исходных соединений и являются термически стабильными: заметное разложение наблюдается выше 100°C [510], что обеспечивает экономичность и безопасность процесса их использования. Учитывая значимость сульфоксидов в синтезе биоактивных соединений и фармацевтических субстанций, разработка мягких методов окисления представляет собой актуальную задачу.

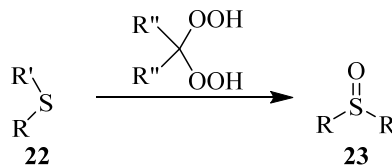
Использование гем-дигидропероксидов предпочтительно благодаря их высокой растворимости в органических растворителях. Исследования стехиометрии реакции показали, что полная конверсия пероксида достигается при соотношении сульфида к окислителю 1:4 или 1:2 и позволяет получать сульфоксиды с выходом до 97%. Введение ингибиторов радикальных процессов не оказывает значительного влияния на скорость реакции, что указывает на не радикальный механизм окисления. Среди продуктов был обнаружен циклогексанон, что свидетельствует о последовательном механизме процесса [511].

Выбор растворителя оказывает существенное влияние на выход продукта: в MeOH, PhH и PhMe он достигает 96%, тогда как в CHCl<sub>3</sub> и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> несколько снижается (до 86–87%) из-за частичного переокисления до сульфонов. Кинетические исследования методом <sup>1</sup>H ЯМР показали, что наибольшая скорость накопления сульфоксида наблюдается в неполярных растворителях, тогда как в ДМСО она минимальна из-за конкурирующего окисления самого растворителя. Кинетические кривые имеют два участка быстрый и медленный, перегиб наблюдается при 50% конверсии, что свидетельствует о разной реакционной способности гем-дигидропероксида и гидроксипероксидного интермедиата.

При окислении различных сульфидов было установлено, что выход сульфоксида не зависит

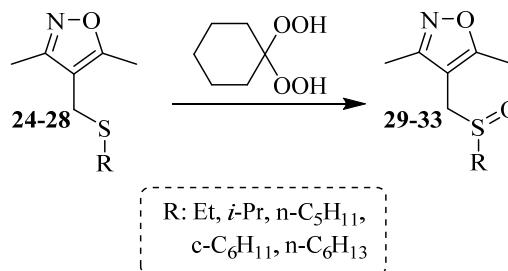
от природы заместителей и составляет 95–96% (схема 146).

Схема 146



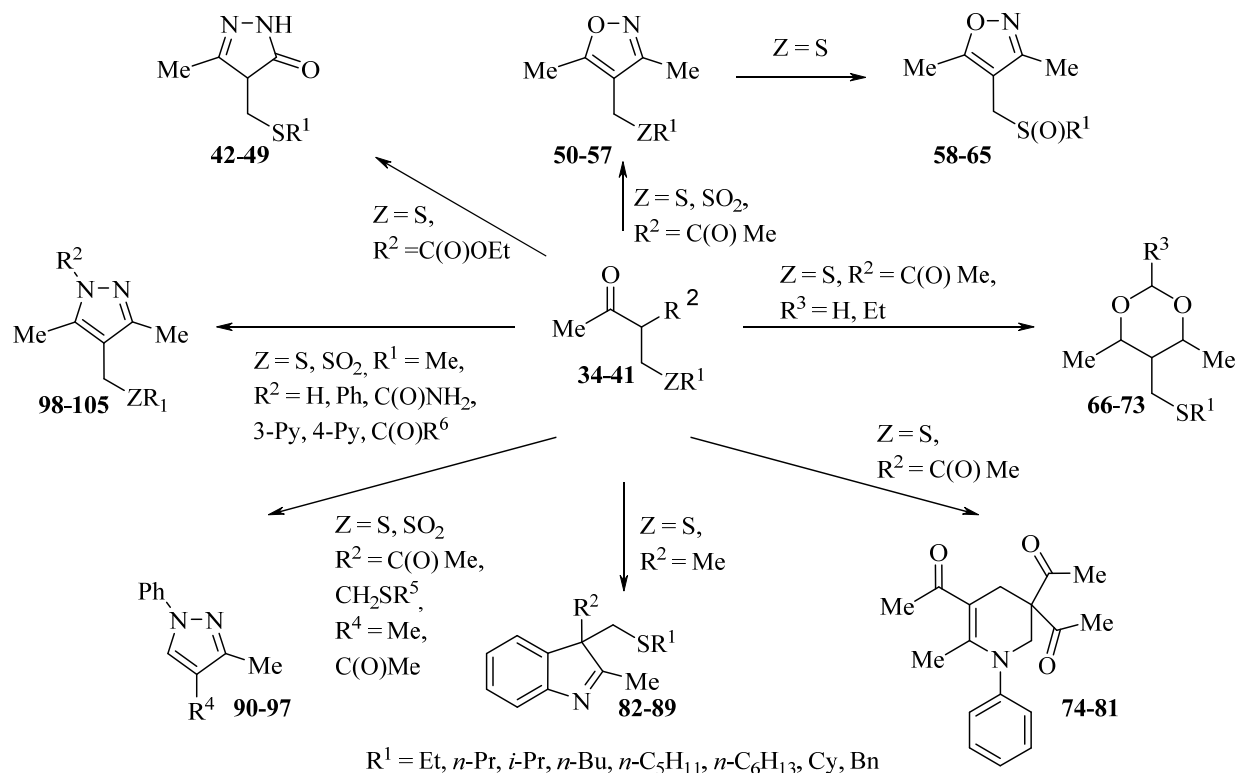
В случае сульфида, содержащего пиразольный или изоксазольный фрагмент [512], окисление протекает без затрагивания атомов азота, что демонстрирует высокую селективность процесса (схема 147).

Схема 147



Окисление (1*R*,5*S*)-8-метил-5-((метилтио)метил)-3-тиабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она приводит к селективному образованию бис-сульфоксида, что превосходит результаты аналогичной реакции с использованием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

На основании данных о кинетических закономерностях процесса был предложен детализированный механизм реакции, включающий последовательное участие трех окислителей: дигидропероксида, его гидроксипероксидного производного и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Кинетические эксперименты при различных соотношениях реагентов подтвердили вклад каждого из них в процесс селективного окисления. В MeOH скорость окисления дигидропероксида значительно выше, чем в толуоле, тогда как гидроксипероксидное производное демонстрирует наибольшую активность в толуоле [513]. Эти результаты позволяют углубить понимание механизмов окисления сульфидов и способствуют разработке новых селективных методов синтеза сульфоксидов, что имеет значительный практический интерес для органической химии и фармацевтической индустрии.



### Синтезы на основе β-меркаптокетонов и алкан-2,4-дионов

(Алкилсульфанилметил)замещенные кетоны (β-меркаптокетоны) и алкан-2,4-дионы, легко получаемые экологически приемлемой трехкомпонентной реакцией кетонов [514] и 1,3-дикетонов [515, 516] с формальдегидом и алкантиолами, являются удобными синтонами для получения широкого круга функционализированных гетероциклов (схема 148). На основе доступных β-меркаптокетонов разработан новый подход к синтезу 3-(алкилсульфанилметил)замещенных 1*H*-индолов [517]. Взаимодействием 3-[(алкилсульфанил/сульфонил)метил]алкан-2,4-дионов с гидроксиламином, гидразинами, анилином в присутствии или без микроволнового излучения получены ранее неизвестные (алкилсульфанил/сульфонилметил)замещенные изоксазолы [396, 518], 1*H*-пиразолы [396, 519–521], 1,2,3,4-тетрагидропиридин [522], из 3-[(алкилсульфанил)метил]алкан-2,4-диолов – 1,3-диоксаны [523]. Циклизацией 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом никотиновой кислоты в присутствии карбоновых кислот предложен альтернативный способ синтеза 1-ацил-1*H*-пиразолов, включающий применение ацилхлоридов [519].

Среди новых 4-[(алкил/бензилсульфанил)метил]-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов, изоксазолов и 1*H*-пиразолов найдены вещества, проявляющие антиоксидантную [524, 525] (сравнимую с ионолом) и фунгицидную активность [518], а также свойства высокоэффективных и селективных экстрагентов палладия(II) из солянокислых и азотнокислых растворов [397, 399, 401].

### Электрохимическая энергетика

В рамках этого направления в УФИХ УФИЦ РАН ведутся исследования, направленные на создание электрохимических накопителей энергии, обладающих лучшими энергетическими и эксплуатационными свойствами по сравнению с существующими накопителями. Для консолидации исследований, направленных на разработку перспективных электрохимических накопителей энергии, на базе нетрадиционных электрохимических систем, новых электродных и электролитных материалов в УФИХ УФИЦ РАН создан Отдел электрохимической энергетики, включающий две лаборатории – лабораторию электрохимии и молодежную лабораторию новых материалов для электрохимической энергетики.

Отдел электрохимической энергетики УФИХ УФИЦ РАН проводит фундаментальные и прикладные исследования в области электрохимии и физической химии жидких, полимерных и твердых электролитных систем, электрохимии литиевого электрода и наноструктурированных углеродных материалов, электрохимии серы и сложных оксидов переходных металлов. Большое внимание уделяется исследованиям, направленным на разработку нового типа энергоёмких накопителей энергии – литий-серных аккумуляторов. Важным направлением работ, проводимых в Отделе электрохимической энергетики, является автоматизация научных исследований и разработка специализированных приборов, позволяющих повысить информативность, надежность и эффективность проведения электрохимических исследований.

**Жидкие, полимерные и твердые электролитные системы для перспективных электрохимических накопителей энергии**

Улучшение энергетических и эксплуатационных свойств аккумуляторов невозможно без разработки электролитных систем, находящихся в различных фазовых состояниях (жидких и твердых) и обладающих высокой термической стабильностью и устойчивостью по отношению к активным материалам положительного и от-

рицательного электродов химических источников тока.

Перспективными растворителями для электролитов литиевых и литий-ионных аккумуляторов (ЛИА) являются сульфоны. По сочетанию таких свойств, как полярность, устойчивость к окислению и термическая стабильность [526], сульфоны составляют конкуренцию алкилкарбонатам – апротонным диполярным растворителям (АДР), наиболее широко используемым в качестве компонентов электролитных систем ЛИА. Высокие температуры кипения и вспышки предполагают использование сульфонов не только как электрохимически устойчивых, но и как пламябезопасных растворителей. Исследования, проводимые в УФИХ УФИЦ РАН, и анализ опубликованных данных показали, что по совокупности физико-химических и электрохимических свойств наиболее перспективным сульфоновым растворителем для применения в электролитных системах электрохимических накопителей энергии является сульфолан (СЛ). Поэтому в УФИХ УФИЦ РАН большое внимания было уделено исследованиям физико-химических и электрохимических свойств растворов различных литиевых солей в СЛ (рис. 37) [527–529].

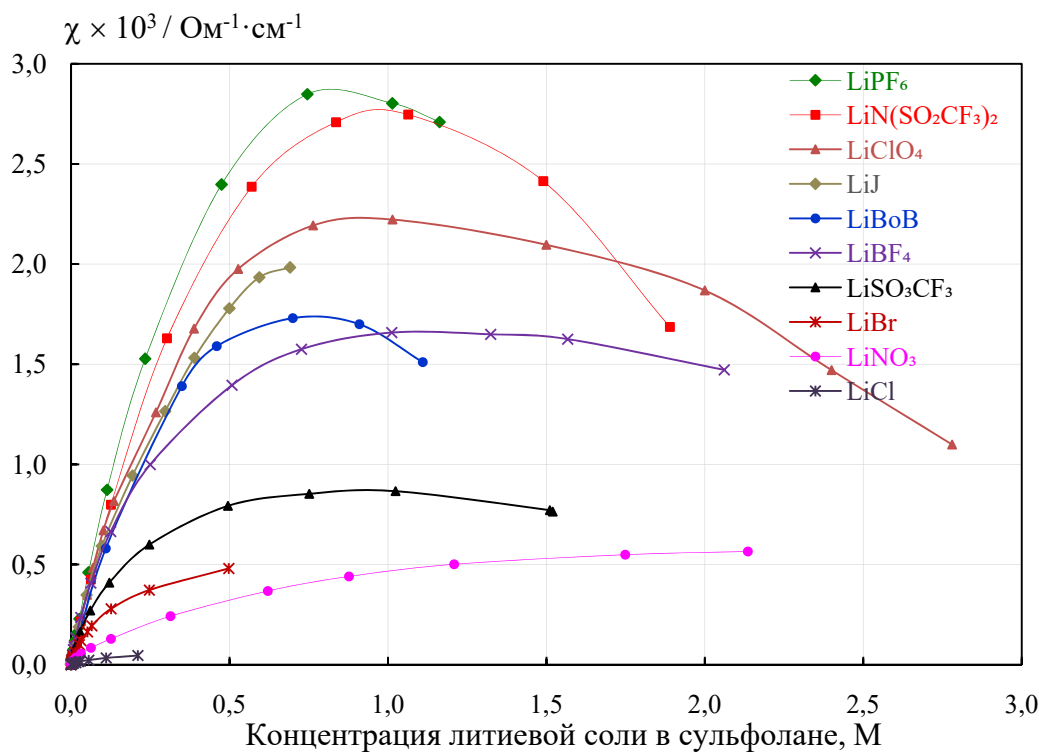


Рис. 37. Изотермы удельной электропроводности растворов литиевых солей в сульфолане

Недостатками электролитных систем на основе сульфонов являются их высокие температуры застывания и относительно низкая электропроводность из-за большой вязкости, что может ограничить их применение в качестве компонентов электролитных систем для низкотемпературных ЛИА. Высокие температуры застывания и большая вязкость сульфонов обусловлены их склонностью к самоассоциации. Улучшить низкотемпературные свойства сульфоновых электролитных систем возможно при использовании эвтектических смесей сульфонов различного строения, например, циклического СЛ с алифатическими сульфонами с объемными заместителями вблизи сульфоновой группы, обладающими низкими температурами плавления. Так, смеси СЛ с этилизопропил-, изобутилизопропил- и сек-бутилизопропилсульфоном образуют эвтектики с температурой плавления на 14–20°C ниже температуры плавления индивидуальных сульфонов [530]. Смесь СЛ с этилизобутилсульфоном (ЭиБС) образует низкотемпературную эвтектику с температурой плавления –31.2°C (рис. 38) [531].

Другим способом увеличения удельной электропроводности и расширения температурного диапазона работоспособности сульфоновых электролитных систем является применение смесей СЛ с различными соразтворителями, например, с 1,3-диоксоланом [532] или алкилацетатами [533].

Физико-химические свойства и строение растворов литиевых солей в СЛ были исследованы не только экспериментальными, но и тео-

ретическими методами, что позволило более глубоко понять строение сульфоновых электролитных систем и прогнозировать их свойства [534, 535].

#### Физико-химические свойства сольватных ионных жидкостей на основе сульфолана

Перспективным типом электролитных систем для энергоемких накопителей энергии являются сольватные ионные жидкости (СИЖ). По своей химической природе СИЖ являются сольватными комплексами солей с различными растворителями. По сравнению с растворами литиевых солей СИЖ обладают более высокой химической и электрохимической устойчивостью (рис. 39).

В ряде случаев при глубоком охлаждении они не кристаллизуются, а стеклуются или переходят в устойчивое, но термодинамически неравновесное жидкофазное состояние и сохраняют достаточно высокую для практических применений ионную электропроводность при низких температурах. Состав СИЖ определяется как свойствами анионов литиевых солей, так и свойствами сольватирующих растворителей. Удобным методом определения состава СИЖ является метод газожидкостной хроматографии [536]. Также информативным методом исследования состава СИЖ (сольватных комплексов) является разработанный в УФИХ УФИЦ РАН автоматизированный метод вакуумной гравиметрии [537]. Метод позволяет определить состав сольватных комплексов солей, существующих в системе растворитель–соль при различных температурах (рис. 40, 41).

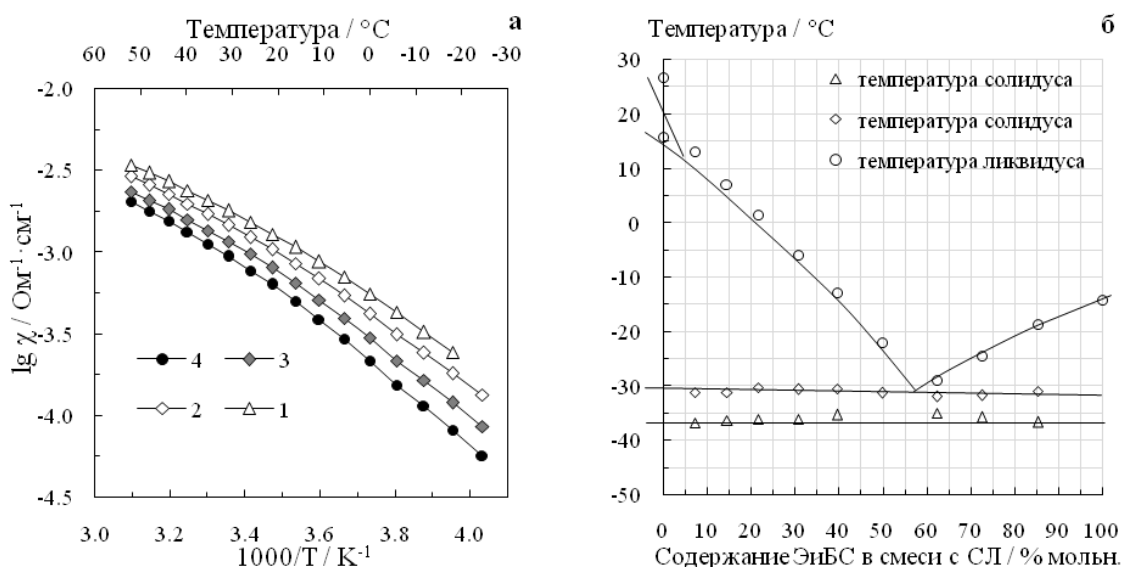


Рис. 38. Температурные зависимости удельной электропроводности в Аррениусовских координатах 1М растворов  $\text{LiClO}_4$  в смесях СЛ с ЭиБС (% мольн.): 14.6% (1), 30.8% (2), 50% (3) и 72.5% (4) (а) и фазовая диаграмма бинарной системы СЛ : ЭиБС, температура солидуса –31.2°C и –36.4°C (б)

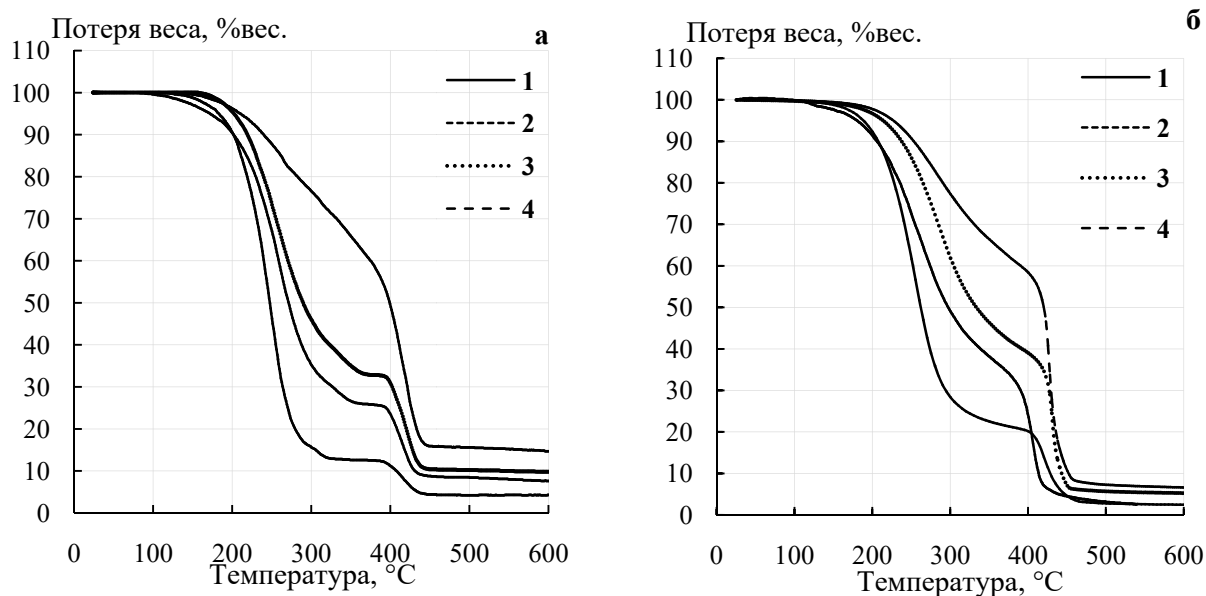


Рис. 39. Кривые потери веса 1М растворов литиевых солей в СЛ и их сольватных комплексов с сульфоланом, полученных методом вакуумной гравиметрии: а) 1 – 1М  $\text{LiSO}_3\text{CF}_3$  в СЛ, 2 –  $\text{LiSO}_3\text{CF}_3 \cdot 4\text{СЛ}$ , 3 –  $\text{LiSO}_3\text{CF}_3 \cdot 3\text{СЛ}$ , 4 –  $\text{LiSO}_3\text{CF}_3 \cdot \text{СЛ}$ ; б) 1 – 1М  $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$  в СЛ, 2 –  $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2 \cdot 4\text{СЛ}$ , 3 –  $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2 \cdot 3\text{СЛ}$ , 4 –  $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2 \cdot \text{СЛ}$ . Условия регистрации термограмм: модернизированный дериватограф МОМ-1000; масса навески: 100 мг; чувствительность весов: 100 мг; тигель – закрытый платиновый; скорость нагрева –  $5^\circ\text{C}/\text{мин}$ ; атмосфера – воздух

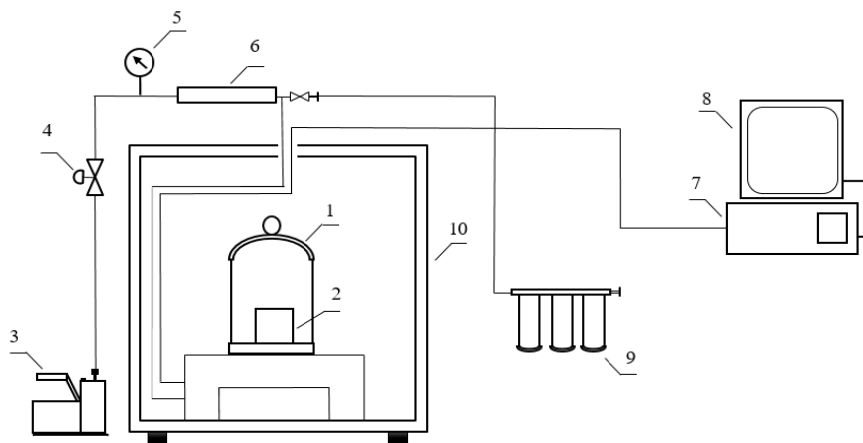


Рис. 40. Схема вакуумного гравиметрического анализатора и фото вакуумной камеры: 1 – стеклянный купол вакуумной камеры; 2 – весы с термостатируемой платформой; 3 – вакуумный насос; 4 – вакуумный регулятор; 5 – вакуумметр; 6 – система очистки паров растворителя; 7 – цифровой терморегулятор; 8 – компьютер; 9 – система осушки атмосферного воздуха

Большой интерес для применения в качестве электролита высокомошных и энергоемких аккумуляторов вызывают сольватные комплексы тетраалюмината лития с сернистым ангидридом, обладающие высокой электропроводностью, в том числе и при пониженных температурах [538].

Увеличение удельной энергии аккумуляторов неизбежно приводит и к увеличению их

взрыво- и пожароопасности. Решением этой проблемы является замена жидких электролитов на основе органических растворителей на безопасные твердые электролиты. Недостатком большинства твердых электролитов является их низкая ионная электропроводность. Однако твердые электролиты на основе сульфидов лития и фосфора обладают удельной электропроводностью, сопоставимой с электропроводностью

жидких электролитов [539]. В УФИХ УФИЦ РАН большое внимание уделяется разработке удобных методов синтеза как исходных компонентов, так и твердых сульфидных электролитов на основе отечественно сырья и исследованиям их электрохимических свойств [540, 541].

#### Электрохимия литиевого электрода

Металлический литий является наиболее перспективным активным материалом отрицательных электродов энергоемких электрохимических накопителей энергии, поскольку обладает наибольшей электрохимической емкостью (3.88 А·час/г) и наиболее отрицательным потенциалом (–3.045 В отн. НВЭ). Металлический литий более 50 лет применяется в качестве анода в первичных источниках тока, однако попытки его применения в качестве активного материала отрицательных электродов аккумуляторов пока не увенчались успехом. Причина – в склонности металлического лития к диспергации при катодно-анодном циклировании и высокая химическая активность по отношению к компонентам электролитных систем. Увеличить длительность циклирования литиевого электрода возможно при разработке электролитных систем, компоненты которых образуют на литиевом электроде поверхностные пленки, обладающие хорошими барьерными свойствами и высокой литий-катионной проводимостью [542]. В УФИХ УФИЦ РАН ведутся систематические исследования влияния состава электролитных систем и температуры на длительность циклирования литиевого электрода [543–545]. В результате проведенных исследований было

установлено, что полисульфиды лития существенно увеличивают длительность циклирования литиевого электрода. Кроме того, было установлено, что существенное влияние на длительность циклирования литиевого электрода оказывает температура. С ростом температуры длительность циклирования литиевого электрода существенно увеличивается [546].

Одной из важных проблем разработки циклируемого литиевого электрода является проблема изготовления тонкослойных (толщиной 10–20 мкм) литиевых электродов, обладающих высокой механической прочностью. В УФИХ УФИЦ РАН разработана технология магнетронного напыления металлического лития на нетканые пористые носители, изготовленные из различных материалов, в том числе и полимерных [547]. Разработанная технология позволяет изготавливать тонкослойные армированные литиевые электроды, обладающие высокой механической прочностью. Одним из способов увеличения длительности циклирования литиевого электрода является нанесение на его поверхность тонких пленок твердых электролитов с высокой литий-катионной проводимостью. Перспективным твердым электролитом является нитрид лития. Он обладает высокой ионной электропроводностью и широким окном электрохимической устойчивости. Удобным методом нанесения пленок нитрида лития на поверхность металлического лития является взаимодействие газообразного азота со свежесформированной поверхностью металлического лития [548, 549].

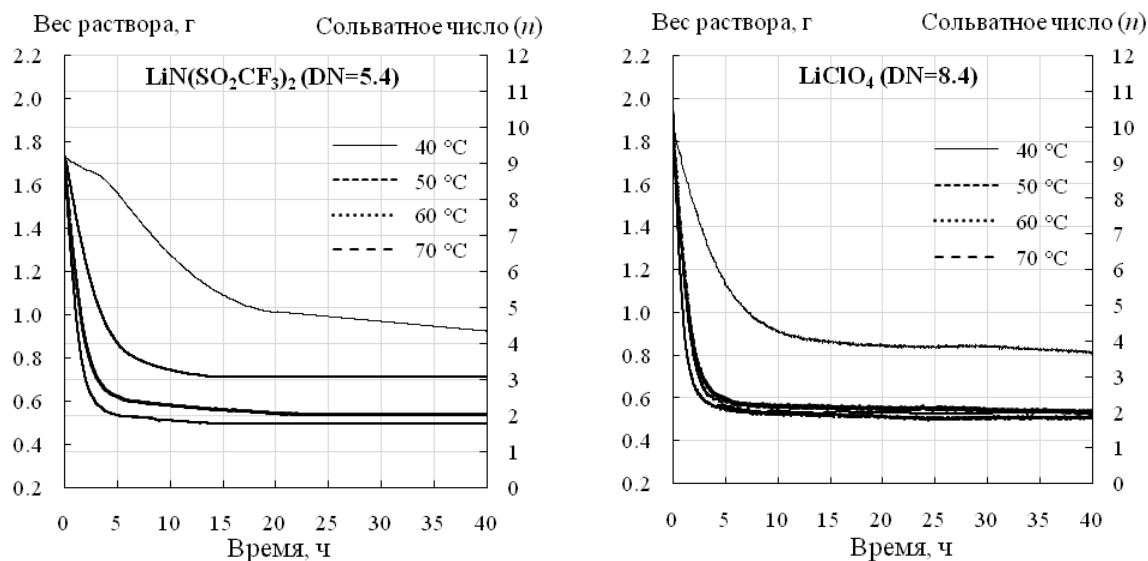


Рис. 41. Кривые потери веса и изменения мольного отношения растворитель : соль (сольватное число,  $n$ ) растворов литиевых солей в СЛ, полученные при вакуумном изотермическом испарении растворителя

### Углеродные электроды на основе разупорядоченных углеродов

С увеличением распространения и энергоёмкости электрохимических накопителей энергии все большее внимание уделяется их безопасности. В современных ЛИА в качестве активных компонентов отрицательных электродов литий-ионных аккумуляторов используют графиты и титанаты лития.

Одним из недостатков графитовых электродов являются низкие потенциалы интеркаляции лития, что при больших плотностях тока может вызвать осаждение на поверхности отрицательного электрода мелкодисперсного металлического лития. Мелкодисперсный литий обладает развитой поверхностью, на которой происходит восстановительная деструкция компонентов электролитных систем. Это приводит к уменьшению срока службы литий-ионных аккумуляторов. В худших случаях образующиеся мелкодисперсные осадки лития могут вызвать короткое замыкание, что приведет к возгоранию, разгерметизации и даже взрыву аккумуляторной батареи.

Для повышения безопасности ЛИА при высоких скоростях разряда и заряда необходима разработка активных материалов отрицательных электродов, обладающих высокой скоростью интеркаляции катионов лития при потенциалах на 100–200 мВ выше потенциала выделения металлического лития. Такие материалы могут быть созданы на основе структурно-неупорядоченных углеродов, поскольку электрохимическая интеркаляция катионов лития в структурно-неупорядоченные углероды осуществляется в диапазоне потенциалов 1.5–0 В относительно металлического лития. Такие мате-

риалы могут быть синтезированы на основе нефтяного кокса.

Нефтяной кокс (НК) является крупнотоннажным продуктом вторичной переработки нефти. Он доступен, относительно дешев. Нефтяные коксы относятся к мягким разупорядоченным углеродам. НК не обладает электрохимической активностью, но при простой термообработке в атмосфере собственных паров или в инертной атмосфере при температуре 800 или 1000°C он приобретает способность к обратимому электрохимическому литированию [550]. Обратимое литирование термообработанного НК осуществляется в диапазоне потенциалов 0–1 В, удельная емкость термообработанного НК по литию составляет порядка 300 мАч/г(С) (рис. 42, а). Электрохимическое интеркалирование лития осуществляется по нескольким механизмам: интеркаляция, адсорбция, заполнение полостей (дефектов) и пор, взаимодействие с гетероатомами и функциональными группами, содержащимися на поверхности, а также накопление на границе раздела фаз [551].

Отрицательные углероды на основе НК способны циклироваться при более высоких плотностях тока по сравнению с электродами на основе графита (рис. 42, б). При увеличении плотности тока от 0.1 мА/см<sup>2</sup> (33 мА/г(С)) до 1 мА/см<sup>2</sup> (330 мА/г(С)) разрядная емкость электрода на основе нефтяного кокса уменьшается от 245 мАч/г(С) до 180 мАч/г(С), а графитового электрода – уменьшается от 310 мАч/г(С) до 22 мАч/г(С) (рис. 43). При восстановлении плотностью тока 0.2 мА/см<sup>2</sup> (66 мА/г(С)) разрядная емкость углеродных электродов восстанавливается.

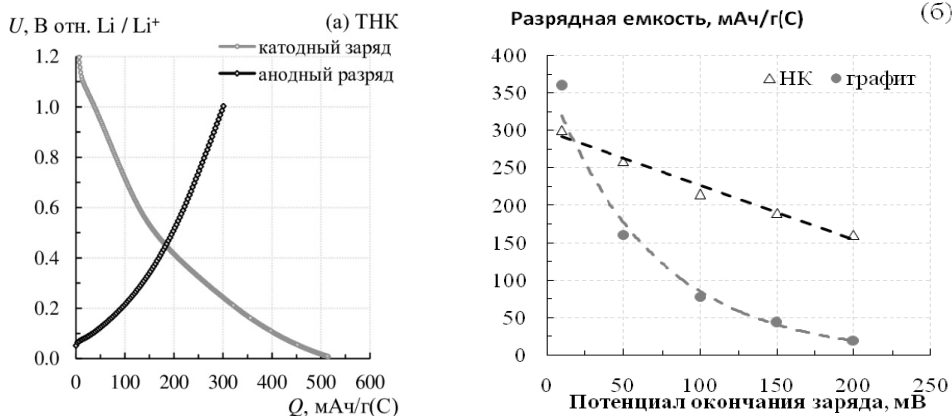


Рис. 42. а – зарядно-разрядные кривые литий-углеродных ячеек; б – влияние потенциала окончания электрохимического литирования на удельную емкость углеродных электродов. Влияние плотности тока на величину удельной емкости углеродных электродов в литий-углеродных ячейках. Плотность тока заряда и разряда указана в мА/г(С)



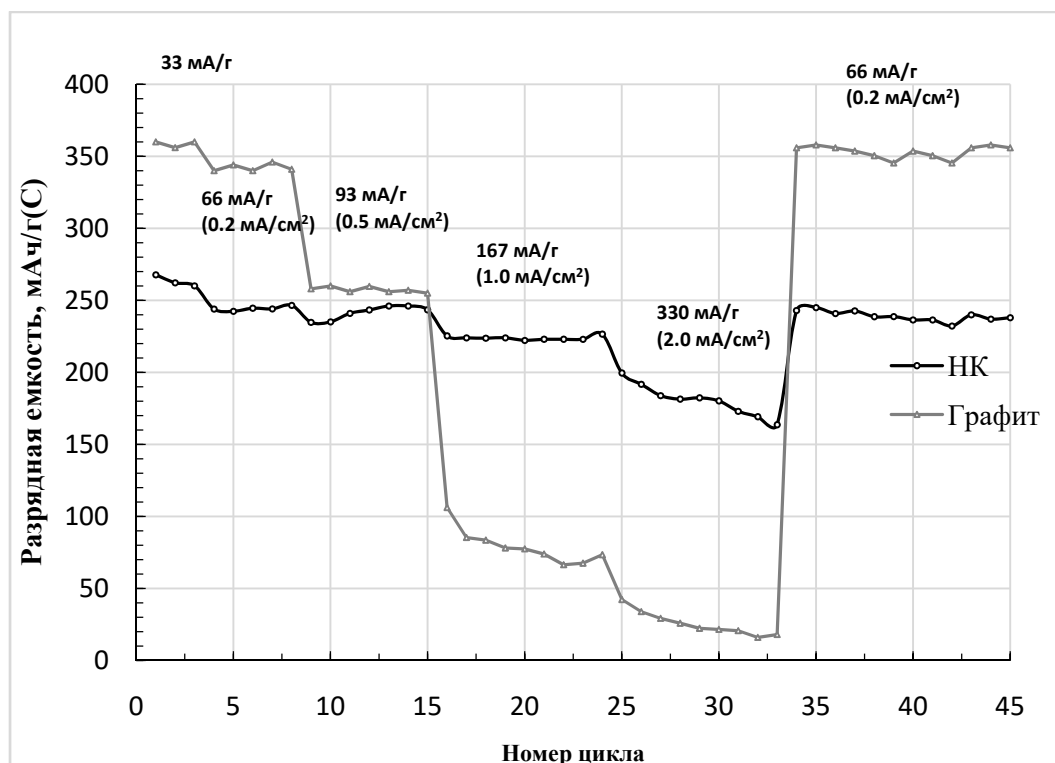


Рис. 43. Влияние плотности тока на величину обратимой разрядной емкости углеродных электродов в литий-углеродных ячейках. Плотность тока заряда и разряда указана в мА/г(С)

Таким образом, выполненные исследования показали перспективность применения разупорядоченных углеродов, полученных термообработкой нефтяного кокса, в качестве активного материала отрицательных электродов литий-ионных аккумуляторов. На основе таких материалов возможно создать аккумуляторы с повышенной безопасностью (возможность электрохимического выделения металлического лития сводится к нулю) и способными работать при повышенных токовых нагрузках.

#### **Электрохимия серы и литий-серных аккумуляторов**

Одной из наиболее перспективных для создания высокоэнергоемких аккумуляторов является электрохимическая система литий-сера, теоретическая удельная энергия которой составляет 2600–2654 Втч/кг. Высокое значение теоретической удельной энергии системы литий-сера предполагает создание аккумуляторов с удельной энергией до 500–700 Втч/кг, что существенно превышает удельную энергию современных ЛИА, составляющую 250–270 Втч/кг. Однако практическая удельная энергия разработанных прототипов литий-серных аккумуляторов (ЛСА) достигает лишь 200–400 Втч/кг, что обусловлено необходимостью большого содержания электро-

лита для обеспечения полного использования активных материалов положительного электрода (серы в заряженном аккумуляторе и сульфида лития в разряженном).

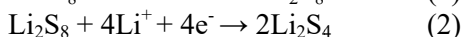
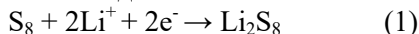
Элементарная сера – активный материал положительных электродов ЛСА – в твердофазном состоянии не обладает электрохимической активностью. Однако сера способна растворяться в АДР и электролитах на их основе. Из электролитных растворов растворенная сера сорбируется на углеродной компоненте положительного электрода ЛСА и в сорбционном состоянии способна подвергаться электрохимическим превращениям с образованием растворимых в электролитах полисульфидов лития различной размерности ( $\text{Li}_2\text{S}_n$ ) и нерастворимого сульфида лития ( $\text{Li}_2\text{S}$ ). Растворение серы и полисульфидов лития в электролитах в процессе заряда и разряда ЛСА изменяет физико-химические свойства электролитов, прежде всего, удельную ионную проводимость и вязкость, значение которых в существенной мере определяют мощностные характеристики ЛСА.

Электрохимическое восстановление серы и окисление полисульфидов лития осуществляется в две стадии, поэтому на разрядной и зарядной зависимостях ЛСА наблюдается по две

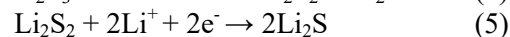
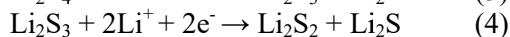
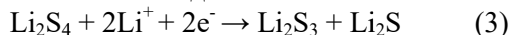
площадки (рис. 44). Двухстадийный механизм восстановления серы и полисульфидов лития обусловлен различиями в свойствах длинно- и короткоцепных полисульфидов лития [552]. Первоначально в диапазоне напряжений 2.4–2.0 В происходит восстановление серы и длинноцепных полисульфидов лития до тетрасульфида лития. Затем в диапазоне 2.0–1.5 В происходит восстановление тетрасульфида лития до ди- и моносulfидов лития.

Упрощенно электрохимическое восстановление серы при разряде ЛСА можно описать следующими уравнениями:

высоковольтная стадия:



низковольтная стадия:



При заряде ЛСА протекают обратные реакции – сульфид лития и короткоцепные полисульфиды лития ( $\text{Li}_2\text{S}_n$ ,  $n \leq 3$ ) первоначально вступают в химические реакции с растворенной серой, средне- ( $\text{Li}_2\text{S}_n$ ,  $n \geq 4$ ) и длинноцепными полисульфидами лития ( $\text{Li}_2\text{S}_n$ ,  $n \geq 6$ ) с образованием растворимых полисульфидов лития, способных к электрохимическому окислению до длинноцеп-

ных полисульфидов лития (низковольтная стадия заряда). Длинноцепные полисульфиды лития электрохимически окисляются до элементарной серы (высоковольтная стадия заряда).

Растворимость серы, растворимость и формы существования полисульфидов лития в электролитах во многом определяют энергетические (удельную энергию и мощность) и эксплуатационные (длительность циклирования и срок службы) характеристики ЛСА.

Перспективными электролитами для ЛСА являются растворы литиевых солей в СЛ. Растворимость серы в СЛ при 30°C составляет  $8.2 \pm 2.8 \times 10^{-2}$  М. В сульфолановых растворах литиевых солей растворимость серы ниже, чем в СЛ [553]. Существенное влияние на растворимость серы в сульфолановых растворах литиевых солей оказывает природа аниона (30°C):  $\text{LiBF}_4 - 1.98 \pm 0.1 \times 10^{-2}$  М,  $\text{LiClO}_4 - 1.70 \pm 0.2 \times 10^{-2}$  М,  $\text{LiPF}_6 - 1.30 \pm 0.3 \times 10^{-2}$  М,  $\text{LiSO}_3\text{CF}_3 - 9.87 \pm 0.40 \times 10^{-3}$  М и  $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2 - 9.05 \pm 0.47 \times 10^{-3}$  М. Увеличение концентрации литиевых солей в СЛ приводит к существенному нелинейному снижению растворимости серы. Так, при увеличении концентрации перхлората лития с 0.5 до 2.35 М растворимость серы при 30°C уменьшается примерно в 6 раз – с  $32.8 \pm 0.3 \times 10^{-3}$  до  $5.78 \pm 0.26 \times 10^{-3}$  М.

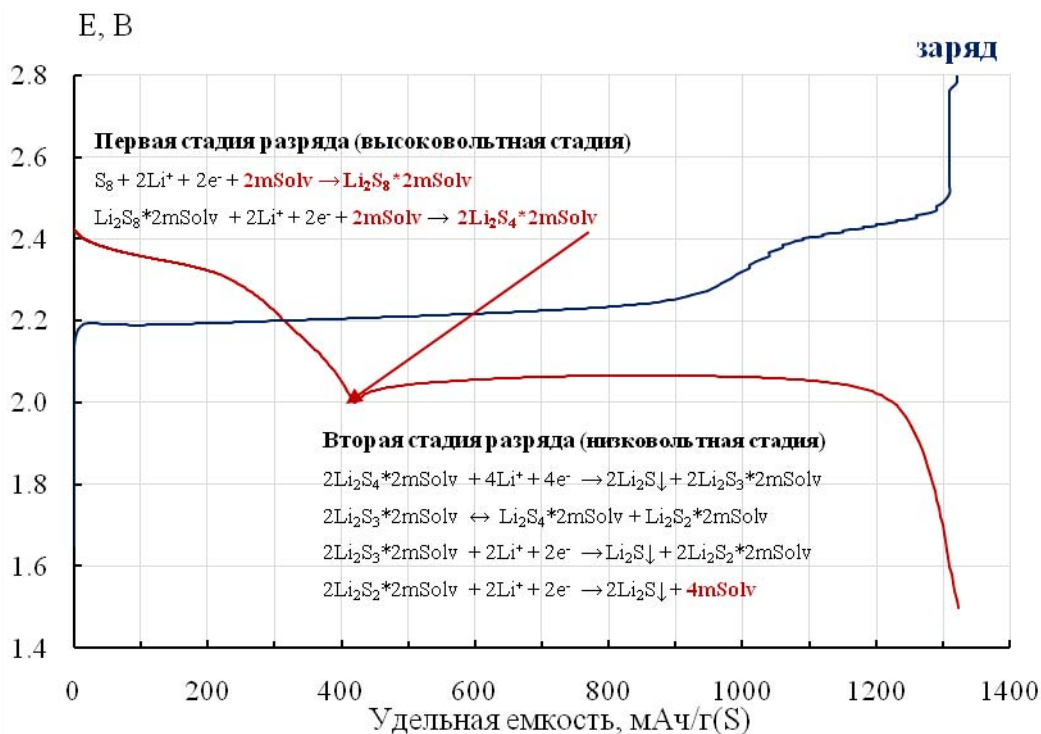


Рис. 44. Типичные зарядно-разрядные кривые литий-серных ячеек

Растворимость полисульфидов лития в сульфолановых растворах литиевых солей существенно выше растворимости серы [554]. Например, растворимость серы в форме  $\text{Li}_2\text{S}_8$  в СЛ и сульфолановых растворах  $\text{LiClO}_4$ , более чем на два порядка, выше растворимости элементарной серы (рис. 45). С увеличением концентрации перхлората лития в сульфолановом растворе растворимость октасульфида лития уменьшается.

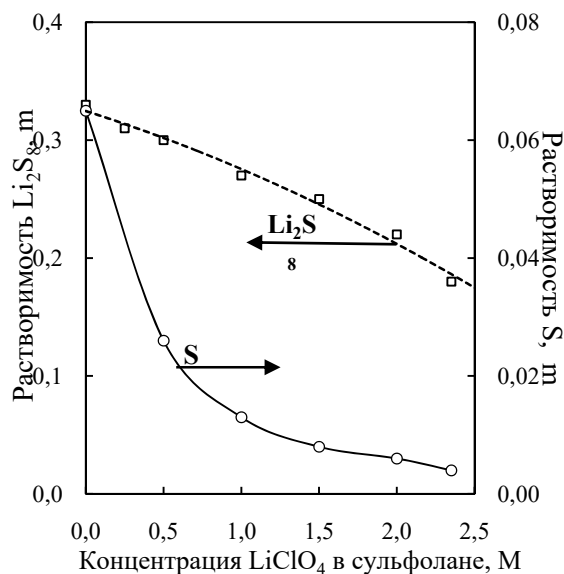


Рис. 45. Влияние концентрации  $\text{LiClO}_4$  в сульфолане на растворимость серы и  $\text{Li}_2\text{S}_8$  (30°C)

Поскольку активные материалы положительного электрода растворимы в электролите, энергетические и эксплуатационные характеристики ЛСА во многом зависят от природы и концентрации литиевых солей в электролитных рас-

творках [555]. Кинетика электрохимических превращений полисульфидов лития существенно зависит от степени электрохимического восстановления серы и формы их существования в электролитных растворах. По мере увеличения степени восстановления серы в полисульфидном анионе скорость электрохимического восстановления полисульфидов лития уменьшается. Скорость электрохимического восстановления серы в полисульфидах лития, находящихся в электролитных растворах в молекулярной форме, существенно выше, чем в ионной. Форма существования полисульфидов лития в электролитных растворах определяется свойствами их компонентов – полярностью электролитных растворителей и донорными свойствами анионов литиевых солей. В электролитных системах, содержащих литиевые соли с анионами, обладающими слабыми донорными свойствами, электролитическая диссоциация полисульфидов лития в значительной степени будет подавлена, и полисульфиды лития будут преимущественно находиться в молекулярной форме. В присутствии солей с анионами с высокими донорными свойствами электролитическая диссоциация полисульфидов лития будет подавлена в меньшей степени, и полисульфиды лития в таких электролитных растворах будут находиться в ионной форме. Поскольку форма существования полисульфидов лития в электролитных растворах влияет на кинетику их электрохимических превращений, природа анионов фоновой соли оказывает существенное влияние как на глубину электрохимического восстановления серы в ЛСА, так и на скорость снижения их емкости в процессе длительного циклирования (рис. 46).

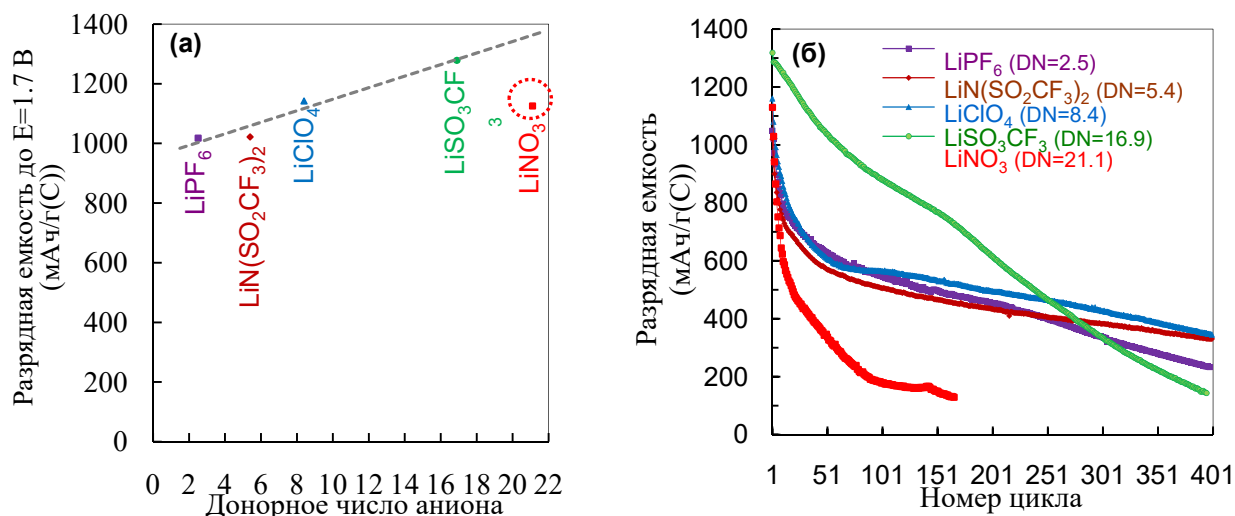


Рис. 46. Влияние донорного числа аниона литиевой соли на разрядную емкость (а, 1-й разряд) и на изменение удельной разрядной емкости литий-серных ячеек в процессе циклирования (б). Электролитный растворитель – сульфолан (30°C)

Форма существования полисульфидов лития в электролитных растворах, а значит, и их электрохимическая активность, определяются и концентрацией литиевых солей. Проведенные исследования показали, что концентрация перхлората лития в СЛ оказывает существенное влияние на свойства и закономерности циклирования литий-серных ячеек [556]. С увеличением концентрации фоновой соли разрядная емкость литий-серных ячеек первоначально увеличивается, а затем снижается (рис. 47, а). Увеличение разрядной емкости происходит в основном за счет увеличения разрядной емкости литий-серных ячеек на низковольтной стадии. Максимальная разрядная емкость литий-серных ячеек достигается при концентрации перхлората лития в СЛ равной 1 М. Зависимость разрядной емкости литий-серных ячеек от концентрации фоновой соли (рис. 47, б) хорошо коррелирует с изотермой электропроводности растворов  $\text{LiClO}_4$  в СЛ.

С ростом концентрации перхлората лития в сульфолане реакционная способность длинцепных полисульфидов лития снижается, а короткоцепных – первоначально увеличивается, а затем, при концентрации  $\text{LiClO}_4$  более 1,5 М, начинает снижаться. Изменение емкости литий-серных ячеек в процессе циклирования сложным образом зависит от концентрации фоновой соли. Наименьшее изменение емкости литий-серных ячеек в процессе циклирования наблюдается при концентрации фоновой соли в электролите 2,4 М. Увеличение концентрации фо-

новой соли приводит к увеличению кулоновской эффективности циклирования литий-серных ячеек. При концентрации фоновой соли более 2,4 М кулоновская эффективность циклирования литий-серных ячеек близка к 100%.

Высокая реакционная способность полисульфидов лития ограничивает перечень растворителей и литиевых солей, применимых в качестве компонентов электролитов ЛСА. Полисульфиды лития способны вступать во взаимодействия с органическими карбонатами (этиленкарбонатом, пропиленкарбонатом и др.) и литиевыми солями с комплексными анионами ( $\text{LiPF}_6$ ,  $\text{LiBF}_4$ ), являющимися наиболее широко используемыми компонентами электролитных систем литий-ионных аккумуляторов [557].

Низкая, по сравнению с теоретически ожидаемой, удельная энергия прототипов ЛСА обусловлена необходимостью большого количества электролита (50–70% от веса аккумулятора) для обеспечения глубокого электрохимического восстановления серы. Большое содержание электролита в ЛСА необходимо для сольватации катионов лития, входящих в состав полисульфидов, образующихся при электрохимических превращениях серы и сульфида лития [558, 559]. Снижение концентрации свободных молекул растворителей в электролитных системах в процессе разряда или заряда ЛСА приводит к резкому уменьшению скоростей и остановке электрохимических процессов из-за существенного увеличения внутреннего сопротивления литий-серных аккумуляторов.

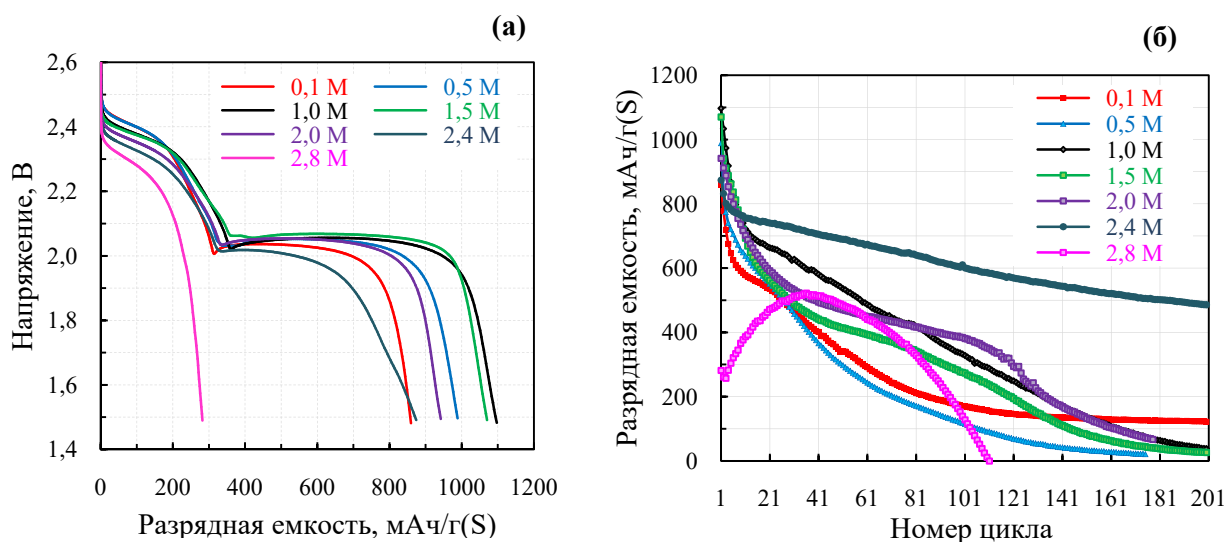


Рис. 47. Влияние концентрации перхлората лития в СЛ на разрядную емкость и изменение разрядной емкости литий-серных ячеек в процессе циклирования (30°C). Концентрация перхлората лития указана в легенде

Снижение количества электролита может быть достигнуто уменьшением сольватирующих свойств компонентов электролитных систем по отношению к полисульфидам лития. Уменьшение сольватирующих свойств электролитных систем приводит к снижению сольватного числа и растворимости полисульфидов лития, стимулированию образования сульфида лития на ранних стадиях электрохимического восстановления серы. Перспективными электролитными системами для ЛСА являются сольватные ионные жидкости, обладающие умеренными сольватирующими свойствами по отношению к полисульфидам лития [560].



Рис. 48. Фото прототипа литий-серного аккумулятора в корпусе из металл-полимерного ламината

Растворимость серы и полисульфидов лития в электролитных системах ЛСА может привести к переносу серы из положительного электрода на отрицательный электрод и накоплению ее в виде сульфида лития [561]. Межелектродный перенос серы в литий-серных аккумуляторах называют «челночным переносом». Это явление снижает кулоновскую эффективность циклирования и вызывает саморазряд литий-серных аккумуляторов. Оптимизация состава

положительного электрода и свойств электролитов позволяет существенно снизить скорость саморазряда и увеличить длительность циклирования литий-серных аккумуляторов [562]. Важной проблемой является моделирование изменения характеристик литий-серных аккумуляторов в процессе длительного циклирования. Удобным способом прогнозирования изменения свойств ЛСА является моделирование с использованием нейронных сетей. Разработана модель, которая с достаточной точностью (ошибка составляла менее 5% SoC) позволяет оценивать зарядовое состояние ЛСА при гальваностатическом циклировании при использовании в качестве входных переменных легко измеримых параметров – напряжение на ячейке и количество прошедших циклов [563].

Результаты проведенных фундаментальных исследований в области электрохимии литий-серных электрохимических систем позволили перейти к разработке прототипов литий-серных аккумуляторов с параметрами, приемлемыми для практического использования (рис. 48).

#### Научное приборостроение

Информативность и производительность научных исследований в существенной мере определяется используемой приборной базой. В УФИХ УФИЦ РАН большое внимание уделяется развитию научного приборостроения. Одним из приборов, разработанным и широко используемым в институте является аппаратно-программный комплекс для исследования зарядно-разрядных характеристик вторичных химических источников тока, который по своим метрологическим характеристикам не уступает приборам зарубежного производства, но превосходит их по своим функциональным возможностям [564]. Уникальным прибором, разработанным в УФИХ УФИЦ РАН, является калориметр теплового потока – прибор, позволяющий в процессе эксперимента регистрировать не только электрические, но и термические характеристики электрохимических ячеек в процессе их поляризации [565, 566].

**Синтез и исследование полимеров с линейной и нелинейной топологией для получения материалов с настраиваемым комплексом свойств, перспективных для биомедицинских и технических применений**

Лаборатория полимерной химии УФИХ УФИЦ РАН занимается исследованиями в области химии и физики высокомолекулярных



соединений, в том числе направленных на разработку и улучшение качества социально-значимых материалов технического и биомедицинского назначения. Ключевыми векторами исследований лаборатории и химии высокомолекулярных соединений в целом являются целенаправленный синтез полимеров с заданными свойствами, а также фундаментальные исследования по разработке биосовместимых систем для медицины.

Наиболее успешные направления исследований лаборатории описаны в данном обзоре: синтез и разработка термостойких полимеров на основе полиариленфталидов, изучение механизма радикальной полимеризации в присутствии фуллерена  $C_{60}$  и радикально-координационная полимеризация в присутствии металлокомплексных соединений, стереоспецифическая полимеризация 1,3-диенов в присутствии катализаторов Циглера-Натта и прикладные исследования в области разработки полимерных систем биомедицинского назначения на основе полисахаридов и синтетических полиэлектролитов.

### Полиариленфталиды, полиарилендифталиды и их сополимеры

Синтезирован широкий круг мономеров нового типа, относящихся к классу дифталидов. Это 3,3'-бисарил-3,3'-дифталиды с ароматическими (гетероароматическими) заместителями фениленового ряда (в том числе и с галогензамещенными) (схема 149) [567, 568].

Установлено, что растворимость, склонность к адсорбции и связанные с нею времена удерживания, а также дипольный момент и химический сдвиг (х.с.) структурно однотипных атомов водорода и углерода диастереомеров 3,3'-бисарил-3,3'-дифталидов определяются в первую очередь стереоэлектронными эффектами двух смежных сильно полярных фталидных групп (рис. 49). Показано, что и в кристаллическом состоянии, и в растворах все дифталиды, независимо от химического строения заместителей, существуют в виде устойчивых ротамеров, имеющих *cis* или *synperiplanar* (рацемат) и *trans* или *antyperiplanar* (*мезо*-) конформации [567].

С х е м а 149

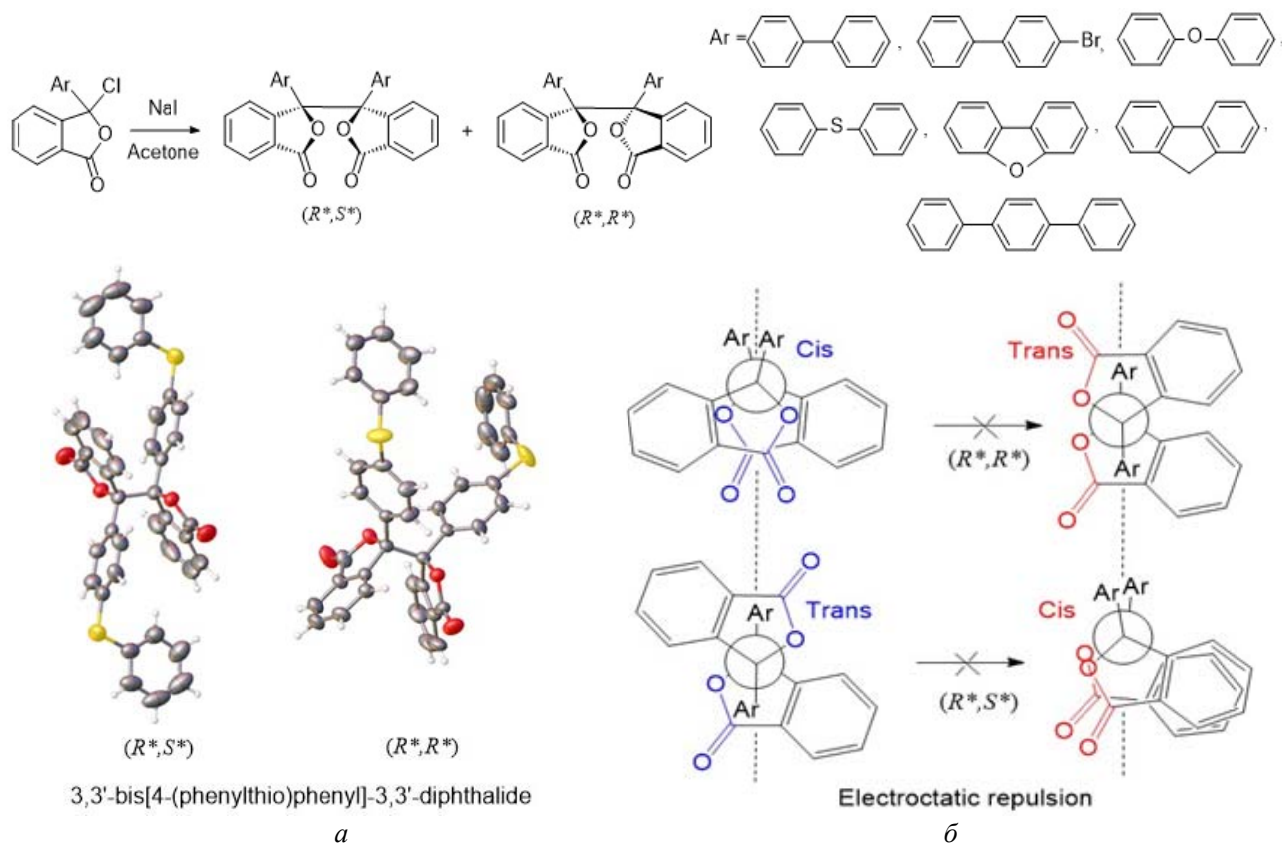


Рис. 49. Наиболее вероятные молекулярные структуры (*a*) и ротамерные конформации (*б*) 3,3'-бисарил-3,3'-дифталидных диастереоизомеров

Установлены принципиальные различия в хроматографическом поведении олигомерных мономеров (омеров) для полиариленфталидов: диарил(арилен)фталидов, построенных по принципу присоединения «голова к хвосту» ( $\text{ГХ}$ ,  $\text{O}_Y\text{O}_Y\text{O}$ ,  $\text{O}_Y\text{O}_Y\text{S}$ ,  $\text{S}_Y\text{O}_Y\text{S}$ ;  $\text{S}_Y\text{S}_Y\text{S}$ ,  $\text{S}_Y\text{S}_Y\text{O}$ ,  $\text{O}_Y\text{S}_Y\text{O}$ ), и диарилдифталидов со структурой «голова к голове» ( $\text{ГГ}$ ,  $\text{O}_{YY}\text{O}$ ,  $\text{O}_{YY}\text{S}$ ,  $\text{S}_{YY}\text{S}$ ), (где  $\text{O}$  – дифенилоксидная,  $\text{S}$  – дифенилсульфидная,  $Y$  – фталидная и  $YY$  – дифталидная группы). Мезо- и хиральные диастереоизомеры первых, адсорбирующиеся в виде усредненных конформеров, элюируются одним пиком, а вторые существуют в растворе и адсорбируются в виде стабильных *цис*- (рацемическая форма) и *транс*- (мезо- форма) ротамеров с разными временами удерживания. Показано, что для расчета времен удерживания  $t_R$  диастереомерных и энантиомерных конгенов несимметричного строения применимо правило полусуммы, согласно которому:  $t_R(\text{AXB}) \approx [(t_R(\text{AXA}) + t_R(\text{BXB}))]/2$ . Для диарил(арилен)дифталидов триадной структуры предложена модифицированная аддитивная схема расчета времен удерживания, включающая операции умножения и деления:  $t_R(\text{AAA}) = t_R(\text{AAB}) \times t_R(\text{ABB}) / t_R(\text{BBB})$  (где  $\text{A}=\text{O}$ ,  $\text{B}=\text{S}$ ,  $\text{X}$  – либо  $Y\text{A}_Y$ , либо  $Y\text{B}_Y$ , либо  $YY$ ) [569].

Разработаны подходы к синтезу нового класса фталидсодержащих полигетероариленов – полиарилендифталидов. Впервые получены построенные по типу присоединения «голова к голове» («хвост к хвосту»), гомо- и статистические (со)полиарилендифталиды (в том числе и стереорегулярные), кардинально отличающиеся от традиционных  $\text{ГХ}$  полиариленфталидов повышенной степенью кристалличности, более низкими тепло- и термостойкостью, а также более высокими значениями механической прочности и твердости коксовых остатков [570–572].

Поликонденсацией бисарил-дифталидов с псевдохлорангидридами *о*-дикетокислот, в отсутствие и в присутствии аренов, синтезированы сополиариленфталиды построенные по типу присоединения  $\text{ГХ}$  и  $\text{ГГ}$  с регулярным и блочным чередованием арилфталидных ( $q$  на схеме 150) и арилдифталидных ( $p$  на схеме 150) звеньев, соответственно. Показано, что лишь изменяя соотношение одиночных фталидных ( $\text{ГХ}$ ) и дифталидных ( $\text{ГГ}$ ) групп при неизменном химическом строении основной цепи можно в широких пределах (от пленочной до волокнистой) варьировать морфологию (рис. 50), физико-механические и термические характеристики образующихся сополимеров [573].

С х е м а 150

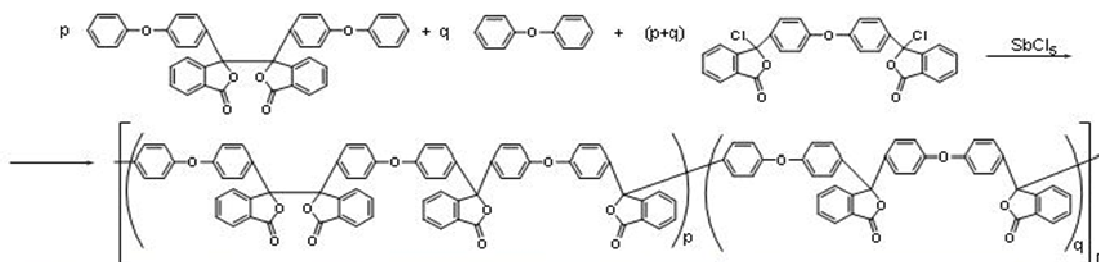


Рис. 50. Цифровые фотографии морфологической структуры сополиариленфталидов с  $p : q = 4 : 1$  (а) и  $1 : 15$  (б), высаженных в метаноле из 5%-ного раствора в хлороформе

Разработаны новые подходы к синтезу псевдодихлорангидридов сложного строения с конформационно гибкими гетероароматическими и с удлиненными полифениленовыми фрагментами между фталидными группами, основанные на взаимодействии 2-(4-фторбензоил)бензойной кислоты с ароматическими бисфенолами [574] и на реакции дегалогенирования ароматических бромзамещенных циклических эфиров с последующим хлорированием образующихся *o*-дикетокарбоновых кислот и диэфиров, соответственно [575]. Применение дицлорангидридов такого строения в качестве мономеров в процессах гомо- и интерполиконденсации привело к получению полиариленфталидов, полиарилендифталидов и их сополимеров с улучшенными физико-химическими и физико-оптическими характеристиками.

В серии работ продемонстрирована возможность использования гомо- и (со)полиариленфталидов в качестве макроинициаторов термической полимеризации стирола (Ст) и метилметакрилата (ММА) для получения ароматически-алифатических полимеров. Варьирование в структуре исходных (со)полиариленфталидов соотношения боковых фталидных и дифталидных групп, а также строения ароматических фрагментов основной цепи, позволяет в определенных пределах регулировать микроструктуру, морфологию и термические свойства образующихся сополимеров [576–580].

Проведено полное структурное отнесение сигналов в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР поли(ариленфталидов) полифениленового ряда:  $(\text{D}_Y)_n$ ,  $(\text{T}_Y)_n$ ,  $(\text{D}_Y\text{T}_Y)_n$  и  $(\text{D}_Y\text{D}_Y\text{T}_Y)_n$ , а также  $(\text{O}_Y)_n$ ,  $(\text{S}_Y)_n$ ,  $(\text{O}_Y\text{S}_Y)_n$ ,  $(\text{O}_Y\text{O}_Y\text{S}_Y)_n$ ,  $(\text{O}_Y\text{O}_Y\text{O}_Y\text{S}_Y)_n$ , **D** – дифенилен, **T** – терфенилен, **O** – дифениленоксид, **S** –

дифениленсульфид, **Y** – фталидный цикл). Установлены четыре типа полифениленовых фрагментов (не симметричный концевой, симметричный срединный, симметричный предконцевой и псевдосимметричный предконцевой), различающиеся по величине х.с. химически однотипных углеродных атомов. Обнаружена полная аддитивность х.с. однотипных углеродных атомов боковой фталидной группы, а также полифениленовых фрагментов цепи в обеих сериях последовательно-упорядоченных (со)полимеров периодического строения [581–584].

### Кардовые полимеры

Комплекс физико-химических характеристик был смоделирован методами *ab initio* и DFT для объяснения закономерностей термодеструкции, электро- и термостимулированной люминесценции полиароматических структур, содержащих фталидные и сульфопталидные фрагменты. Исследования включали моделирование спектральных (УФ-, ИК-) [585–588], энергетических [589–591] характеристик, структуры и динамики активных центров, образующихся при энергетическом воздействии на молекулу [589, 590].

Ароматические высокомолекулярные соединения класса частично сопряженных кардовых полимеров, поли(ариленфталиды) (ПАФ) по комплексу физико-химических характеристик могут быть рассмотрены в качестве одних из наиболее перспективных в приложении к молекулярной электронике и фотонике. На примере ряда ПАФ (рис. 51) изучены физико-химические закономерности взаимодействия света с веществом, расширяющие современные представления о природе возбужденных состояний в полимерах, механизме их генерации и путях релаксационных процессов.

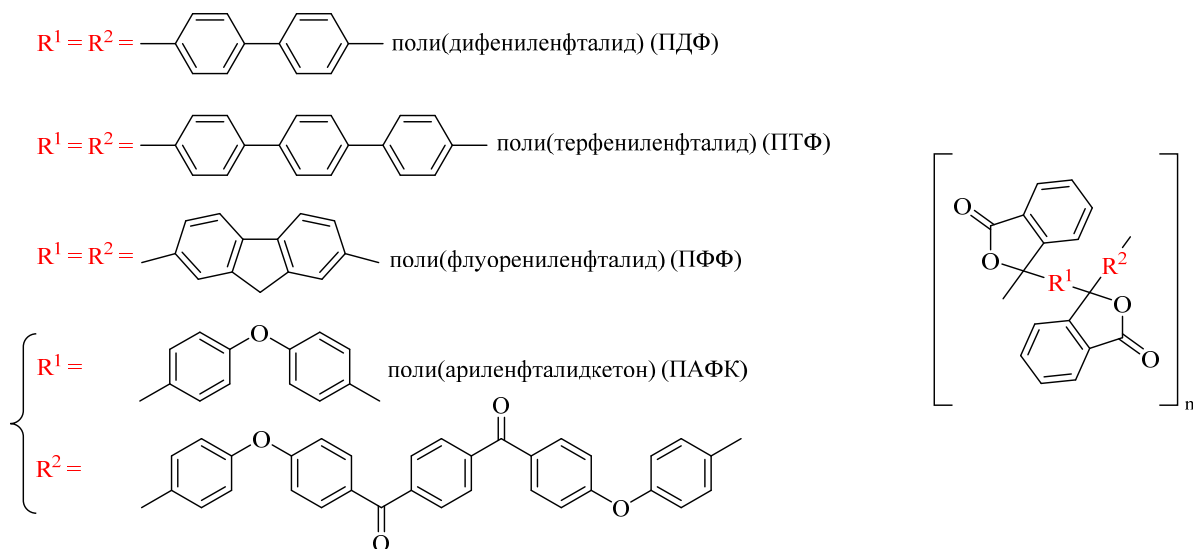


Рис. 51. Структура элементарного звена поли(ариленфталида)



УФ-облучение ПАФ приводит к образованию системы разделенных ион-радикальных состояний (РИРС), стабилизированных полимерной матрицей. Нагревание образцов полимерных пленок ПАФ сопровождается коллапсом РИРС и генерацией триплетно-возбужденных фрагментов полимера. Излучательная дезактивация возбужденных структур характеризуется эмиссией квантов света в видимом спектральном диапазоне с максимумом длины волны ~500 нм.

На основании математического моделирования [592, 593] кинетики термостимулированной люминесценции (ТСЛ) ПАФ для нестационарного температурного режима (рис. 52) предложена двучетовая трехстадийная модель рекомбинации РИРС [594, 595]:



где **X** и **Y** – содержание метастабильных и лабильных ион-радикальных структур в ПАФ, соответственно; **Z** – интермедиатная ион-радикальная пара; **P\*** – ароматический фрагмент полимерной цепи в триплетно-возбужденном состоянии;  $k_1, k_2, k_3$  – кинетические константы скорости отдельных стадий, описываемые в условиях переменной температуры с помощью уравнения Аррениуса.

Согласно предложенной схеме, существует два независимых канала, приводящих к генерации возбужденных состояний. Первый канал – высокотемпературная составляющая (> 370 К), характеризующаяся превращениями метастабильных ионных пар (**X**). Второй канал – последовательное превращение лабильных ион-радикальных фрагментов полимера (**Y**), происходящее в течение короткого периода времени. Как видно из рис. 52, интенсивность люминесценции, обусловленная рекомбинацией метастабильных РИРС, крайне мала в вакууме, и в то же время характеризуется умеренными и максимальными значениями в инертных газах и кислороде соответственно. Напротив, рекомбинация лабильных РИРС практически не зависит от природы газа. Экспериментально показано, что соотношение излучательных и кондуктивных каналов передачи энергии от нагревательного элемента к полимерной пленке существенно влияет на интенсивность ТСЛ ПАФ [596]. Формально-математическое описание ТСЛ ПАФ согласуется теорией механической релаксации различных фрагментов полимерной цепи, выступая в качестве основной движущей силы рекомбинационных процессов. Так, стадии (ii) и (iii) характеризуются активационными параметрами ~25 и ~45 кДж/моль, что коррелирует с подвижностью боковых элементов и вращением фениленовых сегментов полимерной цепи, соответственно.

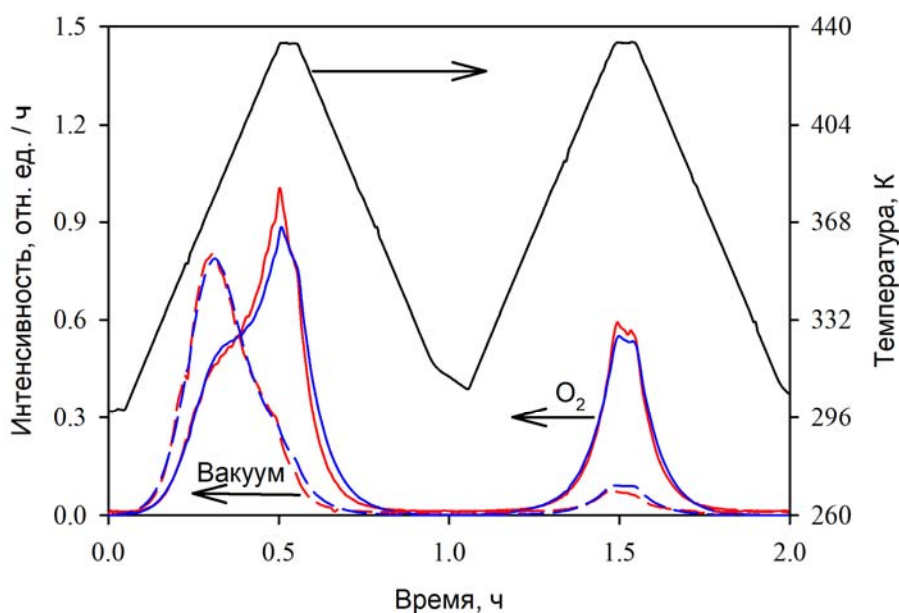


Рис. 52. Кинетика ТСЛ ПАФ (красная кривая), записанная в нестационарных температурных условиях (черная кривая). Результаты математического моделирования представлены изменением суммарной люминесценции (синяя кривая) для кислорода (сплошная линия) и вакуума (пунктирная линия)

### Стереоспецифическая полимеризация 1,3-диенов

Это направление, разрабатываемое в научной школе, созданной академиком РАН Юрием Борисовичем Монаковым, является одним из ведущих направлений исследований УФИХ УФИЦ РАН на протяжении многих лет. В данном обзоре показаны основные достижения в период 2014–2024 гг.

Изучена кинетическая неоднородность центров полимеризации диенов на фракциях частиц титановых катализаторов. Полимеризация на катализаторе, состоящем из частиц с диаметром 0.03–0.13 мкм, протекает с участием одного типа центров, на частицах катализатора с диаметром выше 0.14 мкм возможно формирование до трех типов центров полимеризации [597]. Исследовано влияние равновесия между твердой и жидкой фазами микрогетерогенного катализатора  $\text{TiCl}_4$ –АОС на закономерности функционирования активных центров стереоспецифической полимеризации бутадиена (БД) и изопрена (ИП). Установлено, что все типы активных центров микрогетерогенного катализатора  $\text{TiCl}_4$ –АОС делятся на две группы: 1) «поверхностные типы центров», имеющие преимущественно монометаллическую природу, локализованные на дефектах кристаллической решетки твердой фазы катализатора; 2) «коллоидно-дисперсные типы центров», формирующиеся при взаимодействии растворимых олигомерных фибрилл  $\beta\text{-TiCl}_3$  с хлорпроизводными АОС и поверхностью твердой фазы, имеющие преимущественно биметаллическую структуру и характеризующиеся высокой реакционной способностью [598].

Исследовано влияние фрагментации и репликации частиц на молекулярно-массовые характеристики 1,4-*транс*-полиизопрена (ПИ), входящего в состав полимерных гранул, при кратковременной полимеризации под действием гетерогенного катализатора [599]. Наиболее существенные изменения в дисперсном составе суспензий в течение 0.7 с полимеризации связаны с внешней и внутренней фрагментацией. Эти процессы протекают в условиях высокой активности катализатора, что через 0.1 с процесса приводит к возникновению двух фракций полимерных гранул, содержащих значительно фрагментированные частицы катализатора. Далее полимеризация ИП сопровождается чередованием внешней и внутренней фрагментации на каждой фракции. Быстрое чередование внешней и внутренней фрагментации

сопровождается скачкообразным уширением молекулярно-массового распределения 1,4-*транс*-ПИ, что связано с колебаниями концентрации активных центров и диффузионными затруднениями. Полученные результаты имеют большое значение для разработки технологических приемов регулирования термопластических свойств 1,4-*транс*-ПИ за счет воздействия на дисперсноморфологическое строение частиц титанмагнелевых катализаторов.

С использованием экспериментального метода «stopped flow» и теоретического метода конволюционной кинетики проведены исследования начальных стадий полимеризации БД и ИП под действием нанесенных и коллоидно-дисперсных катализаторов [600–603]. Особенностью этого этапа полимеризации является совместное протекание инициирования и роста цепи, что приводит к зависимости мономолекулярной константы скорости реакции роста от времени [600, 603]. Было найдено, что развитие этих процессов во времени может быть представлено в виде конволюционной модели [600]. Разработанная модель обобщает случаи мгновенного и длительного инициирования, что определяет ее использование для решения прямой кинетической задачи. Кроме того, она позволяет решать обратную задачу нахождения зависимости концентрации активных центров от времени по экспериментальной кривой полимеризации. Концентрация активных центров полимеризации определяется соотношением констант инициирования и роста цепи, т.е. конкуренцией инициирования и роста цепи за мономер. Использование конволюционной модели и технологии «stopped flow» показало, что ключевой особенностью начальных моментов полимеризации является значительное снижение бимолекулярной константы скорости реакции роста цепи, которое протекает на фоне роста концентрации активных центров. Это является характерным для *цис*- и *транс*-полимеризации диенов под действием неодимовых и нанесенных титановых катализаторов [601–603].

При исследовании титановых и неодимовых катализаторов полимеризации был разработан не имеющий мировых аналогов эффективный способ повышения активности неодимового катализатора за счет целенаправленного регулирования размеров частиц и состава изопропанольного сольвата хлорида неодима при гидродинамическом воздействии в турбулентных потоках. Повышение активности катализа-

торов сочетается с возможностью регулировать молекулярные характеристики изопреновых каучуков. Кроме того, как показали опытно-промышленные исследования, разработанный способ оказался эффективным и для гадолиниевого катализатора. В результате разработанные способы активации титановых и лантанидных катализаторов после опытно-промышленной апробации внедрены в серийное производство изопреновых каучуков СКИ-5 на ОАО «Синтез-Каучук» (г. Стерлитамак).

#### **Радикальная и радикально-координационная полимеризация**

Влияние фуллерена  $C_{60}$  на полимеризацию мономеров, легко полимеризующихся по радикальному механизму, описано в целом ряде наших работ [604–609]. Установлено, что кинетические закономерности формирования макромолекулярных фуллерен( $C_{60}$ )содержащих структур в радикальной (со)полимеризации виниловых (ММА, стиролы), аллиловых (аллилхлорид (АХ), аллилбензол, аллилацетат) и бифункциональных (диаллилизофталат, аллилметакрилат) мономеров обусловлены конкуренцией реакций обрыва растущих цепей на молекулах фуллерена и роста цепей без участия фуллерена, что, в свою очередь, определяется активностью мономеров и соответствующих им радикалов [605, 607, 609]. Во всех случаях фуллерен взаимодействует в первую очередь с радикалами роста мономеров. Ряд реакционной способности радикалов при взаимодействии с фуллереном антибатен ряду активности соответствующих им мономеров в гомополимеризации. Соответственно, мономеры можно разделить на 2 группы:

1) мономеры, для которых константа скорости реакции роста  $k_p$  меньше, чем константа скорости взаимодействия радикалов роста с фуллереном  $k_X^{C_{60}}$  (виниларены, моно- и диаллиловые мономеры); величина  $k_X^{C_{60}}$  для мономеров 1-ой группы имеет порядок  $\sim 10^4$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> и на порядок выше, чем для мономеров 2-ой группы; на ранних стадиях процесса короткие радикалы роста взаимодействуют преимущественно с фуллереном, не позволяя развиваться росту цепи, что приводит к появлению индукционного периода до начала полимеризации;

2) мономеры, для которых константа скорости реакции роста  $k_p$  сопоставима по величине с константой скорости реакции радикалов роста с фуллереном  $k_X^{C_{60}}$  (метил- и аллилметакрилат).

В период 2014–2024 гг. получили дальнейшее развитие исследования в направлении

экспериментального и теоретического обоснования гипотезы формирования в процессах радикально иницируемой (со)полимеризации виниловых мономеров (Ст, ММА, бутилметакрилата (БМА), акрилонитрила (АН), АХ), осуществляемой в присутствии ценовых соединений Fe, Ti, Zr, Mn металлокомплексных активных центров безобрывного координационного (нерадикального) роста цепи [610–616]. Строеие координационных активных центров (АЦ) определено квантово-химическим моделированием возможных реакций в системах мономер – металлоцен – свободные радикалы (макрорадикалы) [610, 612].

В случае АХ в продуктах таких реакций по данным хромато-масс спектроскопии обнаружены продукты, соответствующие предсказанным квантово-химической моделью [616]. Рост цепи на координационных АЦ обеспечивает его безобрывность, эффект стереорегулирования, возможность образования и регулирования структуры блок-сополимеров (как в других безобрывных полимеризационных процессах), влияние на состав и распределение звеньев в бинарных сополимерах, а также способность «живых» гомо- и сополимеров, полученных в присутствии металлокомплексов, выступать катализаторами безобрывной пост- (со)полимеризации своих и чужих мономеров [610]. Экспериментально многократно подтверждено относительное повышение синдиотактичности на 9.5–20% и изотактичности на 20–110% при радикально-координационной полимеризации ММА [610, 613, 614]. Показано изменение характеристик сополимеризации таких мономеров как Ст-ММА, Ст-БМА, ММА-АН, Ст-АН. Установлена повышенная вероятность присоединения «своего» мономера к сформировавшемуся на его основе координационному активному центру, что обуславливает обогащение состава сополимеров гомо-последовательностями мономерных звеньев [614].

#### **Полимерные системы для биомедицинских приложений**

**Комплексы на основе полисахаридов.** Одним из направлений школы Ю.Б. Монакова являлось исследование модификации полисахаридов. Полисахариды чрезвычайно перспективны для создания макромолекулярных структур для физиологически активных систем. Они биосовместимы с тканями организма, биоразлагаемы, обладают собственной физиологической активностью и огромным ресурсом для химической модификации. Для модификации полиса-

харидов нами использовались салициловая, *пара*-аминобензойная, никотиновая, антраниловая кислоты, аминокислоты – лейцин, валин и аланин, *L*-гистидин, *L*-фенилаланин, аргинин и лизин, лекарственные препараты – цефтриаксон, изониазид, пиразинамид, моксифлоксацин, этиламид хлорпростенола, цисплатин, митомицин С. Весьма интересным оказался факт, что модифицированные полисахариды показали повышенную эффективность в последующих химических трансформациях [617–620]. В исследовании взаимодействия арабиногалактана и низкометоксилированных пектинов с иодом установлено, что комплексообразование полисахаридов с салициловой и *пара*-аминобензойной кислотами позволяет увеличить содержание иода в фармакофорсодержащих комплексах в 1.5–14 раз по сравнению с нативными полисахаридами. При этом концентрация иода в модифицированных образцах после 45 дней выдержки на воздухе не меняется, что свидетельствует о получении устойчивых иодсодержащих материалов. Композиции обладают высокой антимикробной активностью и обеспечивают пролонгированное действие, мембранотропность, иммуномодулирующее действие, расширение лечебного эффекта [618]. Это делает перспективным их применение в качестве антисептических материалов мягкого действия. Продукты на основе яблочного пектина, модифицированного никотиновой, салициловой, 5-аминосалициловой и антраниловой кислотами и некоторыми аминокислотами показали себя как высокоэффективные биосорбенты по отношению к катионам  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  [619, 620]. Во всех случаях показано увеличение устойчивости металлокомплексов полисахаридов на 0.5–2 порядка в зависимости от вида органического модификатора. Полученные устойчивые металлополимерные комплексы могут быть предложены в качестве систем доставки биогенных металлов в организм, а также могут быть использованы в пищевой промышленности при производстве биологически активных добавок.

*Полимерные нано- и микрочастицы.* Это группа макромолекулярных структур, позволяющая регулировать транспорт лекарственных соединений в организме от пассивного пролонгирования до образования таргетных систем. Возможности получения относительно устойчивых по размерным характеристикам наночастиц на основе синтетических поликатионов *N,N*-диаллил-*N,N*-диметиламмоний хлорида

(ДМДААХ) и додецилсульфата натрия (анионного ПАВ) показана в работах [621–623]. Полисахариды, химически модифицированные физиологически активными соединениями, сохраняют способность образовывать микрочастицы [622]. Показано, что функционализация изониазидом сополимера ДМДААХ-малеиновая кислота приводит к уменьшению лиофилизирющей способности полиэлектролита и приводит к формированию частиц полимерного коллоидного комплекса меньшего размера и относительно узким распределением по размерам, в отличие от комплексов на основе немодифицированного полиэлектролита.

Перспективными оказались микрочастицы из интерполиэлектролитных комплексов двух полисахаридов, например, хитозан (ХТЗ) (ХТЗ) – гиалуроновая кислота, ХТЗ – сукцинат хитозана, ХТЗ-арабиногалактан [624–626]. Получены лиофилизированные осадки полиэлектролитных комплексов на основе модифицированных гистидином, аргинином и лизином полиэлектролитных комплексов на основе модифицированных гистидином поли-ДМДААХ и карбоксилированного арабиногалактана. Выделенные осадки при диспергировании в воде дают микрочастицы с размерами, сопоставимыми с размерами частиц исходных комплексов. Подобным образом может быть решена проблема длительного хранения физиологически активных микрочастиц.

*Гидрогели и полимерные пленки.* Гидрогели различной дисперсности (нано-, микро-, макрогели) на основе природных и синтетических полимеров являются наиболее перспективными инструментами для адресной доставки лекарственных средств. Это связано с тем, что гидрогели являются агрегативно устойчивыми благодаря их стабильной макромолекулярной структуре. Кроме того, благодаря контролируемому сочетанию упругих и вязких свойств гидрогели могут быть использованы во многих биомедицинских приложениях. На основе хорошо известных гидрогелей из диальдегида гиалуроновой кислоты и сукцината хитозана был разработан дренаж, содержащий цитостатики – митомицин С, люцентис, этиламид хлорпростенола, для использования в офтальмологии при оперативном лечении глаукомы [627–630]. Полимерный дренаж обладает высокой биосовместимостью, его использование приводит к уменьшению токсического эффекта цитостатика и стабилизации внутриглазного давления в течение

длительного времени после операции, при этом не травмирует внутреннюю биологическую поверхность, и способствует снятию воспаления и болевого синдрома. Степень модификации биополимеров и условия формирования гидрогеля позволяют регулировать его механическую прочность и скорость выделения митомицина С. Испытания в НИИ Глазных болезней (г. Уфа) показали высокую эффективность (компенсация 62.5%) использования гидрогеля даже при терминальной глаукоме.

Разработан способ получения биоразлагаемого гидрогелевого материала на основе хитозана и цитрусового пектина и химически сшитого гидрогеля на основе натриевой соли *N*-сукцинилхитозана и диальдегида пектина, включающих цитостатик – цисплатин. Показано влияние содержания лекарственного соединения на транспорт лекарственного соединения из полимерной матрицы.

На основе пектина и арабиногалактана получены гидрогели, сшитые ионами кальция [631]. Показано, что, варьируя концентрацию и соотношение полисахаридов, сшивающего агента и природу дисперсионной среды, можно регулировать количество сшивок и частоту полимерной сетки в гидрогеле и влиять на степень его набухаемости, что позволяет создавать материалы с прогнозируемой и регулируемой скоростью высвобождения лекарственных средств. Получены гидрогели хитозана, сшитые 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислотой [632]. Частотные зависимости модуля накопления и модуля потерь обработаны обобщенной вязкоупругой моделью Максвелла, что позволило рассчитать модуль сдвига и параметры молекулярного строения гидрогелей. Полученные гидрогели характеризуются ионной природой сшивок и значениями модуля сдвига от 134 до 966, которые можно регулировать с помощью концентрации кросс-линкера. При этом частота сшивок изменяется в пределах от 0.05 до 0.39 моль/м<sup>3</sup>, а размер ячеек изменяется в пределах от 20 до 38 нм. Полученные гидрогели перспективны в качестве платформ для создания тканеподобных мягких материалов с контролируемым упругим откликом и инъекционных форм гидрогелевых препаратов.

Одним из видов гидрогелевых форм для поверхностного применения являются лекарственные пленки. Как аппликационные системы полимерные пленки обеспечивают целенаправленную доставку и повышенную концентрацию

лекарственного вещества в месте аппликации, создавая условия для максимального терапевтического действия при минимальных побочных эффектах. Разработана глазная лекарственная пленка на основе системы пектин-поливиниловый спирт, дигидрокверцетин и моксифлоксацин [633], которая может применяться в профилактике инфекционных воспалительных осложнений в офтальмохирургии. Имобилизация моксифлоксацина в пленках приводит к выраженному пролонгированию (в 1.5–2 раза) действия лекарственного соединения и в значительной степени повышает проникновение препарата в ткани и жидкости глаз, обеспечивая необходимую терапевтическую концентрацию. Введение флавоноида расширяет спектр лечебного действия пленки за счет выраженных антиоксидантных, иммуномодулирующих свойств.

Наличие приборных баз института в рамках Центра коллективного пользования научным оборудованием «Химия» Уфимского Института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН позволяет идентифицировать, определить структуры и состав целевых и промежуточных продуктов органического синтеза, а также исследовать микроструктуры полимеров и сополимеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в области органической и медицинской химии в УФИХ УФИЦ РАН разрабатываются синтезы биологически активных соединений и их аналогов на основе доступных исходных объектов. Например, получены: новое инъекционное лекарственное средство на основе алкалоида лаппаконитина для лечения сердечной аритмии; ингибиторы основной протеазы Mpro SARS-CoV-2 на основе глицерризиновой кислоты, которые перспективны в качестве новых противовирусных препаратов для лечения коронавирусных инфекций. Разработана новая технология утилизации буровых отходов и очистки нефтезагрязненных почв, основанная на процессах капсулирования, сорбции и биоремедиации нефтяных углеводородов. В Институте проводятся многолетние исследования в области сельского хозяйства: разработаны простагландиновые препараты для животноводства; созданы разнообразные феромонные препараты для пчеловодства и борьбы с насекомыми-вредителями.

Исследования в области физической химии и химии полимеров направлены на разработку и улучшение качества социально-значимых материалов для техники и медицины, в том числе с использованием аппарата квантовой химии, молекулярно-динамических методов и искусственного интеллекта. В Институте разрабатываются новые высокоэффективные литий-серные и литий-ионные аккумуляторы перспективные в качестве электрохимических накопителей энергии для самых разнообразных областей современной техники. Проводятся фундаментальные исследования возбужденных состояний ионов, комплексов *f*- и *d*-элементов, молекул, полимеров и энергонасыщенных интермедиатов в люминесцентных процессах, фотохимических и термических реакциях, в том числе протекающих с участием ароматических нитрозооксидов. Изучены закономерности сорбции, экстракции и комплексообразования благородных, редкоземельных и цветных металлов с *N*-, *O*-, *S*-содержащими лигандами. В области химии полимеров проводятся исследования по синтезу полимеров линейной и нелинейной топологии, созданию эффективных каталитических систем для целенаправленного синтеза полимеров с заданными свойствами, разрабатываются полимерные системы для биомедицинских технологий и термостойкие полимеры на основе полиарилеифталидов.

*Авторы выражают огромную благодарность всем сотрудникам УфИХ УФИЦ РАН за предоставленные материалы и помощь в подготовке этого обзора.*

### Литература

1. Barnes E.C., Kumar R., Davis R.A. The Use of Isolated Natural Products as Scaffolds for the Generation of Chemically Diverse Screening Libraries for Drug Discovery // *Nat. Prod. Rep.* 2016. V. 33. № 3. P. 372–381.
2. Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019 // *J. Nat. Prod.* 2020. V. 83. № 3. P. 770–803.
3. Ekiert H.M., Szopa A. Biological Activities of Natural Products II // *Molecules.* 2022. V. 27. № 5. P. 1519.
4. Ding Y., Xue X. Medicinal Chemistry Strategies for the Modification of Bioactive Natural Products // *Molecules.* 2024. V. 29. № 3. Article Number 689.
5. Tsyrlina E.M., Sagdullaev S.S., Yunusov M.S. Synthetic Transformations of Lappaconitine // *Chem. Nat. Compd.* 2024. V. 60. № 2. P. 197–210.
6. Gabbasov T.M., Tsyrlina E.M., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Oxidation of Diterpene Alkaloids by the Urea–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Complex // *Chem. Nat. Compd.* 2016. V. 52. № 2. P. 280–284.
7. Tsyrlina E.M., Gabbasov T.M., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Isoxazolidine Derivatives of Lappaconitine and Talatisamine // *Chem. Nat. Compd.* 2018. V. 54. № 3. P. 515–519.
8. Gabbasov T.M., Tsyrlina E.M., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Reaction of a Lappaconitine Nitrone with Allylamines // *Chem. Nat. Compd.* 2018. V. 54. № 6. P. 1205–1207.
9. Gabbasov T.M., Tsyrlina E.M., Yunusov M.S. Unexpected Products of the Reaction of Lappaconitine-Based Nitrone with *N,N*-Diethylallylamine // *Dokl. Chem.* 2020. V. 495. № 1. P. 175–177.
10. Tsyrlina E.M., Gabbasov T.M., Spirikhin L.V. Reaction of a Lappaconitine Nitrone with Acrylamides and *N*-Vinylpyrrolidone // *Chem. Nat. Compd.* 2020. V. 56. № 1. P. 185–187.
11. Tsyrlina E.M., Gabbasov T.M., Yunusov M.S. Sulfolane Derivatives of Lappaconitine and Talatisamine // *Chem. Nat. Compd.* 2024. V. 60. № 2. P. 371–374.
12. Tsyrlina E.M., Gabbasov T.M., Lobov A.N., Yunusov M.S. Synthetic Transformations of the Isoxazolidine Ring of Lappaconitine Derivatives // *Chem. Nat. Compd.* 2022. V. 58. № 4. P. 784–787.
13. Tsyrlina E.M., Gabbasov T.M., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. New C-19-Substituted Lappaconitine Derivatives // *Chem. Nat. Compd.* 2021. V. 57. № 6. P. 1066–1073.
14. Tsyrlina E.M., Gabbasov T.M., Lobov A.N., Yunusov M.S. New C-19 Lappaconitine Derivatives // *Chem. Nat. Compd.* 2022. V. 58. № 6. P. 1108–1113.
15. Gabbasov T.M., Tsyrlina E.M., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Amides of *N*-Deacetylappaconitine and Amino Acids // *Chem. Nat. Compd.* 2018. V. 54. № 5. P. 951–955.
16. Tsyrlina E.M., Gabbasov T.M., Lobov A.N., Yunusov M.S. Carbamide Derivatives of Lappaconitine // *Chem. Nat. Compd.* 2023. V. 59. № 4. P. 730–737.
17. Tsyrlina E.M., Gabbasov T.M., Lobov A.N., Yunusov M.S. Adamantyl-Containing Derivatives of Lappaconitine // *Chem. Nat. Compd.* 2025 V. 61. № 1. P. 119–126.
18. Gabbasov T.M., Tsyrlina E.M., Komissarova N.G., Yunusov M.S. Esterification of Lappaconine by Aromatic Acids // *Chem. Nat. Compd.* 2021. V. 57. № 3. P. 512–515.
19. Gabbasov T.M., Tsyrlina E.M., Yunusov M.S. Synthesis of New Lappaconine Derivatives via Diazonium Salts of *N*-Deacetylappaconitine // *Chem. Nat. Compd.* 2021. V. 57. № 3. P. 594–596.
20. Sayakhov R.R., Gabbasov T.M., Tsyrlina E.M., Yunusov M.S. Pinacol Rearrangement of Lappaconine // *Chem. Nat. Compd.* 2023. V. 59. № 6. P. 1212–1214.

21. Пат. 2664668. Рос. Федерация. № 2017108673, заявл. 15.03.2017; опубл. 21.08.2018. Бюл. № 24. 19 с.
22. Цорин И.Б., Зинченко В.П., Теплов И.Ю., Косенков А.М., Муринов Ю.И., Юнусов М.С., Крыжановский С.А. Изучение электрофизиологических механизмов действия соединения ЛМГ-124 // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 2. Р. 4–11.
23. Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Никифорова Т.Д., Муринов Ю.И., Юнусов М.С., Крыжановский С.А. Сравнительное изучение антиаритмической активности лаппаконитина гидробромида и соединения ЛМГ-124 на модели аконитиновой аритмии // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 2. Р. 12–15.
24. Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Гусев В.П., Муринов Ю.И., Юнусов М.С., Крыжановский С.А. Изучение противofiбрилляторной активности соединения ЛМГ-124 и лаппаконитина гидробромида на модели реперфузионных аритмий у крыс // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 2. Р. 16–18.
25. Tsorin I.B., Teplov I.Y., Zinchenko V.P., Vititnova M.B., Tsyrlina E.M., Yunusov M.S., Kryzhanovskii S.A. Analysis of Electrophysiological Mechanisms of *N*-Deacetylappaconitine Monochlorhydrate, the Main Metabolite of Lappaconitine Hydrobromide // Bull. Exp. Biol. Med. 2022. V. 173. № 2. Р. 219–223.
26. Vafina G.F., Borisevich S.S., Uzbekov A.R., Poptsov A.I., Spirikhin L.V., Khursan S.L. Experimental and Theoretical Justification for the Regiospecific Cycloaddition of Levopimaric Acid to 2-Acetyl- or 2-(Methoxycarbonyl)-1,4-Benzoquinone // Chem. Nat. Compd. 2015. V. 51. № 6. Р. 1120–1125.
27. Vafina G.F., Poptsov A.I., Spirikhin L.V., Galin F.Z. Synthesis of New Methoxyquinopimaric Acid Scaffold Derivatives // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. № 1. Р. 88–91.
28. Vafina G.F., Uzbekov A.R., Spirikhin L.V., Galin F.Z., Yunusov M.S. Synthesis of Sulfur-Containing Quinopimaric Acid Scaffold Derivatives // Chem. Nat. Compd. 2015. V. 51. № 1. Р. 91–96.
29. Vafina G.F., Uzbekov A.R., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Zarudii F.S., Galin F.Z. Antihypoxic Activity of Several Scaffold Derivatives of Quinopimaric Acid // Chem. Nat. Compd. 2016. V. 52. № 1. Р. 82–85.
30. Vafina G.F., Uzbekov A.R., Poptsov A.I., Galin F.Z. New Synthetic Method for 16-Sulfanyl-15-Oxabirdcages with a Diterpene Fragment // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. № 1. Р. 98–101.
31. Vafina G.F., Lobov A.N. Oxidation of Cage Derivatives of Quinopimaric Acid // Russ. J. Org. Chem. 2024. V. 60. № 3. Р. 423–429.
32. Vafina G.F., Uzbekov A.R., Zarubaev V.V., Karpinskaya L.A., Shtro A.A., Yunusov M.S. Search for Antiviral Agents among Quinopimaric Acid Scaffold Derivatives // Chem. Nat. Compd. 2015. V. 51. № 1. Р. 103–107.
33. Vafina G.F., Uzbekov A.R., Sapozhnikova T.A., Khisamutdinova R.Y., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Zarudii F.S. Hepatoprotective and Chole-retic Properties of Levopimaric Acid Derivatives // Pharm. Chem. J. 2017. V. 51. № 5. Р. 348–350.
34. García-Gracia J.D., Segura-Ceniceros E.P., Zaynullin R.A., Kunakova R.V., Vafina G.F., Tsyrysheva I.P., Vargas-Segura A.I., Ilyina A. Three (–)-Cytisine Derivatives and 1-Hydroxyquinopimaric Acid as Acetylcholinesterase Inhibitors // Toxicol. Reports. 2019. V. 6. Р. 862–868.
35. Vafina G.F., Khanova M.D., Meshcheryakova S.A., Bulgakov A.K. Search for Antimicrobial Compounds Among Maleopimaric-Acid Derivatives // Chem. Nat. Compd. 2019. V. 55. № 5. Р. 868–870.
36. Vafina G.F., Khanova M.D. Synthesis of Cyclopropylmethyl Esters of Maleopimaric Acid and Diketocage Derivatives of Quinopimaric Acid by a Catalytic Reaction of the Corresponding Allyl Esters with Diazomethane // Russ. J. Org. Chem. 2020. V. 56. № 2. Р. 346–349.
37. Vafina G.F., Mukhamed'yanova A.A. Synthesis of the Conjugate of Maleopimaric Acid and Metronidazole // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. № 6. Р. 1180–1181.
38. Vafina G.F., Poptsov A.I. Synthesis of New Maleopimaric Acid Derivatives Containing Thiazole Fragments // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58. № 1. Р. 54–59.
39. Vafina G.F., Spirikhin L.V. Synthesis of Maleopimaric Acid Derivatives with Triazole and Antipyrine Fragments // Chem. Nat. Compd. 2022. V. 58. № 5. Р. 978–980.
40. Vafina G.F., Akchurina O.V., Lobov A.N. Synthesis and Spectral Characteristics of Quinoline Derivatives of Maleopimaric Acid // Russ. J. Gen. Chem. 2023. V. 93. № 9. Р. 2217–2223.
41. Vafina G.F., Mukhamed'yanova A.A., Khanova M.D., Spirikhin L.V. Synthesis of 4,5-Dihydroisoxazole Derivatives of Maleopimaric Acid by 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction Between its Allyl Derivatives and Aromatic Nitrile Oxides // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. V. 54. № 8. Р. 796–803.
42. Vafina G.F., Khanova M.D., Lobov A.N. Synthesis of New Substituted Ureides and Thioureides Based on Maleopimaric Acid // Chem. Nat. Compd. 2022. V. 58. № 6. Р. 1055–1061.
43. Vafina G.F., Khanova M.D., Esaulkova Y.L., Sinigubova E.O., Slita A.V., Zarubaev V.V. Search for Compounds with Antiviral Activity Among Maleopimaric Acid Derivatives // Chem. Nat. Compd. 2021. V. 57. № 2. Р. 323–326.
44. Vafina G.F., Poptsov A.I. 2-Allyl- and 2-Benzylmaleopimarimide Acyl Isothiocyanates: Synthesis of Triazoles // Russ. J. Gen. Chem. 2024. V. 94. № 3. Р. 508–513.

45. Vafina G.F., Poptsov A.I. Acyl Isothiocyanates of 2-Allyl- and 2-Benzylmaleopimarimide: Synthesis of 1,3,4-Thiadiazoles // *Russ. J. Gen. Chem.* 2024. V. 94. № 3. P. 514–521.
46. Baltina L.A., Komissarova N.G. Chapter 10 – Transformations of Pentacyclic Triterpenoids as a Route to the Future Medicines // *Studies in Natural Product Chemistry*. Ed. Atta-ur- Rahman. Elsevier. 2023. V. 76. P. 331–407.
47. Ren Y., Kinghorn A.D. Natural Product Triterpenoids and Their Semi-Synthetic Derivatives with Potential Anticancer Activity // *Planta Med.* 2019. V. 85. № 11/12. P. 802–814.
48. Xiao S., Tian Zh., Wang Y., Si L., Zhang L., Zhou D. Recent Progress in the Antiviral Activity and Mechanism Study of Pentacyclic Triterpenoids and their Derivatives // *Med. Res. Rev.* 2018. V. 38. № 3. P. 951–976.
49. Rehman M.U., Farooq A., Ali R., Bashir S., Bashir N., Majeed S., Taifa S., Ahmad S.B., Arafah A., Sameer A.S., Khan R., Qamar W., Rasool S., Ahmad A. Preclinical Evidence for the Pharmacological Actions of Glycyrrhizic Acid: A Comprehensive Review // *Curr. Drug Metab.* 2020. V. 21. № 6. P. 436–465.
50. Ni Q., Gao Y., Yang X., Zhang Q., Guo B., Han J., Chen S. Analysis of the Network Pharmacology and the Structure-Activity Relationship of Glycyrrhizic Acid and Glycyrrhetinic Acid // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13. P. 1001018.
51. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.А. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск: Гео, 2007. 311 с.
52. Chen L., Gong J., Yong X., Li Y., Wang S. A Review of Typical Biological Activities of Glycyrrhetinic Acid and its Derivatives // *RSC Adv.* 2024. V. 14. № 10. P. 6557–6597.
53. Sun Z.-G., Zhao T.-T., Lu N., Yang Y.-A., Zhu H.-L. Research Progress of Glycyrrhizic Acid on Antiviral Activity // *Mini-Reviews Med. Chem.* 2019. V. 19. № 10. P. 826–832.
54. Baltina L., Kondratenko R. Glycyrrhizic Acid Derivatives as New Antiviral and Immune Modulating Agents // *Curr. Bioact. Compd.* 2021. V. 17. № 1. P. 41–58.
55. Luo P., Liu D., Li J. Pharmacological Perspective: Glycyrrhizin May Be an Efficacious Therapeutic Agent for COVID-19 // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. V. 55. № 6. Article number 105995.
56. Andersen P.I., Ianevski A., Lysvand H., Vitkauskienė A., Oksenysh V., Bjørås M., Telling K., Lutsar I., Dumpis U., Irie Y., Tenson T., Kantele A., Kainov D.E. Discovery and Development of Safe-in-Man Broad-Spectrum Antiviral Agents // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. V. 93. P. 268–276.
57. Baltina L.A., Tasi Y.T., Huang S.H., Lai H.C., Baltina L.A., jr., Petrova S.F., Yunusov M.S., Lin C.W. Glycyrrhizic acid derivatives as Dengue virus inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. V. 29. № 20. Article number 126645.
58. Fayrushina A.I., Baltina L.A., jr., Baltina L.A., Konovalova N.I., Petrova P.A., Erokin M.Y. Synthesis and Antiviral Activity of Novel Glycyrrhizic Acid Conjugates with D-Amino Acid Esters // *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2017. V. 43. № 4. P. 456–462.
59. Lin Y.F., Lai H.C., Lin C.S., Hung P.Y., Kan J.Y., Chiu S.W., Lu C.H., Petrova S.F., Baltina L., Lin C.W. Discovery of Potent Dengue Virus NS2B-NS3 Protease Inhibitors Among Glycyrrhizic Acid Conjugates with Amino Acids and Dipeptides Esters // *Virus-es.* 2024. V. 16. № 12. Article number 1926.
60. Baltina L.A., jr., Fayrushina A.I., Baltina L.A. New Method of Preparation of Carboxy-Protected Amino Acid Conjugates of Glycyrrhizic Acid // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. V. 86. № 4. P. 826–829.
61. Baltina L.A., jr., Fayrushina A.I., Baltina L.A. Synthesis of Amino Acid Conjugates of Glycyrrhizic Acid Using N-Hydroxyphthalimide and N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. V. 85. № 12. P. 2735–2738.
62. Baltina L.A., Kondratenko R.M., Baltina L.A., jr., Plyasunova O.A. Synthesis of Glycyrrhizic Acid Conjugates with S-Benzyl-L-Cysteine and Their Antiviral Activity // *Pharm. Chem. J.* 2021. V. 55. № 3. P. 224–227.
63. Baltina L.A., jr., Fayrushina A.I., Baltina L.A., Erokin M.Y., Konovalova N.I., Petrova P.A., Erokin E.M. Synthesis and Antiviral Activity of Glycyrrhizic-Acid Conjugates with Aromatic Amino Acids // *Chem. Nat. Compd.* 2017. V. 53. № 6. P. 1096–1100.
64. Hour M.J., Chen Y., Lin C.S., Baltina L.A., Kan J.Y., Tsai Y.T., Kiu Y.T., Lai H.C., Baltina L.A., jr., Petrova S.F., Lin C.W. Glycyrrhizic Acid Derivatives Bearing Amino Acid Residues in the Carbohydrate Part as Dengue Virus E Protein Inhibitors: Synthesis and Antiviral Activity // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 18. Article number 10309.
65. Baltina L.A., Hour M.J., Liu Y.C., Chang Y.S., Huang S.H., Lai H.C., Kondratenko R.M., Petrova S.F., Yunusov M.S., Lin C.W. Antiviral Activity of Glycyrrhizic Acid Conjugates with Amino Acid Esters against Zika Virus // *Virus Res.* 2021. V. 294. Article number 198290.
66. Le U.N.P., Chang Y.J., Lu C.H., Chen Y., Su W.C., Chao S.T., Baltina L.A., jr., Petrova S.F., Li S.R., Hung M.C., Lai M.M.C., Baltina L.A., Lin C.W. Glycyrrhizic Acid Conjugates with Amino Acid Methyl Esters Target the Main Protease, Exhibiting Antiviral Activity against Wild-Type and Nirmatrelvir-Resistant SARS-Cov-2 Variants // *Antiviral Res.* 2024. V. 227. Article number 105920.
67. Baltina L.A., Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Khisamutdinova R.Y., Baltina L.A., jr., Petrova S.F., Saifullina D.R., Kondratenko R.M. Hypoglycemic Activity of Glycyrrhizic Acid and Some of its Derivatives in the Alloxan Diabetes



Model in Rats // Pharm. Chem. J. 2021. V. 55. № 4. P. 340–344.

68. Stolyarova O.V., Baltina L.A., Kondratenko R.M., Fedorova V.A., Orshanskaya Y.A., Zarubaev V.V., Baltina L.A. New amino-acid conjugates of glycyrrhizic acid // Chem. Nat. Compd. Springer Science and Business Media, LLC, 2014. V. 50. № 2. P. 317–320.

69. Baltina L.A., Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Kondratenko R.M., Zarudii F.A. Synthesis and Anti-Inflammatory and Antiulcer Activity of a Glycyrrhizic Acid Conjugate with L-Phenylalanine Methyl Ester // Pharm. Chem. J. 2020. V. 54. № 3. P. 225–228.

70. Baltina L.A., Baltina L.A., jr., Petrova S.F., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Sapozhnikova T.A. Synthesis of Glycyrrhizic Acid Conjugates with Amino-Acid Methyl Esters and their Ability to Stimulate Antibody Genesis in Mice // Pharm. Chem. J. 2022. V. 56. № 7. P. 894–898.

71. Baltina L.A., Baltina L.A., jr., Kondratenko R.M., Petrova S.F. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-Ethylcarbodiimide in the Synthesis of Glycyrrhizic Acid Amino-Acid Conjugates // Chem. Nat. Compd. 2020. V. 56. № 3. P. 569–571.

72. Wilder-Smith A., Ooi E.E., Vasudevan S.G., Gubler D.J. Update on Dengue: Epidemiology, Virus Evolution, Antiviral Drugs, and Vaccine Development // Curr. Infect. Dis. Rep. 2010. V. 12. № 3. P. 157–164.

73. Musso D., Ko A.I., Baud D. Zika Virus Infection – After the Pandemic // N. Engl. J. Med. 2019. V. 381. № 15. P. 1444–1457.

74. Abdullah A.A., Lee Y.K., Chin S.P., Lim S.K., Lee V.S., Othman R., Othman S., Rahman N.A., Yusof R., Heh C.H. Discovery of Dengue Virus Inhibitors // Curr. Med. Chem. 2018. V. 27. № 30. P. 4945–5036.

75. Пат. 2818911. Рос. Федерация. № 2020133241, заявл. 08.10.2020; опубл. 08.04.2022. Бюл. № 10. 37 с.

76. Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – Recent Trends // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020. V. 24. № 4. P. 2006–2011.

77. Hung H.C., Ke Y.Y., Huang S.Y., Huang P.N., Kung Y.A., Chang T.Y., Yen K.J., Peng T.T., Chang S.E., Huang C.T., Tsai Y.R., Wu S.H., Lee S.J., Lin J.H., Liu B.S., Sung W.C., Shih S.R., Chen C.T., Hsu J.T. Discovery of M Protease Inhibitors Encoded by SARS-CoV-2 // Antimicrob. Agents Chemother. 2020. V. 64. № 9. Article number e00872.

78. Пат. 2568849. Рос. Федерация. № 2014150130/04, заявл. 10.12.2014; опубл. 20.01.2016. Бюл. № 32. 11 с.

79. Baltina L.A., Zarubaev V.V., Baltina L.A., jr., Orshanskaya I.A., Fairushina A.I., Kiselev O.I., Yunusov M.S. Glycyrrhizic Acid Derivatives as Influenza A/H1N1 Virus Inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015. V. 25. № 8. P. 1742–1746.

80. Baltina L.A., jr., Stolyarova O.V., Kondratenko R.M., Gabbasov T.M., Baltina L.A., Plyasunova O.A., Il'ina T.V. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Olean-9(11),12(13)-Dien-30-Oic Acid  $\beta$ -(2-O- $\beta$ -D-Glucuronopyranosyl- $\beta$ -D-Glucuronopyranoside) // Pharm. Chem. J. 2014. V. 48. № 7. P. 439–443.

81. Liu Y., Sheng R., Fan J., Guo R. A Review on Structure-Activity Relationships of Glycyrrhetic Acid Derivatives with Diverse Bioactivities // Mini-Reviews Med. Chem. 2022. V. 22. № 15. P. 2024–2066.

82. Baltina L.A., Kondratenko R.M., Bulgakov A.K. Synthesis and Anti-Microbial Activity of Benzylidenhydrazides of Glycyrrhetic Acid // Russ. J. Bioorganic Chem. 2020. V. 46. № 2. P. 246–251.

83. Baltina L.A., jr., Khudobko M.V., Mikhailova L.R., Baltina L.A., Fedorova V.A., Orshanskaya Y.A., Zarubaev V.V., Kiselev O.I. Synthesis and Antiviral Activity of Amino-Acid Conjugates of Glycyrrhetic Acid // Chem. Nat. Compd. 2014. V. 50. № 3. P. 473–477.

84. Baltina L.A., Lai H.C., Liu Y.C., Huang S.H., Hour M.J., Baltina L.A., jr., Nugumanov T.R., Borisevich S.S., Khalilov L.M., Petrova S.F., Khursan S.L., Lin C.W. Glycyrrhetic Acid Derivatives as Zika Virus Inhibitors: Synthesis and Antiviral Activity in vitro // Bioorg. Med. Chem. 2021. V. 41. Article number 116204.

85. Karimova E.R., Makara N.S., Sapozhnikova T.A., Baltina L.A. Synthesis and Antiulcer Activity of Aromatic and Heterocyclic Amides of 3-O-Acetylglycyrrhetic Acid // Pharm. Chem. J. 2024. V. 57. № 11. P. 1717–1725.

86. Baltina L.A., Shayakhmetova D.M., Baltina L.A., jr., Nugumanov T.R. Synthesis of a 1,2,3-Thiadiazole of Butyl Glycyrrhetinate // Chem. Nat. Compd. 2019. V. 55. № 4. P. 692–695.

87. Baltina L.A., Sapozhnikova T.A., Khisamutdinova R.Y., Mikhailova L.R., Kondratenko R.M. Antiulcer Activity of 3-Hydroxyimino Derivatives of Minor Triterpenoids of Licorice Root // Pharm. Chem. J. 2022. V. 56. № 2. P. 163–166.

88. Baltina L.A., Baltina L.A., jr., Nugumanov T.R., Karimova E.R. Synthesis of 2-Arylidene-3-Oxo-Derivatives of Glycyrrhetic Acid // Chem. Nat. Compd. 2022. V. 58. № 4. P. 669–673.

89. Baltina L.A., Budaev A.S., Mikhailova L.R., Baltina L.A., jr., Spirikhin L.V., Makara N.S., Zarudii F.S. New Stereoisomeric Glycyrrhetic Acid Derivatives and their Hypoglycemic Activity // Chem. Nat. Compd. 2014. V. 50. № 6. P. 1042–1046.

90. Budaev A.S., Mikhailova L.R., Spirikhin L.V., Makara N.S., Zarudii F.S., Baltina L.A. Synthesis and Hypoglycemic Activity of 11-Deoxoglycyrrhetic Acid Derivatives // Chem. Nat. Compd. 2016. V. 52. № 3. P. 441–444.

91. Baltina L.A., Nugumanov T.R., Nugumanova A.E., Budaev A.S. Synthesis of Stereoisomeric 2,3-Dihydroxy-11-Oxoolean-12-En-30-Oic Acids // Chem. Nat. Compd. 2019. V. 55. № 4. P. 768–769.

92. Baltina L.A., Nugumanov T.R., Makara N.S., Sapozhnikova T.A. Synthesis and Hypoglycemic Activity of 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-18 $\beta$ H-Olean-12-EN-30-OIC Acid // *Chem. Nat. Compd.* 2020. V. 56. № 2. P. 376–378.
93. Mikhailova L.R., Budaev A.S., Spirikhin L.V., Baltina L.A. Oxidation of Licorice-Root Triterpene-Acid Derivatives by m-Chloroperbenzoic Acid // *Chem. Nat. Compd.* 2019. V. 55. № 1. P. 88–91.
94. Budaev A.S., Mikhailova L.R., Spirikhin L.V., Baltina L.A. Synthesis and NMR Spectra of New C-Modified Glycyrrhetic Acid Derivatives // *Chem. Nat. Compd.* 2014. V. 50. № 2. P. 302–304.
95. Budaev A.S., Mikhailova L.R., Spirikhin L.V., Baltina L.A. Ozonolysis of Methyl 3 $\beta$ -Hydroxyolean-9(11),12(13)-Dien-30-Oate // *Chem. Nat. Compd.* 2016. V. 52. № 3. P. 448–451.
96. Karimova E.R., Baltina L.A., Nugumanov T.R., Medvedeva N.I., Spirikhin L.V., Kukovinets O.S. Synthesis of New A-Seco-Derivatives of Methyl Glycyrrhetinate // *Chem. Nat. Compd.* 2024. V. 60. № 4. P. 657–661.
97. Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Sayakhov R.R., Ishmuratov G.Y. Performic Acid–Sulfuric Acid System as a Key Reagent for the Synthesis of Allobetulone A-Seco-Derivatives // *Russ. J. Gen. Chem.* 2024. V. 94. № 9. P. 2277–2281.
98. Tolstikov G.A., Kim H.-O., Gorayev M.I. Synthesis of triterpenoid indols // *Zh. Obshch. Khim.* 1967. T. 37. P. 1960–1960.
99. Kim H.-O., Tolstikov G.A., Zhutov I.P., Nasonova A.M. Triterpenoids. XX. Synthesis of triterpenoid indols // *Zh. Org. Khim.* 1969. T. 5. P. 1987–1991.
100. Baltina L., Karimova E., Nugumanov T., Petrova S., Gabdrakhmanova S., Khisamutdinova R. Synthesis, Modification and Biological Activity of 2,3-Indoles of Glycyrrhetic Acid // *Nat. Prod. Res.* 2024. V. 39. № 11. P. 3991–3996.
101. Kazakova O.B., Khusnutdinova E.F., Suponitskii K.Y. Molecular Structure of Methyl 1-Isopropenyl-5a, 5b, 8, 8, 14a-pentamethyl-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 14, 14a, 14b, 15, 16, 16a, 16b-icosahydrocyclopenta [7, 8] phenanthro [2, 1-b] carbazole-3a-carboxylate // *J. Struct. Chem.* 2011. V. 52. № 5. P. 1030–1032.
102. Kazakova O.B., Smirnova I.E., Khusnutdinova E.F., Zhukova O.S., Fetisova L.V., Apryshko G.N., Medvedeva N.I., Iamansarov E.I., Baikova I.P., Nguen T.T., Thu H.D.T. Synthesis and Cytotoxicity of Allobetulin Derivatives // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2014. V. 40. P. 558–567.
103. Khusnutdinova E.F., Smirnova I.E., Giniyatullina G.V., Medvedeva N.I., Yamansarov E.Y., Kazakov D.V., Kazakova O.B., Linh P.T., Viet D.Q., Huong D.T. Inhibition of alpha-glucosidase by synthetic derivatives of lupane, oleanane, ursane and dammarane triterpenoids // *Nat. Prod. Commun.* 2016. V. 11. № 1. P. 33–35.
104. Khusnutdinova E.F., Smirnova I.E., Kazakova O.B., Petrova A.V., Ha N.T., Viet D.Q. Synthesis and Evaluation of 2,3-Indolotriterpenoids as New  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors // *Med. Chem. Res.* 2017. V. 26. № 11. P. 2737–2742.
105. Zakirova L., Baikova I., Lobov A., Gatilov Y., Polovyanenko D., Kazakova O. A Regiospecific Fischer Indole Reaction with 3-Oxo-24-Nor-Allobetulin // *J. Heterocycl. Chem.* 2024. V. 61. № 10. P. 1597–1601.
106. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Bashirova G.M., Kazakova O.B. N-Propargylation of Indolotriterpenoids and Their Application in Mannich Reaction // *Molbank.* 2019. V. 2019. № 2. Article ID M1065.
107. Petrova A., Tretyakova E., Khusnutdinova E., Kazakova O., Slita A., Zarubaev V., Ma X., Jin H., Xu H., Xiao S. Antiviral Opportunities of Mannich Bases Derived from triterpenic N-Propargylated Indoles // *Chem. Biol. Drug Des.* 2024. V. 103. № 1. Article ID e14370.
108. Khusnutdinova E.F., Galimova Z.I., Petrova A.V., Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Slita A.V., Fedij S.V., Zarubaev V.V., Xiao S., Ma X., Zhou D., Rybalova T.V., Polovyanenko D.N., Kazakova O.B. Synthesis and Antiviral Activity of 21 $\beta$ -Acetyl-20 $\beta$ ,28-Epoxy-18 $\alpha$ ,19 $\beta$ H-Ursane Derivatives Against Influenza H1N1 and SARS-Cov-2 Spike Pseudovirus // *Chem. Nat. Compd.* 2024. V. 60. № 2. P. 275–282.
109. Khusnutdinova E.F., Kazakova O.B., Lobov A.N., Kukovinets O.S., Suponitsky K.Y., Meyers C.B., Prichard M.N. Synthesis of A-Ring Quinolones, Nine-Membered Oxolactams and Spiroindoles by Oxidative Transformations of 2,3-Indolotriterpenoids // *Org. Biomol. Chem.* 2019. V. 17. № 3. P. 585–597.
110. Kazakova O.B., Khusnutdinova E.F., Lobov A.N., Zvereva T.I., Legostaeva Y.V., Tolstikov G.A., Khrustalev V.N. Unusual Ozonolysis Pattern for 28-Oxo-2,3-Indoloallobetulin // *Russ. Chem. Bull.* 2011. V. 60. № 8. P. 1781–1783.
111. Smirnova I.E., Khusnutdinova E.F., Lobov A.N., Kazakova O.B. Synthesis of New A-Conjugated Quinolone and Spiroindole Dammaranes by the Ozonolysis of 2,3-Indolodipterocarpol // *Nat. Prod. Commun.* 2018. V. 13. № 5. P. 581–584.
112. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Kukovinets O.S., Kazakova O.B. Synthesis and Cytotoxicity of 28-N-Propargylaminoalkylated 2,3-Indolotriterpenic Acids // *Nat. Prod. Commun.* 2018. V. 13. № 6. P. 665–668.
113. Petrova A.V., Babkov D.A., Khusnutdinova E.F., Baikova I.P., Kazakova O.B., Sokolova E.V., Spasov A.A.  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors Based on Oleanolic Acid for the Treatment of Immunometabolic Disorders // *Appl. Sci.* 2023. V. 13. № 16. Article number 9269.
114. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Lobov A.N., Kukovinets O.S., Baev D.S., Kazakova O.B. Synthesis of C17-[5-Methyl-1,3]-Oxazoles by N-Propargylation of Triterpenic Acids and Evaluation of their Cytotoxic Activity // *Nat. Prod. Res.* 2021. V. 35. № 21. P. 3850–3858.
115. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Kazakova O.B. Antiviral Potency of Lupane and Oleanane Al-

kynyl-Derivatives against Human Cytomegalovirus and Papillomavirus // J. Antibiot. 2024. V. 77. № 1. P. 50–56.

116. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Thu H.N.T., Tu A.L.T., Thanh T.N., Thi C.B., Babkov D.A., Kazakova O.B. Structural Modifications of 2,3-Indolobetulonic Acid: Design and Synthesis of Highly Potent  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors // Bioorg. Chem. 2019. V. 88. Article number 102957.

117. Kazakova O., Rubanik L., Smirnova I., Poleschuk N., Petrova A., Kapustsina Y., Baikova I., Tret'yakova E., Khusnutdinova E. Synthesis and in vitro Activity of Oleanolic Acid Derivatives against *Chlamydia Trachomatis* and *Staphylococcus Aureus* // Med. Chem. Res. 2021. V. 30. № 7. P. 1408–1418.

118. Khusnutdinova E., Petrova A., Zileeva Z., Kuzmina U., Zainullina L., Vakhitova Y., Babkov D., Kazakova O. Novel A-Ring Chalcone Derivatives of Oleanolic and Ursolic Amides with Anti-Proliferative Effect Mediated through ROS-Triggered Apoptosis // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 18. Article number 9796.

119. Smirnova I., Petrova A., Giniyatullina G., Smirnova A., Volobueva A., Pavlyukova J., Zaru-baev V., Loc T.V., Tran Thi Phoung T., Hau V.T.B., Thuy N.T.T., Khine M.M., Kazakova O. Synthesis, Anti-Influenza H1N1 and Anti-Dengue Activity of A-Ring Modified Oleanonic Acid Polyamine Derivatives // Molecules. 2022. V. 27. № 23. Article number 8499.

120. Petrova A.V., Nguyen H.T.T., Zueva I.V., Petrov K.A., Lobov A.N., Kazakova O.B. Conjugation of Triterpenic Acids with 3-Aminoquinclidine Moiety: An Approach to Acetylcholinesterase Mixed or Uncompetitive Type Inhibitors // Molecules. 2025. V. 30. № 1. Article number 95.

121. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Apryshko G.N., Kukovinets O.S., Kazakova O.B. Synthesis and Cytotoxicity of Indole Derivatives of Betulin, Erythrodiol, and Uvaol // Russ. J. Bioorganic Chem. 2018. V. 44. № 3. P. 322–329.

122. Petrova A.V., Zueva I.V., Petrov K.A. Synthesis and Cholinesterase Inhibitory Potency of 2,3-Indolo-oleanolic Acid and Some Related Derivatives // Molbank. 2023. V. 2023. № 4. Article ID M1739.

123. Petrova A.V., Belyaevskaya S.V., Zaru-baev V.V. Synthesis and Inhibition of Influenza H1N1 Virus by Indolo-Glycyrrhetic Acid Cyanoesters // Molbank. 2022. V. 2022. № 4. Article ID M1475.

124. Komissarova N.G., Orlov A.V., Shitikova O.V. Synthesis of *O*-Vinyl Ethers of Pentacyclic Triterpene Alcohols and Lupane-Type Oximes // Chem. Nat. Compd. 2020. V. 56. № 3. P. 481–486.

125. Пат. 2565773. Рос. Федерация. № 2014142234/04, заявл. 20.10.2014; опубл. 20.10.2015. Бюл. № 29. 8 с.

126. Komissarova N.G., Dubovitskii S.N., Orlov A.V., Shitikova O.V., Abdullin M.F., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Synthesis of Sulfobetaines Based on Be-

tulinic Acid and its Esters // Chem. Nat. Compd. 2015. V. 51. № 4. P. 746–751.

127. Комиссарова Н.Г., Орлов А.В., Шитикова О.В., Юнусов М.С. Синтез пиррольных, формил- и нитронсодержащих пиррольных производных лупановых тритерпеноидов // Вестник Башкирского университета. 2022. Т. 27. № 3. С. 633–637.

128. Komissarova N.G., Orlov A.V., Suponitskii K.Y., Yunusov M.Y. Molecular and Crystal Structures of Pyrrolo[3,2-b]lup-20(29)-ene-28-Carbonitrile // J. Struct. Chem. 2023. V. 64. № 12. P. 2386–2390.

129. Komissarova N.G., Orlov A.V., Spirikhin L.V. Synthesis of a Triterpene Analog of  $\alpha$ -Phenyl-*N*-tert-Butylnitron // Chem. Nat. Compd. 2024. V. 60. № 6. P. 1197–1199.

130. Komissarova N.G., Orlov A.V., Malikova K.A., Nugumanov T.R., Yunusov M.S. Nitrones Based on Pentacyclic Triterpenoids // Chem. Nat. Compd. 2022. V. 58. № 6. P. 1069–1074.

131. Комиссарова Н.Г., Орлов А.В., Спирихин Л.В. Синтез нитронов на основе тритерпеновых C<sup>3</sup>-гидроксиламинов лупанового ряда // Журн. общ. химии. 2024. Т. 94. № 7. С. 805–814.

132. Komissarova N.G., Dubovitskii S.N., Shitikova O.V., Vyrypaev E.M., Spirikhin L.V., Eroпкина E.M., Lobova T.G., Eroпкин M.Y., Yunusov M.S. Synthesis of Conjugates of Lupane-Type Pentacyclic Triterpenoids with 2-Aminoethane- and *N*-Methyl-2-Aminoethanesulfonic Acids. Assessment of *in vitro* Toxicity // Chem. Nat. Compd. 2017. V. 53. № 5. P. 907–914.

133. Пат. 2588138. Рос. Федерация. № 2015116550/04, заявл. 29.04.2015; опубл. 27.06.2016. Бюл. № 18. 13 с.

134. Dubovitsky S.N., Komissarova N.G., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Khasanova D.V., Zainullina L.F., Abdullin M.F., Vakhitova Y.V., Yunusov M.S. Synthesis and Proliferative Activity of a New Derivative of the Lupan Pentacyclic Triterpenoids, viz., the Sulfobetaine Based on Betulin with a 4-(Dimethylammonio)butane-1-sulfonate Moiety // Russ. Chem. Bull. 2015. V. 64. № 6. P. 1335–1340.

135. Komissarova N.G., Dubovitskii S.N., Orlov A.V., Shitikova O.V., Vakhitov V.A., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Yunusov M.S. Imidazolium-Sulfobetaine Based on Betulin with Proliferative Activity for HEK293 and *T*-Lymphocyte Cells // Chem. Nat. Compd. 2019. V. 55. № 3. P. 485–489.

136. Komissarova N.G., Orlov A.V., Spirikhin L.V. Synthesis of New Amidoethanesulfonamides of Betulonic Acid // Chem. Nat. Compd. 2023. V. 59. № 2. P. 313–317.

137. Комиссарова Н.Г., Орлов А.В., Спирихин Л.В. Синтез производных бетулоновой и бетулиновой кислот с сульфонамидным фрагментом, связанным с тритерпеноидом амидоалкановым спейсером // Журн. общ. химии. 2024. Т. 94. № 6. С. 722–733.

138. Komissarova N.G., Dubovitskii S.N., Shitikova O.V., Orlov A.V. Synthesis of 2-Aminoethanesulfonamides of Betulinic and Betulonic Acids // *Chem. Nat. Compd.* 2021. V. 57. № 4. P. 712–716.
139. Miftakhov M.S., Valeev F.A., Gaisina I.N. Levoglucosenone: The Properties, Reactions, and Use in Fine Organic Synthesis // *Russ. Chem. Rev.* 1994. V. 63. № 10. P. 869–882.
140. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Safarov M.G., Valeev F.A. Synthesis of  $\alpha$ -Bromoisolevoglucosenone and its Cyclopenta Annulation // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. V. 50. № 9. P. 1317–1322.
141. Халилова Ю.А., Карамышева Л.Ш., Галимова Ю.С., Салихов Ш.М., Файзуллина Л.Х. Синтез *N*-алкиламещенных азиридинов и оксазолидина на основе производных левоглюкозенона // *Журн. общ. химии.* 2024. Т. 94. № 3. С. 358–363.
142. Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Valeev F.A. Synthesis of Purpurosamine TBDMS Ether from Cyrene<sup>TM</sup> // *Russ. J. Org. Chem.* 2021. V. 57. № 10. P. 1628–1631.
143. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Valeev F.A., Pavlov V.N., Samorodov A.V. Preparation of an Adduct of Levoglucosenone and Resorcinol and its *in vitro* Antiplatelet and Anticoagulant Activity // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021. V. 57. № 9. P. 966–969.
144. Faizullina L.Kh., Karamysheva L.Sh., Khalilova Yu.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Reactions of Phenol and its Derivatives with Levoglucosenone // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2023. V. 59. № 4–5. P. 254–259.
145. Faizullina L.Kh., Karamisheva L.Sh., Yakupova L.R., Migranov A.R., Saifullin R.L., Valeev F.A. Synthesis and Evolution of Antioxidant, Anticoagulation, and Antiaggregation Activities of Levoglucosenone Adducts Containing Methyl-Substituted Phenyl Fragments // *Pharm. Chem. J.* 2024. V. 58. № 6. P. 924–928.
146. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Isakova M.M., Safarov M.G., Galin F.Z., Valeev F.A. Intramolecular Cationic Cyclization of Acetoxy Derivatives of the Levoglucosenone-Cyclopentadiene Endo-Adduct // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. V. 51. № 4. P. 576–581.
147. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Safarov M.G., Valeev F.A. Transformation of the Cyclohexene Fragment in the Diels-Alder Adducts of Levoglucosenone with 1,3-Dienes into Cyclopentane // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. V. 51. № 10. P. 1457–1463.
148. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Galin F.Z., Safarov M.G., Valeev F.A. Oxidation with CrO<sub>3</sub>·2Py of Levoglucosenone and 1,3-Dienes Diels-Alder Adducts // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. V. 52. № 5. P. 711–720.
149. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Contraction of the Cyclohexene Ring in the Diels-Alder Adduct of levoglucosenone with Piperylene // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. V. 52. № 10. P. 1468–1474.
150. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Galin F.Z., Valeev F.A. Photochemical Rearrangement of 5,6-Epoxy Derivatives of the Diels-Alder Adduct of Levoglucosenone and Piperylene // *Mendelev Commun.* 2017. V. 27. № 3. P. 237–239.
151. Faizullina L.Kh., Tagirov A.R., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Reaction of the Levoglucosenone Diels-Alder Adducts with Acetaldehyde under the McMurry Conditions // *Mendelev Commun.* 2022. V. 32. № 1. P. 100–102.
152. Faizullina L.Kh., Tagirov A.R., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Ene Reaction of Diels-Alder Adducts of Levoglucosenone and 1,3-Dienes with Acetaldehyde // *Mendelev Commun.* 2023. V. 33. № 1. P. 9–10.
153. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Yalalov M.G., Tagirov A.R., Salikhov Sh.M., Minnibaeva E.M., Valeev F.A. Diels-Alder Adduct of Levoglucosenone and Isoprene in the Syntheses of the Key Synthon for Loganin // *Mendelev Commun.* 2025. V. 35. № 1. P. 57–59.
154. Pershin A.A., Sharipov B.T., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Eleuthesides and their Analogs: X. Formation of Eleutheside Core with Methylcyclohex-12-ene A Ring // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. V. 51. № 11. P. 1536–1544.
155. Sharipov B.T., Pershin A.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Eleuthesides and their Analogs: XI. Final Stage of the Synthesis of Sarcodictyin A Analog with 14-Methylcyclohex-12-ene Ring A // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. V. 52. № 5. P. 721–726.
156. Sharipov B.T., Pershin A.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Eleuthesides and their Analogs: XII. Alternative Intramolecular Ketalization with the Formation of Eunicellane Tricyclic Structure // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. V. 52. № 7. P. 978–982.
157. Sharipov B.T., Pershin A.A., Valeev F.A. Synthesis of Sarcodictyin A Analogue Containing 14-Methyl Group and C(12)=C(13) Bond in Ring A from Levoglucosenone // *Mendelev Commun.* 2017. V. 27. № 2. P. 119–121.
158. Khalilova Yu.A., Tagirov A.R., Doronina O.Y., Spirikhin L. V., Salikhov S.M., Valeev F.A. 1,2- and 1,4-addition reactions of cycloalkanones with levoglucosenone // *Russ. J. Org. Chem.* Springer, 2014. V. 50, № 1. P. 110–116.
159. Khalilova Yu.A., Faizullina L.Kh., Valeev F.A. Addition of Enolates and Silyl Enol Ethers of Cycloalkanones to Levoglucosenone in the Presence of Lewis Acids // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. № 8. P. 1088–1092.
160. Khalilova Yu.A., Spirikhin L.V., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Eleuthesides and their Analogs: V. Medium- and Large-ring Lactones Based on Levoglucosenone // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. V. 50. № 1. P. 117–127.
161. Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Ovchinnikov M.Yu., Salikhov Sh.M., Khursan S.L., Valeev F.A.

Reversible Intramolecular Dieckmann-type Condensation of 2-(2-Hydroxymethyl-5,5,6-trimethoxytetrahydropyran-3-ylcarbonyl)-cyclopentanone: an Alternative Access to Medium-Sized Lactones // *Mendelev Comm.* 2019. V. 29. № 1. P. 64–66.

162. Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Khalilova Yu.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Aldol-type Transformations of Levoglucosenone-Derived Medium-Sized Keto Lactones // *Mendelev Comm.* 2018. V. 28. № 5. P. 482–484.

163. Tagirov A.R., Biktagirov I.M., Galimova Yu.S., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Opening of the 1,6-Anhydro Bridge with Selective Reduction of the Acetal Moiety in Levoglucosenone and its Derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. V. 51. № 4. P. 569–575.

164. Galimova Yu.S., Tagirov A.R., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Differentiation of Keto Groups in the Michael Adducts of Levoglucosenone with Cyclohexanone // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. V. 53. № 3. P. 374–380.

165. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Reverse Ketal-Acetal Rearrangement of Levoglucosenone and Cyclohexanone Michael Adducts and the Possibilities of its Use in the Synthesis of Native Topology Lactones // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. V. 55. № 7. P. 612–618.

166. Faizullina L.Kh., Tagirov A.R., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Synthesis of Nonano-9-lactone Fused to a  $\delta$ -Lactone Ring // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. № 12. P. 1832–1839.

167. Faizullina L.Kh., Tagirov A.R., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Synthesis of Nonano-9-lactones Fused to a Pyran Ring Containing a Dichloromethylene Substituent // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. V. 56. № 11. P. 2036–2038.

168. Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Valeev F.A. Baeyer–Villiger Oxidation of Diastereomeric Michael Adducts of Levoglucosenone into Dilactones // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. V. 56. № 2. P. 197–201.

169. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Stereocontrolled Synthesis of (9S)-Ketodecanolide on the Basis of Michael Adducts Obtained from Levoglucosenone and Cyclohexanone // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. V. 54. № 6. P. 598–603.

170. Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Intramolecular Transformations of Derivatives of the Michael Adduct of levoglucosenone and 2-(Ethoxycarbonyl)cyclododecanone. 2. Ethylene Ketal and its Bromination – Dehydrobromination Products // *Russ. Chem. Bull.* 2023. V. 72. № 10. P. 2418–2424.

171. Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Intramolecular Transformations of Derivatives of the Michael Adduct of Levoglucosenone and 2-(Ethoxycarbonyl)cyclododecanone. 1. Regioselective Cleavage of the C <sup>$\alpha$</sup> –C(O) Bonds // *Russ. Chem. Bull.* 2023. V. 72. № 10. P. 2411–2417.

172. Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Michael Adducts of Levoglucosenone with  $\alpha$ -Ethoxycarbonyl- and  $\alpha$ -Nitrocyclododecanones: Transformation into Chiral Macrolides // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2020. V. 56. № 11. P. 1434–1439.

173. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Valeev F.A. Intramolecular Aldol Condensation of Michael Adducts of Levoglucosenone and Cyclododecanone // *Mendelev Comm.* 2021. V. 31. № 4. P. 493–494.

174. Khalilova Yu.A., Faizullina L.Kh. Recent Applications of Cyrene as a Chiral Synthone // *Org. Biomol. Chem.* 2025. V. 23. № 23. P. 5457–5482.

175. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Karamysheva L.Sh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. The Synthetic Potential of  $\alpha,\alpha$ -Diallylcyclohexene // *Mendelev Comm.* 2022. V. 32. № 4. P. 546–548.

176. Khalilova Yu.A., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Reactions of Cyrene with Formaldehyde // *Mendelev Comm.* 2023. V. 33. № 5. P. 648–649.

177. Khalilova Yu.A., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Synthesis of Functional Allyl- $\alpha$ -tetrahydropyrones from Cyrene // *Mendelev Comm.* 2024. V. 34. № 4. P. 521–522.

178. Sharipov B.T., Davydova A.N., Faizullina L.Kh., Valeev F.A. Preparation of the Diastereomerically Pure 2S-Hydroxy Derivative of Dihydrolevoglucosenone (Cyrene) // *Mendelev Comm.* 2019. V. 29. № 2. P. 200–202.

179. Loza V.V., Valiullina Z.R., Miftakhov M.S. Adducts of Dichloroketene with 1,3-Cyclopentadienes in the Synthesis of Bioactive Cyclopentanoids // *Russ. Chem. Bull.* 2021. V. 70. № 1. P. 1–31.

180. Loza V.V., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. Cross-Conjugated Cyclopentenone Prostaglandins. Recent Advances // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 54. № 11. P. 1585–1629.

181. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Bushmarinov I.S., Miftakhov M.S. A Simple and Efficient Synthesis of Enantiomeric (3aR, 4R, 6aSR)-4-Hydroxy-3, 3a, 4, 6a-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-ones // *Tetrahedron.* 2012. V. 68. № 29. P. 5754–5758.

182. Gimazetdinov A.M., Vostrikov N.S., Miftakhov M.S. Simple Synthetic Protocol for the Preparation of Enantiomeric 3-Oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-2-ones // *Tetrahedron: Asymmetry.* 2008. V. 19. № 9. P. 1094–1099.

183. Gimazetdinov A.M., Loza V.V., Al'mukhametov A.Z., Miftakhov M.S. Synthesis of (–)-(3a R, 4 R, 5 S, 6a S)-4-[(acetoxymethyl)-1-oxohexahydro-1 H-cyclopenta [c] furan-5-yl] Acetate // *Russ. J. Org. Chem. Springer*, 2016. V. 52. P. 523–525.

184. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. Some Aspects of Intramolecular Carbocyclization of Methyl (2E)-3-[(1S,2R,5R)-2-({tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-5-(trimethylsilyl)cyclopent-3-en-1-yl]prop-2-enoate and its Derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. V. 53. № 6. P. 836–845.

185. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. Fluoride Anion-Induced Intramolecular Cyclopropanation of Allylsilanes // *Tetrahedron Lett.* 2017. V. 58. № 33. P. 3242–3245.
186. Schoepp D.D., Johnson B.G., Wright R.A., Salhoff C.R., Mayne N.G., Wu S., Cockerham S.L., Burnett J.P., Belegaje R., Bleakman D. LY354740 is a Potent and Highly Selective Group II Metabotropic Glutamate Receptor Agonist in Cells Expressing Human Glutamate Receptors // *Neuropharmacology.* 1997. V. 36. № 1. P. 1–11.
187. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Loza V.V., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. Enantiopure Vicinally Trisubstituted all-*cis*-bis(hydroxymethyl)-cyclopentenols and their Derivatives // *Mendelev Commun.* 2018. V. 28. № 5. P. 546–547.
188. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Miftakhov M.S. Synthetic Approaches to 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J<sub>2</sub>. A New Key Building Block Based on (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-Trimethylsilyl)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-one // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. P. 831–836.
189. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Miftakhov M.S. Development of a New Approach for the Synthesis of (+)-15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J<sub>2</sub> Methyl Ester Based on the [2+ 2]-Cycloadduct of 5-Trimethylsilylcyclopentadiene and Dichloroketene // *New J. Chem.* 2022. V. 46. № 14. P. 6708–6714.
190. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Zagitov V.V., Miftakhov M.S. Formal Synthesis of J-type Prostaglandins Based on Enantiopure Polyfunctional Cyclopentenol Derivative // *Mendelev Commun.* 2021. V. 31. № 2. P. 239–241.
191. Vostrikov N.S., Spirikhin L.V., Lobov A.N., Gimazetdinov A.M., Zileeva Z.R., Vakhitova Y.V., Macaev Z.R., Pivnitsky K.K., Miftakhov M.S. Simple Antitumor Model Compounds for Cross-Conjugated Cyclopentenone Prostaglandins // *Mendelev Commun.* 2019. V. 29. № 4. P. 372–374.
192. Al'mukhametov A.Z., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. A Convenient Synthesis of Enantiopure (4*aS*,7*aR*)-1,4,4*a*,7*a*-Tetrahydrocyclopenta[*c*]pyran-3,7-dione // *Mendelev Commun.* 2020. V. 30. № 1. P. 10–11.
193. Al'mukhametov A.Z., Aralbaeva G.V., Gimazetdinov A.M. Synthesis and Cytotoxic Properties of Cross-Conjugated Prostanoids with an *exo*-Methylidenecyclopentenone Fragment // *Russ. J. Org. Chem.* 2022. V. 58. № 11. P. 1589–1599.
194. Makaev Z.R., Vostrikov N.S., Gimazetdinov A.M., Selezneva N.K., Miftakhov M.S. Synthesis of (±)-5-Methylidene-4-oxocyclopent-2-en-1-ylacetic Acid Ethanolamide // *Russ. Chem. Bull.* 2023. V. 72. № 10. P. 2425–2429.
195. Gimazetdinov A.M., Makaev Z.R., Miftakhov M.S. Synthesis of (*S*)-*N*-Ethyl-2-(5-methylidene-4-oxocyclopent-2-en-1-yl)acetamide – A Model *exo*-Methylidenecyclopentenone Bioisoster of Prostanoids // *Russ. J. Org. Chem.* 2024. V. 60. № 2. P. 231–236.
196. Gimazetdinov A.M., Zagitov V.V., Macaev Z.R., Vostrikov N.S., Miftakhov M.S. Some Aspects of the Synthesis and Modification of Cross-conjugated Cyclopentenone Prostaglandins // *Russ. Chem. Bull.* 2023. V. 72. № 10. P. 2281–2296.
197. Valiullina Z.R., Akhmetyanova V.A., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. Tandem Transformations of Cyclopentene  $\alpha,\alpha$ -Dichlorocarboxamides into Epoxy Lactones Induced by a  $\gamma$ -Hydroxyl Group; a Short Synthesis of the Corey Epoxy Lactone and Its Enantiomer // *Tetrahedron Lett.* 2015. V. 56. № 49. P. 6904–6907.
198. Востриков Н.С., Ахметвалеев Р.Р., Толстиков Г.А., Мифтахов М.С., Валеев Ф.А. 7 $\alpha$ -Формилокси-8 $\beta$ -формоксиметилен-цис-2-оксабицикло[3.3.0]октан-3-он в качестве полезного синтона при синтезе простагландинов // *Журн. орган. химии.* 1984. Т. 20. №. С. 221.
199. Vostrikov N.S., Lobko I.F., Valiullina Z.R., Miftakhov M.S. Synthesis of Racemic Entecavir // *Mendelev Commun.* 2017. V. 27. № 1. P. 12–13.
200. Valiullina Z.R., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. Synthesis of (±)-Entecavir // *Russ. J. Org. Chem.* 2024. V. 60. № 3. P. 410–414.
201. Valiullina Z.R., Akhmet'yanova V.A., Vostrikov N.S., Miftakhov M.S. A Short Synthesis of the Carbocyclic Core of Entecavir from Corey Lactone // *Mendelev Commun.* 2016. V. 26. № 1. P. 9–10.
202. Akhmet'yanova V.A., Ivanova N.A., Valiullina Z.R., Miftakhov M.S. Vicinally Substituted Cyclopentenones and Cyclopentenones from (±)-7,7-Dichlorobicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. V. 51. № 3. P. 319–324.
203. Selezneva N.K., Galeeva A.M., Khalilov L.M., Valiullina Z.R., Miftakhov M.S. Base-Determinant Chemodivergent Transformations of Chiral 2,3-Dibromopropanamide Derivative // *Mendelev Commun.* 2020. V. 30. № 3. P. 313–314.
204. Valiullina Z.R., Selezneva N.K., Khursan S.L., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. Functionalized  $\beta$ -Lactams Based on (*E*)-1-(Furan-2-yl)-*N*-[(4-methoxyphenyl)methyl]methanimine and Its Imine–Imine Rearrangement Initiated by Potassium Hydride // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. V. 52. № 7. P. 950–955.
205. Selezneva N.K., Valiullina Z.R., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Biglova R.Z., Miftakhov M.S. Novel Azetidiones for Carbapenems and Fragmentation in the Allylamine Precursor Analogue // *Mendelev Commun.* 2018. V. 28. № 2. P. 131–132.
206. Selezneva N.K., Galeeva A.M., Valiullina Z.R., Miftakhov M.S. Synthesis of (3*S*,4*S*)-4-Acetyl-3-(1*R*)-1-hydroxyethyl-1-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one // *Russ. J. Org. Chem.* 2022. V. 58. № 11. P. 1676–1679.
207. Valiullina Z.R., Khasanova L.S., Selezneva N.K., Spirikhin L.V., Belokon' Y.N., Miftakhov M.S. (2*R*,3*R*)-3-[[1*R*]-1-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy]ethyl]-4-oxoazetidin-2-yl Acetate in Zinc- and Samarium-Promoted Substitution Reactions with Methyl 2-Bromopropanoate and Methyl (2-Bromomethyl)prop-2-enoate. Unusual Cleavage of the N<sup>1</sup>–C<sup>4</sup> Bond in Azetidin-

2-one Derivative with Migration of Methoxycarbonyl Group in Synthetic Approaches to Carbapenems and Their Analogs // Russ. J. Org. Chem. 2018. V. 54. № 7. P. 1023–1030.

208. Valiullina Z.R., Lobov A.N., Selezneva N.K., Miftakhov M.S. Pyrrolidine Synthons for  $\beta$ -Lactams // Russ. J. Org. Chem. 2016. V. 52. № 3. P. 349–354.

209. Valiullina Z., Galeeva A., Lobov A., Khalilov L., Miftakhov M. Synthesis and Structure Determination of Diastereomeric Carbapenems in the Ad<sub>N</sub>E-reaction of ( $\pm$ )-4,4-Dimethyl-3-mercaptopdihydrofuran-2(3*H*)-one with Chiral Carbapenem Enol Phosphate // Arkivoc. 2021. Part VIII. P. 38–49.

210. Valiullina Z.R., Galeeva A.M., Gimalova F.A., Selezneva N.K., Khasanova L.S., Mavzyutov A.R., Miftakhov M.S. Synthesis and *in vitro* Antibacterial Activity of New C-3-Modified Carbapenems // Russ. J. Bioorganic Chem. 2019. V. 45. № 4. P. 398–404.

211. Straus D.S., Glass C.K. Cyclopentenone Prostaglandins: New Insights on Biological Activities and Cellular Targets // Med. Res. Rev. 2001. V. 21. № 3. P. 185–210.

212. Brunoldi E.M., Zanoni G., Vidari G., Sasi S., Freeman M.L., Milne G.L., Morrow J.D. Cyclopentenone Prostaglandin, 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ<sub>2</sub>, is Metabolized by HepG2 Cells *via* Conjugation with Glutathione // Chem. Res. Toxicol. 2007. V. 20. № 10. P. 1528–1535.

213. Uchida K., Shibata T. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J<sub>2</sub>: an Electrophilic Trigger of Cellular Responses // Chem. Res. Toxicol. 2008. V. 21. № 1. P. 138–144.

214. Suzuki M., Mori M., Niwa T., Hirata R., Furuta K., Ishikawa T., Noyori R. Chemical Implications for Antitumor and Antiviral Prostaglandins: Reaction of  $\Delta^7$ -Prostaglandin A<sub>1</sub> and Prostaglandin A<sub>1</sub> Methyl Esters with Thiols // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. № 10. P. 2376–2385.

215. Ladin D.A., Soliman E., Escobedo R., Fitzgerald T.L., Yang L.V., Burns C., Van Dross R. Synthesis and Evaluation of the Novel Prostanoid, 15-Deoxy,  $\Delta^{12,14}$ -Prostanoid J<sub>2</sub>, as a Selective Antitumor Therapeutic // Mol. Cancer Ther. 2017. V. 16. № 5. P. 838–849.

216. Мифтахов М.С., Адлер М.Э., Комиссарова Н.Г., Толстиков Г.А. Простаноиды. XXXII. Синтез (+)-простагландина F2 $\alpha$  // Журн. орган. химии. 1990. Т. 26. С. 1476–1481.

217. Makaev Z.R., Vostrikov N.S., Selezneva N.K., Miftakhov M.S. A Facile Synthesis of ( $\pm$ )-15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J<sub>2</sub> Methyl Ester // Mendeleev Commun. 2023. V. 33. № 4. P. 479–480.

218. Vostrikov N.S., Zagitov V.V., Lobov A.N., Ishmetova D.V., Vakhitova Y.V., Miftakhov M.S. Chemical F/J-Interconversion in the Prostaglandin Family: From Cloprostenol to Its  $\Delta^{12}$ -J<sub>2</sub> and 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -J<sub>2</sub> Derivatives // ChemistrySelect. 2021. V. 6. № 40. P. 11022–11028.

219. Zagitov V.V., Khursan S.L., Vostrikov N.S., Lobov A.N., Petrova S.F., Miftakhov M.S. Features of Pd-catalyzed Reactions of Allylic Acetates Elimination in Racemic Cloprostenol Methyl Ester Triacetate and 15-Acetate of Methyl Ester 11-Deoxyprostaglandin E<sub>1</sub> // Tetrahedron. 2024. V. 166. Article number 134215.

220. Zagitov V.V., Vostrikov N.S., Miftakhov M.S. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-Catalyzed Elimination of Acetic Acid from ( $\pm$ )-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -Triacetoxycloprostenol 4-Methoxybenzyl Ester // Russ. J. Org. Chem. 2024. V. 60. № 10. P. 1892–1896.

221. Zagitov V.V., Vostrikov N.S., Sapozhnikova T.A., Miftakhov M.S. Transformation of Cloprostenol into E-Type Derivatives and a Comparative Study of Their Uterotonic Activity // Pharm. Chem. J. 2023. V. 57. № 1. P. 46–50.

222. Fujimura K., Sasabuchi Y. The Role of Fluorine Atoms in a Fluorinated Prostaglandin Agonist // ChemMedChem. 2010. V. 5. № 8. P. 1254–1257.

223. Vostrikov N.S., Zagitov V.V., Ivanov S.P., Lobov A.N., Gabdrakhmanova S.F., Miftakhov M.S. Fluorine Containing Analogues of Cloprostenol // J. Fluor. Chem. 2020. V. 235. Article number 109552.

224. Ivanova N.A., Shainurova A.M., Miftakhov M.S. Prostanoids. Part LXIX. Synthesis of ( $\pm$ )-11,15-Dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E<sub>1</sub> Ethyl Ester // Pharm. Chem. J. 1998. V. 32. № 6. P. 325–326.

225. Т.А. Сапожникова, Зарудий Ф.С., Габдрахманова С.Ф., Хисамутдинова Р.Ю., Макара Н.С., Иванова Н.А., Мифтахов М.С., Баталова М.О. Простагландины и мифепристон в стимуляции медикаментозного аборта // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 8. С 35–44.

226. Collins P.W., Djuric S.W. Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs // Chem. Rev. 1993. V. 93. № 4. P. 1533–1564.

227. Monteiro S., Paraskevopoulos J., Imramovsky A. Synthesis of 13,14-Dehydro-prostaglandins Synthetic Analogues: A Review // Chem. Select. 2019. V. 4. № 38. P. 11247–11255.

228. Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. Novel 13,14-Dehydro Analogs of Prostaglandins of the 11-Deoxy Series // Russ. J. Org. Chem. 2020. V. 56. № 8. P. 1347–1352.

229. Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. Synthesis of Ethyl Ethers 13,14-Dehydro-16-aryloxy-11-deoxyprostaglandin E<sub>1</sub> // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58. № 5. P. 691–696.

230. Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. Synthesis of 13,14-Dehydro-15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl-17-phenoxyprostaglandin B<sub>1</sub> Ethyl Ester // Russ. J. Org. Chem. 2020. V. 56. № 3. P. 540–543.

231. Akhmetvaleev R.R., Akbutina F.A., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. New Chlorinated Cyclopentenones Prepared from Hexachlorocyclopentadiene: Synthesis, Chemical Properties, and Application in the Syn-

- thesis // Russ. Chem. Bull. 2001. V. 50. № 9. P. 1489–1509.
232. Calloway N.O. The Friedel-Crafts Syntheses // Chem. Rev. 1935. V. 17. № 3. P. 327–392.
233. Egorov V.A., Gimalova F.A., Zileeva Z.R., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Miftakhov M.S. 2,3,5-Trichlorocyclopent-2-enone Derivatives in the Friedel-Crafts Reaction with Methoxybenzenes and the Anticancer Activity of the Products // Mendeleev Commun. 2019. V. 29. № 2. P. 174–175.
234. Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Lobov A.N., Ishmetova D.V., Vakhitov V.A., Miftakhov M.S. Cytotoxicity of Novel Cross-Conjugated Arylated Cyclopentene-1,3-diones // Mendeleev Commun. 2022. V. 32. № 2. P. 183–185.
235. Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. Double Acylation Product in the SnCl<sub>4</sub>-promoted Reaction of 4,5-Dichlorocyclopent-4-en-1,3-dione with 1,3,5-Trimethoxybenzene // Russ. J. Org. Chem. 2023. V. 59. № 8. P. 1449–1452.
236. Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. New Differently Functionalized Cyclopentenones // Russ. J. Org. Chem. 2019. V. 55. № 12. P. 1869–1873.
237. Rosenkranz G., Mancera O., Gatica J., Djerrassi C. Steroids. IV.<sup>1a</sup>  $\alpha$ -Iodoketones. A Method for the Conversion of Allosteroids into  $\Delta^4$ -3-Ketosteroids<sup>1b</sup> // J. Am. Chem. Soc. 1950. V. 72. № 9. P. 4077–4080.
238. Akhmetvaleev R.R., Imaeva L.R., Belogayeva T.A., Miftakhov M.S. Chromium(II) Chloride as a Highly Selective C(5)-Dechlorinating Agent for Functionalized 2,3,5-Trichlorocyclopent-2-en-1-ones // Russ. Chem. Bull. 1997. V. 46. № 9. P. 1622–1623.
239. Egorov V.A., Khalilov L.M., Mescheryakova E.S., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. 2,4-Dichloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione Derivatives in the Reaction with CrCl<sub>2</sub> // Russ. Chem. Bull. 2021. V. 70. № 1. P. 128–131.
240. Miyaura N., Suzuki A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds // Chem. Rev. 1995. V. 95. № 7. P. 2457–2483.
241. Hussain M., Hung N.T., Khera R.A., Villinger A., Langer P. Site-selective Suzuki-Miyaura Reactions of 2,3-Dibromo-1*H*-inden-1-one // Tetrahedron Lett. 2011. V. 52. № 2. P. 184–187.
242. Iguchi K., Kaneta S., Mori K., Yamada Y., Honda A., Mori Y. Chlorovulones, New Halogenated Marine Prostanoids with an Antitumor Activity from the Stolonifer Clavularia Viridis Quoy and Gaimard // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 47. P. 5787–5790.
243. Baker B.J., Okuda R.K., Yu P.T.K., Scheuer P.J. Punaglandins: Halogenated Antitumor Eicosanoids from the Octocoral Telesto Riisei // J. Am. Chem. Soc. 1985. V. 107. № 10. P. 2976–2977.
244. Akbutina F.A., Torosyan S.A., Miftakhov M.S. Some Features of RuCl<sub>3</sub>-Catalyzed Periodate Oxidation of 3-*N*-Substituted 5-Alkenyl-2,5-dichloro-4,4-dimethoxycyclopent-2-en-1-ones // Russ. Chem. Bull. 1997. V. 46. № 9. P. 1569–1571.
245. Пат. 2145166. Рос. Федерация. № 97118123/04, заявл. 30.10.1997; опубл. 10.02.2000. Бюл. № 4. 6 с.
246. Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. Trichlorocyclopentenone Conjugates with Amino Acids. Isolation and Structure of Diastereomerically Pure *N*-[(4*R*)-4-Allyl-2,4-dichloro-5,5-dimethoxy-3-oxocyclopent-1-en-1-yl]-*L*-methionine Methyl Ester // Russ. J. Org. Chem. 2015. V. 51. № 12. P. 1721–1724.
247. Пат. 2599792. Рос. Федерация. № 2015116400/04, заявл. 30.04.2015; опубл. 20.10.2016. Бюл. № 29. 17 с.
248. Egorov V.A., Galeeva A.M., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. New Conjugates of Di- and Trichlorocyclopentenones with Amino Derivatives of Adamantane and Amino Acids // Russ. J. Org. Chem. 2018. V. 54. № 7. P. 1003–1007.
249. Khasanova L.S., Egorov V.A., Abdullin M.F., Gimalova F.A. New Cross-Conjugated Chlorocyclopentenone Derivatives Containing an Amino Acid Fragment at C<sup>3</sup> // Russ. J. Org. Chem. 2024. V. 60. № 6. P. 1036–1041.
250. Chertanova L.F., Akbutina F.A., Torosyan S.A., Khalilov L.M., Miftakhov M.S. Molecular and Crystal Structure of 5*Z*-Carboxymethylene-2-chloro-4,4-dimethoxy-3-*N,N*-dimethylaminocyclopent-2-en-1-one // Russ. Chem. Bull. 1997. V. 46. № 11. P. 1875–1877.
251. Ching K.-Ch., Kam Y.-W., Merits A., Ng L.F.P., Chai C.L.L. Trisubstituted Thieno[3,2-*b*]pyrrole 5-Carboxamides as Potent Inhibitors of Alphaviruses // J. Med. Chem. 2015. V. 58. № 23. P. 9196–9213.
252. Jones C., Boudinet D., Xia Y., Denti M., Das A., Facchetti A., Driver T.G. Synthesis and Properties of Semiconducting Bispyrrolothiophenes for Organic Field-Effect Transistors // Chem. Eur. J. 2014. V. 20. № 20. P. 5938–5945.
253. Torosyan S.A., Gimalova F.A., Zagitov V.V., Erastov A.S., Miftakhov M.S. Synthesis of *N*-Substituted Methyl 4*H*-Thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylates // Russ. J. Org. Chem. 2018. V. 54. № 6. P. 912–917.
254. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. New 4*H*-Thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. V. 54. № 8. P. 819–822.
255. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. New Carboxamides of the Thieno[3,2-*b*]pyrrole Series // Russ. J. Org. Chem. 2020. V. 56. № 10. P. 1850–1853.
256. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. 4*H*-Thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylate Conjugates with Taurine and Its Tetrabutylammonium Salt // Russ. J. Org. Chem. 2019. V. 55. № 12. P. 1902–1906.
257. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Egorov V.A., Miftakhov M.S. 4*H*-Thieno[3,2-



- b]pyrrole-5-carbohydrazides and Their Derivatives // Russ. J. Org. Chem. 2020. V. 56. № 9. P. 1545–1549.
258. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. Aromatic and Heteroaromatic 4-Benzyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carbohydrazides // Russ. J. Org. Chem. 2021. V. 57. № 1. P. 117–120.
259. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Vostrikov N.S., Gimalova F.A. Synthesis of 4-Benzylthieno[3,2-*b*]pyrrole Derivatives Containing 1,3,4-Oxadiazole and Azetidinone Fragments // Russ. J. Org. Chem. 2021. V. 57. № 9. P. 1455–1460.
260. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. Synthesis of New 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,3-Triazole Derivatives of Thieno[3,2-*b*]pyrrolecarboxylic Acid // Russ. J. Org. Chem. 2023. V. 59. № 2. P. 328–331.
261. Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides // J. Org. Chem. 2002. V. 67. № 9. P. 3057–3064.
262. Torosyan S.A., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Biglova R.Z., Miftakhov M.S. Self-Condensation of *N*-substituted (4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-yl)methanols into bis(Thienopyrrolyl)methanes // Mendeleev Commun. 2018. V. 28. № 2. P. 192–194.
263. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. New 4-Substituted 5-(1*H*-Pyrrol-2-ylmethyl)-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrroles and Their Reactions with *N*-Bromosuccinimide // Russ. J. Org. Chem. 2019. V. 55. № 12. P. 1907–1911.
264. Miftakhov M.S., Torosyan S.A., Gimalova F.A., Khursan S.L., Nuriakhmetova Z.F., Shchurik E.V., Kraevaya O.A., Shestakov A.F., Troshin P.A. New Polymers Based on Thieno[3,2-*b*]Pyrrole Derivatives and their Electrochemical Properties // Polym. Chem. 2023. V. 14. № 44. P. 4986–4993.
265. Feyen F., Cachoux F., Gertsch J., Wartmann M., Altmann K.-H. Epothilones as Lead Structures for the Synthesis-Based Discovery of New Chemotypes for Microtubule Stabilization // Acc. Chem. Res. 2008. V. 41. № 1. P. 21–31.
266. Xu B., Sun T., Zhang Q., Zhang P., Yuan Z., Jiang Z., Wang X., Cui S., Teng Y., Hu X.-C., Yang J., Pan H., Tong Z., Li H., Yao Q., Wang Y., Yin Y., Sun P., Zheng H., Cheng J., Lu J., Zhang B., Geng C., Liu J., Shen K., Yu S., Li H., Tang L., Qiu R. Efficacy of Utidelone Plus Capecitabine Versus Capecitabine for Heavily Pretreated, Anthracycline- and Taxane-Refractory Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Overall Survival in a Phase III Randomised Controlled Trial // Ann. Oncol. 2021. V. 32. № 2. P. 218–228.
267. Rugo H.S., Roche H., Thomas E., Chung H.C., Lerzo G.L., Vasyutin I., Patel A., Vahdat L. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials // Clin. Breast Cancer. 2018. V. 18. № 6. P. 489–497.
268. Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Miftakhov M.S. Synthesis of a Chiral Block for C-C Fragment of Epothilones // Russ. J. Org. Chem. 2017. V. 53. P. 1687–1690.
269. Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Loza V.V., Miftakhov M.S. Synthesis of an Acyclic Precursor to Epothilone D Analog. Aldol Condensation of (1*R*)-1-(1,3-Dithiolan-2-yl)-1-(methoxymethoxy)-2,2-dimethylpentan-3-one with C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup> and C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup> Aldehyde Segments // Russ. J. Org. Chem. 2018. V. 54. № 10. P. 1548–1552.
270. Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Biglova R.Z. Synthesis of the Acyclic Precursor of an Epothilone D Analogue // Mendeleev Commun. 2018. V. 28. № 6. P. 587–588.
271. Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Miftakhov M.S. Synthesis and Isomerization of the 2-Methyl Enal Fragment of Acyclic Precursors to 9,11-Diene Analogs of Epothilones // Russ. J. Org. Chem. 2020. V. 56. № 7. P. 1140–1145.
272. Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Loza V.V., Lobov A.N., Miftakhov M.S. Synthesis of a New 10,11-Didehydro Analog of Epothilone D // Russ. J. Org. Chem. 2021. V. 57. № 6. P. 889–904.
273. Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Denisova K.S., Yakovleva M.P., Gazetdinov R.R., Vyrypaev E.M., Tolstikov A.G. Synthesis from (–)- $\alpha$ -Pinene of an Optically Active Macrocyclic Diesterdihydrazide with 2,6-Pyridinedicarboxylic and Adipic Acid Moities // Chem. Nat. Compd. 2017. V. 53. № 1. P. 63–65.
274. Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Rubleva M.A., Ishmuratova N.M., Tolstikov A.G. [1+1]-Condensation of 12-Oxo-Derivatives of Ricinoleic Acid Esters with Hydrazine Hydrate on the Route to Macrocycles // Chem. Nat. Compd. 2017. V. 53. № 2. P. 231–233.
275. Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Denisova K.S., Sayakhov R.R., Vil'danova R.R., Vyrypaev E.M., Tolstikov A.G. One-Step Synthesis from Castor Oil of Enantiomeric Macrolides // Chem. Nat. Compd. 2017. V. 53. № 4. P. 620–622.
276. Yakovleva M.P., Denisova K.S., Mingaleeva G.R., Gazetdinov R.R., Ishmuratov G.Y. Synthesis of Optically Active Macrolides From *L*-Menthone Derivatives and Hydrazides of Adipic and 2,6-Pyridinedicarboxylic Acids // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. № 3. P. 496–498.
277. Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Denisova K.S., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Y. Synthesis of Optically Active Macrolides from *L*-menthol // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. № 5. P. 889–892.
278. Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Ishmuratov G.Y. Macrolactonization of 12*R*-Hydroxyoctadec-9*Z*-Enoic Acid // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. № 6. P. 1149–1151.
279. Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Denisova K.S., Nugumanov T.R., Tolstikov A.G., Ishmuratov G.Y. Synthesis of Macroheterocycles with Nitrogen-Containing and Ester Fragments from Undecylenic Acid // Macroheterocycles. 2018. V. 11. № 2. P. 193–196.

280. Mingaleeva G.R., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Y. Synthesis from Undecylenic Acid of Macroheterocycles with Diacylhydrazine and Ester Fragments // *Chem. Nat. Compd.* 2019. V. 55. № 5. P. 895–898.
281. Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Denisova K.S., Ishmuratov G.Y. Synthesis of Optically Active Macrolides Bearing Di- and Triethylene Glycol and Dicarboxylic Acid Hydrazide Moieties from (–)- $\alpha$ -Pinene // *Russ. Chem. Bull.* 2019. V. 68. № 7. P. 1445–1450.
282. Mingaleeva G.R., Yakovleva M.P., Salakhutdinov R.R., Tolstikov A.G., Ishmuratov G.Y. Undec-10-enoic Acid in the Synthesis of Macroheterocycles Containing Hydrazide and Ester Fragments // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. № 4. P. 514–517.
283. Yakovleva M.P., Denisova K.S., Mingaleeva G.R., Myasoedova Y.V., Garifullina L.R., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Y. Synthesis from  $\Delta^3$ -Carene of Optically Active Macrolides with Fragments of Di- and Triethyleneglycol and Hydrazides of Dicarboxylic Acids // *Chem. Nat. Compd.* 2020. V. 56. № 3. P. 487–491.
284. Vydrina V.A., Denisova K.S., Yakovleva M.P., Vyrypaev E.M., Tolstikov A.G., Ishmuratov G.Y. Synthesis of Macroheterocycles Containing Pyridine-2,6-dicarboxylic and Adipic Acid Ester and Hydrazide Fragments Starting from Tetrahydropyran // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. V. 56. № 12. P. 2236–2239.
285. Yakovleva M.P., Denisova K.S., Mingaleeva G.R., Vydrina V.A., Ishmuratov G.Y. Synthesis of optically pure macroheterocycles with 2,6-pyridinedicarboxylic and adipic acid fragments from  $\Delta^3$ -carene // *Macroheterocycles*. 2020. V. 13. № 1. P. 74–78.
286. Mingaleeva G.R., Yakovleva M.P., Denisova K.S., Ishmuratov G.Y. Synthesis of macrolides with malonic fragment and products of C-alkylation reaction from castor oil // *Macroheterocycles*. 2020. V. 13. № 1. P. 79–82.
287. Mingaleeva G.R., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Y. Undec-10-enal in the Synthesis of Undec-10-enyl Undec-10-enoate and *O*- and *N*-containing Macroheterocycles // *Russ. J. Org. Chem.* 2024. V. 60. № 2. P. 206–210.
288. Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Shutova M.A., Muslukhov R.R., Vyrypaev E.M., Ishmuratova N.M., Tolstikov A.G. Reactions of bicyclo[2.2.1]heptane-2-*endo*,3-*endo*-dicarbohydrazide and its 5-*endo*,6-*endo*- and 5-*endo*,6-*exo*-dihydroxy derivatives with 7-oxooctyl 7-oxooctanoate and *bis*(7-oxooctyl) hexanedioate // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. V. 51. № 6. P. 831–835.
289. Ishmuratov G.Y., Medvedeva N.I., Saitov K.M., Yakovleva M.P., Nazarov I.S., Tolstikov A.G. Efficient Synthesis of Optically Pure Mono- and Binuclear Macrocyclic Poly lactones from Castor Oil and Sebacic Acid // *Dokl. Chem.* 2023. V. 513. № 1. P. 315–320.
290. Ishmuratov G.Y., Tukhvatshin V.S., Yakovleva M.P., Vakulin I. V., Muslukhov R.R., Pasko P.A., Talipov R.F. Unexpected acidic transformation of allylic menthene sulfoxides into saturated sulfones // *Mendeleev Commun.* 2016. V. 26. № 1. P. 81–82.
291. Petukhova N.I., Zorin V.V., Sakaeva A.R., Mityagina A. V., Nurieva E.R., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Y. Enantioselective Bioreduction of 5-Hexen-2-one in Directional Synthesis of Insect Pheromones // *Russ. J. Appl. Chem.* 2022. V. 95. № 3. P. 442–450.
292. Myasoedova Y.V., Nazarov I.S., Ishmuratov G.Y. Transformations of Peroxide Products of Alkene Ozonolysis // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. № 1. P. 47–73.
293. Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Botsman L.P., Legostaeva Y.V., Nazarov I.S., Baidimirov D.V. Transformations of Peroxide Products of Oleic Acid Ozonolysis at Treatment with Hydroxylamine and Semicarbazide Hydrochlorides // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. V. 51. № 5. P. 610–614.
294. Legostaeva Y.V., Botsman L.P., Nazarov I.S., Yakovleva M.P., Garifullina L.R., Khalikov R.M., Ishmuratov G.Y. One-Pot Ozonolytic Synthesis of Acyclic  $\alpha,\omega$ -Bifunctional Compounds from Methyl 10-Undecenoate and 10-Undecen-1-ol // *Russ. J. Appl. Chem.* 2015. V. 88. № 6. P. 935–940.
295. Legostaeva Y.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Kravchenko A.A., Ishmuratov G.Y. Transformations of (–)- $\alpha$ -Pinene Peroxide Ozonolysis Products by Hydrazines of HCl and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> // *Chem. Nat. Compd.* 2016. V. 52. № 6. P. 1020–1022.
296. Legostaeva Y.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Ishmuratov G.Y. One-Pot Synthesis of Phenylhydrazones from Alkenes // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 54. № 1. P. 51–54.
297. Legostaeva Y.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Ishmuratov G.Y. One-Pot Ozonolytic Synthesis of Isoniazid Derivatives from (–)- $\alpha$ -Pinene and  $\Delta^3$ -Carene // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 54. № 1. P. 146–148.
298. Legostaeva Y.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Y. Hydroxylamine Reactions with Peroxide Products of Alkenes Ozonolysis // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 54. № 8. P. 1122–1126.
299. Myasoedova Y.V., Garifullina L.R., Nurieva E.R., Ishmuratov G.Y. Hydrazides of Organic Acids in the Transformations of the Peroxide Products of Non-1-ene Ozonolysis // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. № 11. P. 1712–1715.
300. Myasoedova Y.V., Garifullina L.R., Nurieva E.R., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Y. Transformations of Peroxide Products from Ozonolysis of (–)- $\alpha$ -Pinene and (+)-3-Carene by Capric and Benzoic Acid Hydrazides // *Chem. Nat. Compd.* 2020. V. 56. № 2. P. 259–263.
301. Myasoedova Y. V., Nurieva E.R., Garifullina L.R., Ishmuratov G.Y. Transformations of Peroxide Ozonolysis Products of (–)- $\alpha$ -Pinene and (+)-3-Carene by the Action of 4-Hydroxybenzohydrazide // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. V. 56. № 9. P. 1673–1676.
302. Myasoedova Y.V., Nurieva E.R., Garifullina L.R., Ishmuratov G.Y. Synthesis of Isonicotinic and

Salicylic Acids Derivatives from (–)- $\alpha$ -Pinene and (+)- $\Delta^3$ -Carene // Russ. J. Gen. Chem. 2020. V. 90. № 11. P. 2038–2042.

303. Myasoedova Y.V., Nurieva E.R., Garifullina L.R., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Y. Transformations of Peroxide Products of Non-1-ene Ozonolysis by the Action of Carboxylic Acid Hydrazides // Russ. J. Org. Chem. 2021. V. 57. № 1. P. 113–116.

304. Myasoedova Y.V., Belyaeva E.R., Garifullina L.R., Prosvirina D.A., Ishmuratov G.Y. First Synthesis of Betulin 20-Acylhydrazones // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58. № 1. P. 76–80.

305. Myasoyedova Y.V., Belyaeva E.R., Ishmuratova N.M., Ishmetova D.V., Vakhitov V.A., Ishmuratov G.Y. Synthesis and Anticancer Activity of *N*-Acylhydrazones Derived from Betulin Diacetate // Russ. J. Org. Chem. 2023. V. 59. № 5. P. 787–792.

306. Belyaeva E.R., Ishmuratov G.Y. *In silico* Assessment of Biological Activity and Ozonolytic Synthesis of Platanic Acid and Its Derived *N*-Acylhydrazones // Russ. J. Gen. Chem. 2023. V. 93, № 1. P. S124–S130.

307. Myasoedova Y.V., Garifullina L.R., Belyaeva E.R., Ishmuratov G.Y. Ozonolytic Transformations of (R)(–)-Carvon in the Presence of Pyridine // J. Chinese Chem. Soc. 2022. V. 69. № 4. P. 744–749.

308. Yakovleva M.P., Kravchenko A.A., Saitov K.A., Nazarov I.S., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Y. Reduction of the Peroxide Products of Cyclooctene Ozonolysis with Sebacic Acid Dihydrazide // Russ. J. Org. Chem. 2025. V. 61. № 2. P. 263–266.

309. Legostaeva Y.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Kravchenko A.A., Kravchenko L.V., Ishmuratov G.Y. Transformations of Peroxide Ozonolysis Products of Terminal Olefins Treated with Tosylhydrazide // Russ. J. Org. Chem. 2016. V. 52. № 11. P. 1708–1710.

310. Legostaeva Y.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Kravchenko A.A., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Y. Transformations by Tosylhydrazide of Peroxide Ozonolysis Products of  $\Delta^3$ -Carene, (–)- $\alpha$ -Pinene, and (S)-Limonene // Chem. Nat. Compd. 2017. V. 53. № 5. P. 891–894.

311. Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Y. Transformations of Seven-Membered Terpene Lactones toward Low-Molecular-Weight Bioregulators // Russ. J. Org. Chem. 2023. V. 59. № 6. P. 935–968.

312. Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Yakovleva M.P., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Y. Stereoselective Synthesis of the Antileukemic Sesquiterpene (+)-Caparratriene from *L*-menthol and Tiglic Aldehyde // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54, № 3. P. 461–463.

313. Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Denisova K.S., Kravchenko A.A., Vyrypaev E.M., Ishmuratov G.Y. Macrocyclic Lactonization of 3*R*,7-Dimethyl-6*S*-Hydroxyoctanoic Acid // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. № 4. P. 684–687.

314. Malikova R., Sakhautdinov I. Maleated Rosin-Derived Advanced Materials: Preparation, Properties and Application // J. Iran. Chem. Soc. 2022. V. 19. № 8. P. 3229–3248.

315. Malikova R.N., Sakhautdinov I.M., Maksimova M.A., Kuzmina U.S., Vakhitova Y.V., Yunusov M.S. Synthesis and Cytotoxic Activity of a Number of Functionalized 2,3-Allenates // Russ. J. Bioorganic Chem. 2020. V. 46. № 1. P. 115–119.

316. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Batyrshin I.R., Fatykhov A.A., Suponitsky K.Y., Yunusov M.S. Synthesis of Pyrazoles Based on Functionalized Allenates // Heterocycles. 2014. V. 89. № 3. P. 641–651.

317. Баева Л.А., Гатауллин Р.Р. Современные подходы к синтезу пиразолов (обзор) // Журн. общ. химии. 2024. Т. 94. № 1. С. 29–55.

318. Islamova A.F., Sakhautdinov I.M. Synthesis of New Cyclopentafullerenes and Cyclopropafullerenes Containing a Succinimide Fragment // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58, № 9. P. 1213–1224.

319. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Gibadullina G.G., Zakir'yanova O.V., Yunusov M.S. Synthesis of a 2,3-Dienoate Based on Methyl Maleopimarate // Chem. Nat. Compd. 2015. V. 51. № 2. P. 383–384.

320. Гумеров А.М., Гайнетдинова Л.М., Мухаметьянова А.Ф., Сахаутдинов И.М., Фатыхов А.А., Юнусов М.С. Гидратация фталимид содержащих алленатов в условиях конвекционного и ультразвукового воздействия // Бултеровские сообщения. 2014. Т. 39. № 7. С. 78–81.

321. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Biglova Y.N., Khusnutdinov R.A., Gumerov A.M., Khamitov E.M., Ivanov S.P., Yunusov M.S. Cyclopentene-fused [C60]-fullerenes: synthesis and electrochemical properties // J. Iran. Chem. Soc. 2018. V. 15. № 9. P. 1975–1985.

322. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Akchurina O.V., Petrova S.F., Yunusov M.S. Synthesis of New Lipophilic Rosin-based Methanofullerenes from Bromoand Chloromethylketones *N*-substituted Proteinogenic Amino Acids // Lett. Org. Chem. 2017. V. 14. № 8.

323. Сахаутдинов И.М., Батыршин И.Р., Гумеров А.М., Юнусов М.С. // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты. Под ред. В.Г. Карцева. Т. 1. М., 2014. 379 с.

324. Sakhautdinov I.M., Batyrshin I.R., Fatykhov A.A., Yumabaeva V.M., Suponitskii K.Y., Antipin M.Y., Yunusov M.S. Molecular structures of methyl 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylate and methyl 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylate // J. Struct. Chem. 2013. V. 54. № 2. P. 383–387.

325. Malikova R.N., Sakhautdinov I.M., Yunusov M.S. Synthesis of New Pyrazoles and 1,2,3-Triazoles from Allenates Based on *N*-Maleopimarimide-Substituted Proteinogenic Amino Acids // Chem. Nat. Compd. 2019. V. 55. № 1. P. 60–65.

326. Malikova R.N., Sakhautdinov I.M., Abdullin M.F., Mukhamet'yanova A.F., Yunusov M.S. Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives from 2,3-Dienoates of Methyl Maleopimarate // Chem. Nat. Compd. 2017. V. 53. № 2. P. 341–344.

327. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Malikova R.N., Fatykhov A.A., Yunusov M.S. Synthesis of New Pyrazole–Methylmaleopimarate Conjugates // *Chem. Nat. Compd.* 2016. V. 52. № 4. P. 651–655.
328. Gimadieva A.R., Khazimullina Y.Z., Gilimhanova A.A., Mustafin A.G. Efficient modification of peroxydisulfate oxidation reactions of nitrogen-containing heterocycles 6-methyluracil and pyridine // *Beilstein J. Org. Chem.* Beilstein-Institut, 2024. V. 20. P. 2599–2607.
329. Gimadieva A.R., Khazimullina Y.Z., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. Phthalocyanine-catalyzed oxidation of phenol with ammonium persulfate // *Russ. Chem. Bull.* 2023. V. 72. № 10. P. 2372–2376.
330. Патент 2786515. Рос. Федерация. № 2021130569, заявл. 19.10.2021; опублик. 21.12.2022. Бюл. № 36. 7 с.
331. Патент 2793758. Рос. Федерация. № 2022130009, заявл. 18.11.2022; опублик. 05.04.2023. Бюл. № 10. 7 с.
332. Патент 2800093. Рос. Федерация. № 2022129996, заявл. 18.11.2022; опублик. 18.07.2023. Бюл. № 20. 6 с.
333. Патент 2800098. Рос. Федерация. № 2022129884, заявл. 18.11.2022; опублик. 18.07.2023. Бюл. № 20. 6 с.
334. Патент 2800099. Рос. Федерация. № 2022130005, заявл. 18.11.2022; опублик. 18.07.2023. Бюл. № 20. 6 с.
335. Takeshita J., Byun J., Nhan T.Q., Pritchard D.K., Pennathur S., Schwartz S.M., Chait A., Heinicke J.W. Myeloperoxidase generates 5-chlorouracil in human atherosclerotic tissue: A Potential pathway for somatic mutagenesis by macrophages // *J. Biol. Chem.* Elsevier. 2006. V. 281. № 6. P. 3096–3104.
336. Рудаков Е.С., Луцык А.И., Суйко С.Ю. Кинетика и субстратная селективность насыщенных углеводов серноокислотными растворами (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // *Украинский хим. журн.* 1983. V. 49. № 9. P. 970.
337. Kasradze V.G., Ignatyeva I.B., Khusnutdinov R.A., Suponitskii K.Y., Antipin M.Y., Yunusov M.S. Oxidative halogenation of 6-methyluracil // *Chem. Heterocycl. Compd.* Springer New York LLC, 2012. V. 48. № 7. P. 1018–1027.
338. Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. 5-Fluoro-5-halo- and 5-fluoro-5-nitro-substituted uracil derivatives. Synthesis and structure // *Chem. Heterocycl. Compd.* Springer, 2015. V. 51. P. 568–572.
339. Chernikova I.B., Khursan S.L., Eropkin M.Y., Yunusov M.S. Synthesis of C5-C6 Derivatives of 1,3-Dimethyl-5-Fluorouracil and 5-Fluorouracil. Screening for Antiviral Activity // *Pharm. Chem. J.* Springer New York LLC, 2019. V. 53. № 2. P. 108–112.
340. Chernikova I.B., Yunusov M.S., Mustaphin A.G. Electrophilic addition to the multiple bond of 1-carboxymethyl-5-fluorouracil // *Russ. Chem. Bull.* Springer, 2020. V. 69. № 1. P. 114–117.
341. Chernikova I.B., Yunusov M.S. Halogenation and nitration of 1-carboxymethyl-5-methyluracil. Halophilic reaction involving acetic anhydride // *Russ. Chem. Bull.* Springer, 2020. V. 69. № 11. P. 2159–2162.
342. Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Electrophilic ipso-substitution in uracil derivatives // *Russ. Chem. Bull.* Springer New York LLC, 2013. V. 62. № 11. P. 2445–2453.
343. Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Chemical Properties of 6-Methyluracil-5-carbaldehyde Oxime // *Russ. J. Org. Chem.* Pleiades Publishing, 2019. V. 55. № 9. P. 1287–1294.
344. Черникова И.Б., Юнусов М.С. Конкурирующее Окислительное Хлорирование Смеси 6-Метилурацила и 5-Галогенурацила // *Вестн. Башк. ун-та.* 2021. Т. 26. № 3. С. 605.
345. Chernikova I.B., Yunusov M.S. Synthesis and properties of fluorinated uracils as promising drugs for medicine // *Russ. Chem. Bull.* Springer. 2022. V. 71. № 1. P. 1–5.
346. Chernikova I.B., Yunusov M.S. Features of Oxidative Halogenation in a Series of Uracil // *Izvestiya Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN.* 2020. № 1. P. 45–49.
347. Chernikova I.B., Spirikhin L.V., Abdullin M.F., Yunusov M.S. Reaction of Halogenated Uracils with KI // *Chem. Nat. Compd.* 2017. V. 53. № 6. P. 1140–1143.
348. Chernikova I.B., Yunusov M.S. On the Mechanism of Deiodination of 5-Iodo-1,3,6-trimethyluracil // *Russ. Chem. Bull.* 2022. V. 71. № 3. P. 584–586.
349. Chernikova I.B., Sagadatova I.Z., Yunusov M.S., Talipov R.F. Synthesis of New *N*-Hydroxy-6-methyluracil-5-carboximidoyl Chloride Derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. № 3. P. 325–329.
350. Chernikova I.B., Lobov A.N., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Yunusov M.S. An Unexpected Product of the Reaction Between *N*-Hydroxy-6-methyluracil-5-carboximidoyl Chloride and Thioureas // *Mendeleev Commun.* 2023. V. 33. № 5. P. 714–716.
351. Chernikova I.B., Yunusov M.S. Synthesis of 5-Isothiocyanato-6-methyluracil from Hydroxamic Acid // *Russ. Chem. Bull.* 2024. V. 73. № 9. P. 2778–2780.
352. Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Mustafin A.G., Chernyshenko Y.N., Borisova N.S., Zimin Y.S., Abdrakhmanov I.B. Preparation and Antihypoxic Activity of Complexes of Uracil Derivatives with Dicarboxylic Acids // *Pharm. Chem. J.* 2014. V. 48. № 2. P. 93–96.
353. Kutlugildina G.G., Zimin Y.S., Gimadieva A.R., Repina E.F., Kudoyarov E.R. Toxicity and Antihypoxic Activity of a Preparation Containing a Complex Compound of 5-Hydroxy-6-methyluracil with *N*-Acetyl Cysteine // *Pharm. Chem. J.* 2024. V. 58. № 2. P. 175–179.
354. Zimin Y.S., Borisova N.S., Timerbaeva G.R., Gimadieva A.R., Mustafin A.G. Preparation, Toxicity, and Anti-Inflammatory Activity of Complexes of Uracil Derivatives with Polyfunctional Acids // *Pharm. Chem. J.* 2017. V. 50. № 10. P. 649–653.

355. Гимадиева А.Р., Фаттахов А.Х., Гилимханова А.А., Мустафин А.Г. Синтез конъюгатов производных 6-метилурацила с  $\alpha$ -аминокислотами в условиях реакции Манниха // Бутлеровские сообщения. 2023. Т. 75. № 9. С. 37952.
356. Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р., Хайруллина В.Р., Зайнуллина Л.Ф., Вахитова Ю.В., Мустафин А.Г. Синтез и исследование противовоспалительной активности новых производных пиримидина – ингибиторов изоформ циклооксигеназ // Бутлеровские сообщения. 2022. Т. 72. № 10. С. 168–175.
357. Khazimullina Yu.Z., Gimadieva A.R. Synthesis and Antiradical Activity of Conjugates of Uracil Derivatives with Amino Acids // ChemChemTech. 2023. V. 66. № 2. P. 36–44.
358. Gimadieva A.R., Khazimullina Yu.Z., Belaya E.A., Zimin Yu.S., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. Express Evaluation of Antioxidant Activity of Uracil Derivatives // Biomed. Khim. 2015. V. 61. № 6. P. 765–769.
359. Khazimullina Yu.Z., Gimadieva A.R., Khairullina V.R., Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Mustafin A.G. Synthesis and Study of the Hepatoprotective Activity of New Uracil Derivatives // Russ. J. Bioorganic Chem. 2025. V. 51. № 1. P. 117–127.
360. Gimadieva A.R., Khazimullina Yu.Z., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. A Procedure for Preparing Effective Immunomodulators and Antioxidants: 5-Hydroxy-6-methyluracil and 5-Hydroxy-1,3,6-trimethyluracil // Russ. J. Appl. Chem. 2022. V. 95. № 3. P. 436–441.
361. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил (Очерки экспериментальной фармакологии). Уфа. 2001. 184 с.
362. Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Starikova Z.A., Murinov Yu.I. Oxidation of 5-Hydroxy-6-methyluracil to 5,5,6-Trihydroxy-6-methylpyrimidine-2,4-dione with Molecular Oxygen // Mendeleev Commun. 2008. V. 18. № 4. P. 223–224.
363. Ivanov S.P., Konkina I.G., Baikova I.P., Spirikhin L.V., Murinov Yu.I. Changes in the Pyrimidine Ring on Interaction of 5-Hydroxy-6-methyluracil with Sodium Hydroxide // ChemInform. 2003. V. 34. № 27. P. 10–12.
364. Petrova S.F., Nugumanov T.R., Spirikhin L.V., Murinov Yu.I., Ivanov S.P. Acid-Base Equilibrium of 5-Methoxy-6-methyluracil in Solutions: Evaluation of Content of Anionic Forms in Aqueous Alkaline Solution // Russ. J. Gen. Chem. 2018. V. 88. № 6. P. 1076–1080.
365. Petrova S.F., Nugumanov T.R., Khazimullina Yu.Z., Gimadieva A.R., Ivanov S.P. Acid-Base Properties of 5-Hydroxy-1,3,6-trimethyluracil in Aqueous Solutions // Russ. J. Gen. Chem. 2020. V. 90. № 5. P. 794–798.
366. Petrova S.F., Nugumanov T.R., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Murinov Yu.I., Ivanov S.P. Synthesis of Methyl-Substituted Derivatives of 5-Hydroxy-6-methyluracil // Russ. J. Gen. Chem. 2018. V. 88. № 1. P. 136–139.
367. Petrova S.F., Ostakhov S.S., Ivanov S.P., Nugumanov T.R., Murinov Yu.I., Khursan S.L. Spectral-Luminescent Study of the Oxidation of 5-Hydroxy-6-Methyluracil in Aqueous Alkaline Solutions // High Energy Chem. 2018. V. 52. № 6. P. 480–484.
368. Petrova S.F., Nugumanov T.R., Antipin A.V., Kabal'nova N.N., Murinov Yu.I., Ivanov S.P. Oxidation of 5-Hydroxy-6-methyluracil in Alkaline Aqueous Solutions // Russ. J. Gen. Chem. 2021. V. 91. № 3. P. 369–372.
369. Khamitov E.M., Petrova S.F., Il'ina M.G., Nugumanov T.R., Lobov A.N., Ivanov S.P. Theoretical Study of 5,5,6-Trihydroxy-6-methyldihydropyrimidine-2,4-dione Enantiomers // Russ. J. Phys. Chem. A. 2023. V. 97. № 10. P. 2275–2281.
370. Petrova S.F., Khamitov E.M., Nugumanov T.R., Ivanov S.P. Acid-Base Equilibrium of 5,5,6-Trihydroxy-6-Methyldihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-Dione in the Gas Phase and in Water // J. Phys. Chem. A. 2025. V. 129. № 3. P. 661–666.
371. Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Лобов А.Н., Иванов С.П., Муринов Ю.И. Деструкция пиримидинового кольца при взаимодействии 5-гидрокси-6-метилурацила с гидроксидом натрия в водных растворах // Вестн. Башк. ун-та. 2016. Т. 21. № 3. С. 567–572.
372. Murinov Yu.I., Grabovskii S.A., Kabal'nova N.N. Pro- and Antioxidant Properties of Uracil Derivatives // Russ. Chem. Bull. 2019. V. 68. № 5. P. 946–954.
373. Grabovskii S.A., Andriyashina N.M., Grabovskaya Yu.S., Antipin A.V., Kabal'nova N.N. Reactivity of 5-Aminouracil Derivatives Towards Peroxyl Radicals // J. Phys. Org. Chem. 2020. V. 33. № 8. P. e4065.
374. Grabovskiy S.A., Antipin A.V., Grabovskaya Yu. S., Andriyashina N.M., Akchurina O.V., Kabal'nova N.N. Effect of the 6-Methyl Group on Peroxyl Radical Trapping by 5-Hydroxy and 5-Amino Derivatives of 1, 3-Dimethyluracil // Lett. Org. Chem. 2017. V. 14. № 1. P. 24–32.
375. Якупова Л.Р., Насибуллина Р.А., Петрова С.Ф., Абдуллин М.Ф., Салихов Ш.М., Гимадиева А.Р., Сафиуллин Р.Л. Механизм окисления 5-амино-6-метилурацила пероксильным радикалом 1,4-диоксана // Хим. гетероцикл. соед. 2015. Т. 51. № 2. С. 162–165.
376. Насибуллина Р.А., Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л. Механизм Ингибированного 5-амино-6-метилурацилом окисления органических соединений // Кинет. и катализ. 2016. Т. 57. № 6. С. 767–776.
377. Сахаутдинова Р.А., Гимадиева А.Р., Якупова Л.Р., Борисов И.М., Сафиуллин Р.Л. Кинетика ингибированного 5-амино-6-метилурацилом и 5-амино-1,3,6-триметилурацилом радикально-цепного окисления метилового эфира олеиновой кислоты // Кинет. и катализ. 2015. Т. 56. № 2. С. 139–145.

378. Mishinkin V.Y., Grabovskii S.A., Kabal'nova N.N., Murinov Y.I. CuCl<sub>2</sub>-Mediated Hydroxylation of 2,3-Dimethyl-5-hydroxy-6-aminopyrimidine-4(3H)-one with Molecular Oxygen in Aqueous and Non-Aqueous Solutions // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89. № 3. P. 405–408.
379. Mishinkin V.Y., Grabovskii S.A., Kabal'nova N.N., Murinov Y.I. Complexation of 2,3-Dimethyl-5-hydroxy-6-aminopyrimidin-4(3H)-one with Copper(II) Ions in Nonaqueous Solutions // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89. № 10. P. 2052–2056.
380. Khursan S.L., Ovchinnikov M.Y. The pK<sub>a</sub> Theoretical Estimation of C–H, N–H, O–H and S–H Acids in Dimethylsulfoxide Solution // *J. Phys. Org. Chem.* 2014. V. 27. № 12. P. 926–934.
381. Ovchinnikov M.Y., Khursan S.L. BEP-Like Correction of Nonequilibrium Thermodynamic Parameters of the Solvent-Assisted Reactions: The DFT and Ab Initio Study of Hydration, Peroxidation, and Enolization of Acetone and 1,1,1-Trifluoroacetone in Aqueous Solutions // *J. Phys. Chem. A.* 2021. V. 125. № 34. P. 7369–7381.
382. Ilyina M.G., Khamitov E.M., Ivanov S.P., Mustafin A.G., Khursan S.L. Anions of Uracils: N<sup>1</sup> or N<sup>3</sup>? That Is the Question // *Comput. Theor. Chem.* 2016. V. 1078. P. 81–87.
383. Ilyina M.G., Khamitov E.M., Mustafin A.G., Khursan S.L. Controlled Stabilization of Anionic Forms of the Uracil Derivatives: A DFT Study // *J. Mol. Graph. Model.* 2018. V. 79. P. 65–71.
384. Ilyina M.G., Khamitov E.M., Ivanov S.P., Mustafin A.G., Khursan S.L. Theoretical Models for Quantitative Description of the Acid–Base Equilibria of the 5,6-Substituted Uracils // *J. Phys. Chem. A.* 2018. V. 122. № 1. P. 341–349.
385. Ilyina M.G., Khamitov E.M., Mustafin A.G., Khursan S.L. A Theoretical Quantitative Estimation of Acidity of Uracil and Its Derivatives Through the pK<sub>a</sub> Values // *J. Chin. Chem. Soc.* 2018. V. 65. № 12. P. 1447–1452.
386. Abdrakhimova G.S., Ovchinnikov M.Y., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Khursan S.L., Ivanov S.P. 5-Chlorouracil and 5-Bromouracil Acid-Base Equilibrium Study in Water and DMSO by NMR Spectroscopy // *J. Mol. Struct.* 2018. V. 1158. P. 51–56.
387. Shayakhmetova R.K., Khamitov E.M., Mustafin A.G., Ivanov S.P., Khursan S.L. Specific Intermolecular Interactions in the Supramolecular Structure of 5-Hydroxy-6-Methyluracil: A DFT Study of the Hydrogen-Bonded Dimers // *J. Chin. Chem. Soc.* 2017. V. 64. № 2. P. 143–151.
388. Chernikova I.B., Khursan S.L., Yunusov M.S., Yumagulov R.A. Chlorination of 5-Nitro-6-methyluracil and Its N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-Dimethyl Analogue with Molecular Chlorine // *Mendeleev Commun.* 2015. V. 25. № 3. P. 221–223.
389. Черникова И.Б., Хурсан С.Л., Еропкин М.Ю., Юнусов М.С. Синтез и скрининг противовирусной активности C<sup>5</sup>-C<sup>6</sup>-производных 1,3-диметил-5-фторурацила и 5-фторурацила // *Хим.-фарм. журн.* 2019. Т. 53. № 2. С. 16–20.
390. Черникова И.Б., Хурсан С.Л., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. Химические свойства 5-карбальдоксим-6-метилурацила // *Журн. орг. химии.* 2019. Т. 55. № 9. С. 1367–1375.
391. Ovchinnikov M.Y., Khursan S.L. BEP-Like Correction of Nonequilibrium Thermodynamic Parameters of the Solvent-Assisted Reactions: The DFT and Ab Initio Study of Hydration, Peroxidation, and Enolization of Acetone and 1,1,1-Trifluoroacetone in Aqueous Solutions // *J. Phys. Chem. A.* 2021. V. 125. № 34. P. 7369–7381.
392. Wang J., Xu W., Liu H., Yu F., Wang H. Extractant Structures and Their Performance for Palladium Extraction and Separation from Chloride Media: A Review // *Miner. Eng.* 2021. V. 163. P. 106798.
393. Rajiv Gandhi M., Yamada M., Haga K., Shibayama A. Synthesis of Pincer-Type Extractants for Selective Extraction of Palladium from PGMs: An Improved Liquid-Liquid Extraction Approach to Current Refining Processes // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 8709.
394. Голубятникова Л.Г., Мулагалеев Р.Ф., Хисамутдинов Р.А., Муринов Ю.И. Экстракция и концентрирование палладия(II) производными 1*H*-1,2,4-триазола из модельных растворов аффинажного производства // *Журн. прикл. химии.* 2017. Т. 90. № 9. С. 1221–1225.
395. Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M. Extractive Recovery and Concentration of Palladium(II) from Simulated Nitrate–Nitrite PUREX Process Raffinate with 4-[(Hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole // *Russ. J. Appl. Chem.* 2023. V. 96. № 8. P. 773–779.
396. Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. Synthesis of 4-[Alkylsulfanyl(sulfonyl)methyl]isoxazoles and -1*H*-pyrazoles from 3-[(Alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 54. № 3. P. 444–451.
397. Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Y.I. Palladium(II) Extraction from Hydrochloric Acid Solutions with 4-[(Hexylsulfanyl)methyl]-3,5-Dimethyl-1*H*-Pyrazole // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2018. V. 63. № 8. P. 1100–1106.
398. Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Y.I. Palladium(II) Extraction by 4-[(Hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole from Hydrochloric Acid Solutions // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. № 1. P. 106–112.
399. Anpilogova G.R., Baeva L.A., Murinov Y.I. Extraction of Palladium(II) with 4-[(Hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethylisoxazole from Hydrochloric Acid Solutions // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. V. 91. № 9. P. 1740–1747.
400. Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M. Extraction Properties of 4-[(Hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1-phenyl-1*H*-

pyrazole in the Palladium(II) Recovery from Nitric Acid Solutions // Russ. J. Gen. Chem. 2023. V. 93. № 5. P. 1115–1121.

401. Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. Экстракция палладия(II) из солянокислых растворов 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразолом // Журн. неорг. химии. 2020. Т. 65. № 1. С. 104–110.

402. Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., Давыдова В.А., Васильева Е.В., Карачурина Л.М., Зарудий Ф.А., Ионова И.А., Гайфутдинова Р.К., Муринов Ю.И. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) и Zn(II) // Хим.-фарм. журн. 2002. Т. 36. № 1. С. 3–6.

403. Конкина И.Г., Иванов С.П., Муринов Ю.И., Гайфутдинова Р.К., Ионова И.А. Синтез и свойства глюконатов марганца(II) и меди(II) // Журн. неорг. химии. 2003. Т. 48. № 6. С. 979–983.

404. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г. Глюконаты 3d-Металлов: Влияние на окислительный и иммунный гомеостаз, использование в терапии моделированного иммунодефицита. М.: Издательский дом Академии естествознания, 2021. 178 с.

405. Конкина И.Г., Иванов С.П., Муринов Ю.И. Биядерный комплекс ртути(I) с D-глюконовой кислотой // Журн. неорг. химии. 2019. Т. 64. № 2. С. 165–171.

406. Князева О.А., Уразаева С.И., Усачев С.А., Конкина И.Г. Влияние глюконатов 3d-металлов на поглотительную и метаболическую активность фагоцитов при экспериментальном иммунодефиците // Соврем. проблемы науки и образования. 2018. № 4. С. 1–8.

407. Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Konkina I.G., Urazaeva S.I., Gazdaliyeva L.M., Murinov Y.I. Effect of 3d-Metal Gluconates on Leukocyte Parameters of Endogenous Intoxication // Kazan Med. J. 2022. V. 103. № 3. P. 427–433.

408. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на активность антиоксидантных ферментов и окислительные процессы *in vivo* при экспериментальном иммунодефиците // Мед. вестн. Башкортостана. 2018. Т. 13. № 4. С. 56–60.

409. Knyazeva O.A., Urazaeva S.I., Konkina I.G., Saptarova L.M., Gazdaliyeva L.M., Murinov Y.I. Anti-immunosuppressive Action of 3d-Metal Gluconates in Experimental Immunodeficiency // Kazan Med. J. 2018. V. 99. № 2. P. 255–259.

410. Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Urazaeva A.I., Konkina I.G. Antitumor Effect of Manganese, Copper and Zinc Gluconate on a Model of Myeloma Sp2/0-Ag14 in BALB/c Mice // Vopr. Onkol. 2024. V. 70. № 1. P. 62–68.

411. Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Urazaeva A.I., Urazaeva S.I., Konkina I.G. Принята в печать // Вопр. онкологии. 2025. (в печати).

412. Мамыкин А.В., Масыгутова Г.А., Хурсан С.Л. Хемилюминесценция при твердофазном взаимодействии сульфата тербия(III) с дифторидом ксенона // Хим. выс. энергий. 2016. Т. 50. № 6. С. 463–466.

413. Mamykin A.V., Masyagutova G.A., Ostakhov S.S., Khursan S.L. Solid-Phase Chemiluminescent Reaction of  $\text{Eu}_2(\text{SO}_4)_3$  with  $\text{XeF}_2$  as a Possible Source of the Eu(IV) Highest Oxidation State // J. Solid State Chem. 2020. V. 290. P. 121554.

414. Bulgakov R.G., Masyagutova G.A., Mamykin A.V., Ostakhov S.S., Galimov D.I., Khursan S.L. Redox-Chemiluminescence of the  $\text{Eu}^{3+*}$  Ion and  $\text{Xe}^*$  Atom Generated in the Solid-Phase Interaction of  $\text{EuSO}_4$  and  $\text{XeF}_2$  // J. Lumin. 2017. V. 192. P. 801–807.

415. Ovchinnikov M.Y., Masyagutova G.A., Khursan S.L. High Level Ab Initio Thermochemistry of  $\text{XeF}$  Radical // J. Fluor. Chem. 2018. V. 209. P. 1–5.

416. Ostakhov S.S., Masyagutova G.A., Mamykin A.V., Khursan S.L. Multi-Emitter Chemiluminescence in the Solid-Phase Interaction of Xenon Difluoride with Uranyl Hydrogen Phosphate // Mendeleev Commun. 2016. V. 26. № 5. P. 405–406.

417. Masyagutova G.A., Ostakhov S.S., Mamykin A.V., Ovchinnikov M.Y., Fakhreeva A.V., Khursan S.L. Crystallochemiluminescence Accompanying the Fluorination of Europium(III) Nitrate by Xenon Difluoride in Acetonitrile Solution // J. Fluor. Chem. 2019. V. 226. P. 109298.

418. Masyagutova G.A., Mamykin A.V., Khursan S.L. Ligand-Assisted Excitation of Eu(III) During Interaction of  $\text{Eu}(\text{FOD})_3$  with Xenon Difluoride in Acetonitrile Solution // J. Fluor. Chem. 2024. V. 275. P. 110270.

419. Mamykin A.V., Masyagutova G.A., Ostakhov S.S., Khursan S.L. Generation of Eu(II) Excited State During Thermolysis of Eu(III) Dihydroxyazide // J. Lumin. 2022. V. 244. P. 118743.

420. Каюмова Р.Р., Муслухов Р.Р., Абдуллин М.Ф., Клен Е.Э., Халиуллин Ф.А., Магадеева Г.Ф., Мамыкин А.В., Хурсан С.Л. Исследование хемилюминесценции производных 1,2,4-триазола в растворах // Хим. гетероцикл. соедин. 2014. Т. 50. № 7. С. 1062–1068.

421. Borisevich S.S., Kayumova R.R., Tsypysheva I.P., Ostakhov S.S., Khursan S.L. Luminescent Characterization of Interaction Efficiency Between (–)-Cytisine and Amino Acids as an Indicator of Anti-Inflammatory Activity of Some 12-*N*-Substituted (–)-Cytisine Derivatives // J. Photochem. Photobiol. A Chem. 2017. V. 344. P. 192–198.

422. Каюмова Р.Р., Пешков С.А., Остатов С.С., Хурсан С.Л. О связи тушения флуоресценции триптофана ионами тяжелых металлов с эффективностью их биоаккумуляции некоторыми штаммами бактерий рода *Bacillus* // Хим. выс. энергий. 2017. Т. 51. № 1. С. 80–82.

423. Остатов С.С., Хурсан С.Л., Муринов Ю.И., Нугуманов Т.Р., Каюмова Р.Р., Петрова С.Ф. О роли

ионов меди(II) в реакциях окисления молекулярным кислородом 5-гидрокси-6-метилурацила в основном и электронно-возбужденном состоянии в водных растворах // Хим. выс. энергий. 2017. Т. 51. № 1. С. 36–41.

424. Петрова С.Ф., Остахов С.С., Иванов С.П., Нугуманов Т.Р., Муринов Ю.И., Хурсан С.Л. Изучение спектрально-люминесцентным методом окисления 5-гидрокси-6-метилурацила в водно-щелочных растворах // Хим. выс. энергий. 2018. Т. 52. № 6. С. 468–472.

425. Остахов С.С., Султанбаев М.В., Хурсан С.Л., Шишлов Н.М., Лебедев Ю.А., Кинзябулатов Р.Р. Фотофизика и фотохимия кристаллического 5-фторурацил // Хим. выс. энергий. 2014. Т. 48. № 5. С. 379–379.

426. Остахов С.С., Султанбаев М.В., Овчинников М.Ю., Каюмова Р.Р., Хурсан С.Л. Спектрально-люминесцентное и квантово-химическое исследование анионных форм 5-фторурацила // Хим. выс. энергий. 2017. Т. 51. № 2. С. 116–120.

427. Ostakhov S.S., Ovchinnikov M.Y., Masyagutova G.A., Khursan S.L. Luminescent and DFT Study of Keto-Enol Tautomers of 5-Fluorouracil and Its Derivatives in Aqueous Solutions // J. Phys. Chem. A. 2019. V. 123. № 37. P. 7956–7964.

428. Ivanov S.P., Ostakhov S.S., Abdrakhimova G.S., Akhiyarov A.A., Khursan S.L. On the Use of the Spectral Luminescent Method for Studying Acid-Base Equilibria of Uracil Derivatives in Aqueous Solutions // Biophys. Chem. 2020. V. 266. P. 106432.

429. Остахов С.С., Абдрахимова Г.С., Каюмова Р.Р., Иванов С.П., Хурсан С.Л. Спектрально-люминесцентное и спектрофотометрическое исследование молекулярных форм 5-аминоурацила в водных растворах // Вестн. Башк. ун-та. 2022. Т. 27. № 1. С. 181–185.

430. Ostakhov S.S., Kayumova R.R., Akhiyarov A.A., Ivanov S.P., Khursan S.L. Spectral-Luminescent Study of the Acid-Base Equilibrium of 5-Aminouracil and 6-Aminouracil in Aqueous Solutions // High Energy Chem. 2023. V. 57. № 1. P. 1–6.

431. Kayumova R.R., Sultanbaev A.V., Ostakhov S.S., Khursan S.L., Abdullin M.F., Gantsev S.K., Sakaeva D.D. The «in vivo» Study of Blood 5-Fluorouracil Content by Quenching of Intrinsic Protein Fluorescence // J. Lumin. 2017. V. 192. P. 424–427.

432. Остахов С.С., Каюмова Р.Р., Вильданова Р.Р., Сигаева Н.Н., Хуснитдинов И.И., Колесов С.В., Хурсан С.Л. Спектрально-люминесцентное исследование гидрогеля на основе диальдегида гиалуроновой кислоты и сукцината хитозана, содержащего в своем составе лекарственный препарат «Лугентис» // Хим. выс. энергий. 2018. Т. 52. № 1. С. 65–69.

433. Kayumova R.R., Khursan S.L. Chiral Discrimination During Photoinduced Electron Transfer from L/D-Tryptophan to Electron-Excited Uranyl Ion as

a Part of  $\text{UO}_2^{2+} \subset \alpha\text{-CD}$  Inclusion Complex // J. Photochem. Photobiol. A Chem. 2025. V. 459. P. 116109.

434. Chainikova E.M., Khursan S.L., Safiullin R.L. The Chemistry of Nitroso Oxides // Patai's Chemistry of Functional Groups. 2014. P. 1–64.

435. Govoni N.A. The Chemistry of Nitriles // Dictionary of Marketing Communications. 2012.

436. Чайникова Е.М., Хурсан С.Л., Сафиуллин Р.Л. Химия нитрозооксидов. М.: Наука, 2023. 256 с.

437. Yusupova A.R., Safiullin R.L., Khursan S.L. Conformational Transformations in Aromatic Nitroso Oxides // J. Phys. Chem. A. 2016. V. 120. № 28. P. 5693–5705.

438. Yarullin A.R., Ovchinnikov M.Y., Khursan S.L., Chainikova E.M., Safiullin R.L. The Substituent Effects on the [3+2] Cycloaddition of Nitrile Oxides Generated by Photooxidation of Arylazides to Acetonitrile // J. Mol. Graph. Model. 2020. V. 95. P. 107500.

439. Yusupova A.R., Chainikova E.M., Safiullin R.L., Khursan S.L. Structure-Activity Relationship in the Case of Intramolecular Ortho-Cyclization of Aromatic Nitroso Oxides: Inverted Steric Effect of Substituent in the 2-R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NOO Transformation // Int. J. Quantum Chem. 2020. V. 120. № 4. P. e26094.

440. Yarullin A.R., Khursan S.L. Comprehensive Study of the Mechanism of the "Aromatic Nitroso Oxide-Olefin" Interaction as a Function of the Reagents' Structure // J. Phys. Chem. A. 2023. V. 127. № 20. P. 4415–4428.

441. Хурсан С.Л., Сафиуллин Р.Л. Стандартные энтальпии образования пара-замещенных ароматических нитрозооксидов // Журн. физ. химии. 2023. Т. 97. № 12. С. 1876–1882.

442. Talipov M.R., Khursan S.L., Safiullin R.L. RRKM and Ab Initio Investigation of the NH(X) Oxidation by Dioxygen // J. Phys. Chem. A. 2009. V. 113. № 23. P. 6468–6476.

443. Talipov M.R., Timerghazin Q.K., Safiullin R.L., Khursan S.L. No Longer a Complex, Not Yet a Molecule: A Challenging Case of Nitrosyl O-Hydroxide, HOON // J. Phys. Chem. A. 2013. V. 117. № 3. P. 679–685.

444. Crabtree K.N., Talipov M.R., Martinez O., O'Connor G.D., Khursan S.L., McCarthy M.C. Detection and Structure of HOON: Microwave Spectroscopy Reveals an O-O Bond Exceeding 1.9 Å // Science. 2013. V. 342. № 6164. P. 1354–1357.

445. Chainikova E.M., Khursan S.L., Yusupova A.R., Teregulova A.N., Abdullin M.F., Lobov A.N., Safiullin R.L. Ortho-Cyclization in Asymmetrically Substituted Arylnitroso Oxides // J. Org. Chem. 2020. V. 85. № 16. P. 10813–10822.

446. Khursan S.L., Ovchinnikov M.Y., Yarullin A.R., Teregulova A.N., Safiullin R.L. Global Kinetics and Spectral Modeling of p-Methoxyphenyl Azide Photooxidation // J. Phys. Chem. A. 2022. V. 126. № 44. P. 8188–8195.



447. Сафиуллин Р.Л., Терегулова А.Н., Яруллин А.Р., Овчинников М.Ю., Хурсан С.Л. Влияние природы пара-заместителя на кинетические закономерности расщепления изомерных форм ароматических нитрозооксидов // Кинет. и катализ. 2022. Т. 63. № 2. С. 193–201.
448. Khursan V.S., Chainikova E.M., Khursan S.L., Safiullin R.L. On the Mechanism of the [3+2]-Cycloaddition of Phenyl Nitroso Oxide to trans-Stilbene // Lett. Org. Chem. 2018. V. 16. № 3. P. 161–164.
449. Сафиуллин Р.Л., Чайникова Е.М., Терегулова А.Н., Хурсан С.Л. Реакционная способность изомерных форм арилнитрозооксидов по отношению к бензохинонам // Кинет. и катализ. 2021. Т. 62. № 3. С. 335–342.
450. Сафиуллин Р.Л., Чайникова Е.М., Терегулова А.Н., Хурсан С.Л. Кинетика и механизм реакции ароматических нитрозооксидов с тетрацианэтиленом // Кинет. и катализ. 2019. Т. 60. № 2. С. 171–180.
451. Chainikova E., Khursan S., Lobov A., Erastov A., Khalilov L., Mescheryakova E., Safiullin R. 4-*N,N*-Dimethylaminophenyl Azide Photooxidation: Effect of Conditions on the Reaction Pathway. Ring Contraction of Benzene to Cyclopentadiene Due to a Strongly Electron-Donating Substituent // Tetrahedron Lett. 2015. V. 56. № 32. P. 4661–4665.
452. Chainikova E.M., Yusupova A.R., Khursan S.L., Teregulova A.N., Lobov A.N., Abdullin M.F., Enikeeva L.V., Gubaydullin I.M., Safiullin R.L. Interplay of Conformational and Chemical Transformations of Ortho-Substituted Aromatic Nitroso Oxides: Experimental and Theoretical Study // J. Org. Chem. 2017. V. 82. № 15. P. 7750–7763.
453. Chainikova E., Khursan S., Yusupova A., Lobov A., Abdullin M., Safiullin R. On the Mechanism for the Photooxidation of Aromatic Azides Containing a Secondary N–H Bond: A Sequence of Intramolecular Transformations with the Formation of Heterocyclic Oximes // Tetrahedron Lett. 2018. V. 59. № 34. P. 3267–3271.
454. Teregulova A.N., Yarullov A.R., Chainikova E.M., Lobov A.N., Safiullin R.L., Khursan S.L. Transformations of 4-*R*-6-oxohexa-2,4-diene Nitrile Oxides – Intermediates of Photooxidation of para-*R*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>, *R* = Ph, CH<sub>2</sub>Ph, OPh // Tetrahedron. 2024. V. 153. P. 133876.
455. Chainikova E., Teregulova A., Lobov A., Erastov A., Safiullin R. A Simple One-Pot Preparation of 3,3a-Dihydro-5H-pyran[3,3a-*c*]isoxazol-5-ylideneethanal from 4-Vinyloxyphenyl Azide: An Example of Aromatic Azide Photooxidation for the Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds // Tetrahedron Lett. 2015. V. 56. № 10. P. 1332–1335.
456. Chainikova E.M., Abdullin M.F., Lobov A.N., Teregulova A.N., Safiullin R.L. Formation of 1,2,4-Oxadiazoles in the Course of Photooxidation of Aromatic Azides in Acetonitrile // Mendeleev Commun. 2021. V. 31. № 2. P. 233–235.
457. Borisevich S.S., Kovalskaya A.V., Tsypysheva I.P., Khursan S.L. Thermodynamically Controlled Diels–Alder Reaction of 12-*N*-Methylecytisine: A DFT Study // J. Theor. Comput. Chem. 2014. V. 13. № 6. P. 1450048.
458. Tsypysheva I.P., Borisevich S.S., Lobov A.N., Kovalskaya A.V., Shamukaev V.V., Safiullin R.L., Khursan S.L. Inversion of Diastereoselectivity Under High Pressure Conditions: Diels–Alder Reactions of 12-*N*-Substituted Derivatives of (–)-Cytisine with *N*-Phenylmaleimide // Tetrahedron: Asymmetry. 2015. V. 26. № 14. P. 732–737.
459. Savchenko R.G., Limantseva R.M., Khursan S.L., Mesheriakova K.S., Tolstikov A.G., Odinokov V.N. Toward Understanding the Regioselectivity of the One-Pot Reaction of Phenylene Diamines with Aldehydes and Cyclopentadiene (Povarov Reaction). Combined Experimental and Theoretical Approaches // J. Heterocycl. Chem. 2022. V. 59. № 11. P. 2025–2036.
460. Вафина Г.Ф., Борисевич С.С., Узбеков А.Р., Попцов А.И., Спирихин Л.В., Хурсан С.Л. Синтез и структура новых производных цитизина // Хим. прир. соед. 2015. № 4. С. 564–568.
461. Ovchinnikov M.Y., Yangirov T.A., Lobov A.N., Sultanova R.M., Khursan S.L. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazo Compounds to Electron-Deficient Alkenes: Kinetics and Mechanism of Formation of Dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3,5-dicarboxylate // Int. J. Chem. Kinet. 2013. V. 45. № 8. P. 499–507.
462. Ovchinnikov M.Y., Yangirov T.A., Lobov A.N., Sultanova R.M., Khursan S.L. Nature of Lewis Base Catalysis of 1,3-Dipolar Cycloaddition of Methyl Diazoacetate to Methyl Acrylate; NMR Kinetic Spectroscopy and DFT Study // J. Phys. Chem. B. 2017. V. 121. № 27. P. 6601–6609.
463. Хурсан С.Л. Сопоставительный анализ теоретических методов определения термодинамических характеристик органических соединений // Вестн. Башк. ун-та. 2014. Т. 19. № 3. С. 395–399.
464. Akhmetshina E.S., Khursan S.L. Theoretical Determination of the Standard Enthalpies of Formation of Alkyl Radicals Using the Concept of a Complete Set of Homodesmotic Reactions // J. Mol. Graph. Model. 2023. V. 125. P. 108615.
465. Хурсан С.Л., Исмагилова А.С., Ахмеров А.А., Спивак С.И. Конструирование гомодесмических реакций для расчета энтальпий образования органических соединений // Журн. физ. химии. 2016. Т. 90. № 4. С. 569–575.
466. Хурсан С.Л., Исмагилова А.С., Зиганшина Ф.Т., Ахметьянова А.И. Конструирование полного набора гомодесмических реакций с использованием метода Depth-First Search // Журн. физ. химии. 2021. Т. 95. № 7. С. 1059–1067.
467. Хурсан С.Л., Исмагилова А.С., Ахметьянова А.И. Определение базиса гомодесмотических реакций циклических органических соединений с использованием теории графов // Журн. физ. химии. 2018. Т. 92. № 7. С. 1076–1085.

468. Хурсан С.Л., Исмагилова А.С., Спивак С.И. Теоретико-графовый метод определения базиса гомодесмических реакций для ациклических химических соединений // Докл. Акад. наук. 2017. Т. 474. № 4. С. 454–457.
469. Ахмеров А.А., Исмагилова А.С., Спивак С.И., Хурсан С.Л. Конструирование гомодесмических реакций и расчет энтальпий образования органических соединений: свидетельство о Государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015617060. 2015.
470. Ахмеров А.А., Исмагилова А.С., Спивак С.И., Хурсан С.Л. Энергетические характеристики органических соединений: свидетельство о Государственной регистрации базы данных № 2015621003. 2015.
471. Исмагилова А.С., Ахмеров А.А., Хурсан С.Л., Ахметьянова А.И., Зиганшина Ф.Т., Юнусов А.А., Ахметшина Е.С. Конструирование базиса гомодесмических реакций органических соединений: свидетельство о Государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018662274. 2018.
472. Исмагилова А.С., Ахмеров А.А., Хурсан С.Л., Ахметьянова А.И., Зиганшина Ф.Т., Юнусов А.А., Ахметшина Е.С. Энергетические характеристики ациклических и циклических органических соединений: свидетельство о Государственной регистрации базы данных № 2018621520. 2018.
473. Akhmetshina E.S., Khursan S.L. Complete Set of Homodesmotic Reactions for the Analysis of Non-Valence Effects in the Three-to-Six-Membered Cyclic Organic Compounds // *Thermochim. Acta*. 2020. V. 685. P. 178541.
474. Khursan S.L., Akhmetshina E.S. Interplay of the Ring and Steric Strains in the Highly Substituted Cyclopropanes // *J. Phys. Chem. A*. 2021. V. 125. № 35. P. 7607–7615.
475. Ахметшина Е.С., Хурсан С.Л. Использование формализма реакций разделения групп для анализа невалентных эффектов органических соединений: трехчленные углеродные циклы // *Вестн. Башк. ун-та*. 2020. Т. 25. № 1. С. 76–83.
476. Khursan S.L. Heat Capacity Estimation Using a Complete Set of Homodesmotic Reactions for Organic Compounds // *Molecules*. 2022. V. 27. № 22. P. 8044.
477. Хурсан С.Л. Гомодесмический метод определения энергии диссоциации связей О–Н в фенолах // *Кинет. и катализ*. 2016. Т. 57. № 2. С. 164–175.
478. Варламов В.Т., Овчинников М.Ю., Хурсан С.Л. Энергии диссоциации лабильных связей С–Н в аддуктах тиильных радикалов с хиноидными соединениями // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 2024. № 2. С. 328–338.
479. Khursan S.L., Ovchinnikov M.Y., Varlamov V.T. O-H/N-H Bond Dissociation Energies in 1,4-Hydroquinone, 4-Hydroxydiphenylamine, *N,N'*-Diphenyl-1,4-phenylenediamine, and Their Phenoxyl and Aminyl Radicals // *J. Mol. Graph. Model.* 2025. V. 136. P. 108959.
480. Ilyina I.V., Zarubaev V.V., Lavrentieva I.N., Shtro A.A., Esaulkova I.L., Korchagina D.V., Borisevich S.S., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Highly Potent Activity of Isopulegol-Derived Substituted Octahydro-2*H*-chromen-4-ols Against Influenza A and B Viruses // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. V. 28. № 11. P. 2061–2067.
481. Artyushin O.I., Sharova E.V., Vinogradova N.M., Genkina G.K., Moiseeva A.A., Klemenkova Z.S., Orshanskaya I.R., Shtro A.A., Kadyrova R.A., Zarubaev V.V., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F., Brel V.K. Synthesis of Camphene Derivatives Using Click Chemistry Methodology and Study of Their Antiviral Activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. V. 27. № 10. P. 2181–2184.
482. Khomenko T.M., Zarubaev V.V., Kireeva M.V., Volobueva A.S., Slita A.V., Borisevich S.S., Korchagina D.V., Komarova N.I., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. New Type of Anti-Influenza Agents Based on Benzo[d][1,3]dithiol Core // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020. V. 30. № 24. P. 127653.
483. Ilyina I.V., Patrusheva O.S., Zarubaev V.V., Misiurina M.A., Slita A.V., Esaulkova I.L., Korchagina D.V., Gatilov Y.V., Borisevich S.S., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Influenza Antiviral Activity of F- and OH-Containing Isopulegol-Derived Octahydro-2*H*-chromenes // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. V. 31. P. 127677.
484. Zarubaev V.V., Pushkina E.A., Borisevich S.S., Galochkina A.V., Garshina A.V., Shtro A.A., Egorova A.A., Sokolova A.S., Khursan S.L., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. Selection of Influenza Virus Resistant to the Novel Camphor-Based Antiviral Camphene Results in Loss of Pathogenicity // *Virology*. 2018. V. 524. P. 69–77.
485. Volobueva A.S., Yarovaya O.I., Kireeva M.V., Borisevich S.S., Kovaleva K.S., Mainagashv I.Y., Gatilov Y.V., Ilyina M.G., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. Discovery of New Ginsenoside-Like Compounds with High Antiviral Activity // *Molecules*. 2021. V. 26. № 22. P. 6846.
486. Chernyshov V.V., Yarovaya O.I., Esaulkova I.L., Sinigubova E., Borisevich S.S., Popadyuk I.I., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. Novel O-Acylated Amidoximes and Substituted 1,2,4-Oxadiazoles Synthesised from (+)-Ketopinic Acid Possessing Potent Virus-Inhibiting Activity Against Phylogenetically Distinct Influenza A Viruses // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022. V. 55. P. 128465.
487. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Baranova D.V., Galochkina A.V., Shtro A.A., Kireeva M.V., Borisevich S.S., Gatilov Y.V., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. Quaternary Ammonium Salts Based on (-)-Borneol as Effective Inhibitors of Influenza Virus // *Arch. Virol.* 2021. V. 166. № 7. P. 1965–1976.
488. Yarovaya O.I., Kovaleva K.S., Borisevich S.S., Rybalova T.V., Gatilov Y.V., Sinigubova E.O., Volobueva A.S., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. Synthesis and Antiviral Properties of Tricyclic

Amides Derived from  $\alpha$ -Humulene and  $\beta$ -Caryophyllene // *Mendeleev Commun.* 2022. V. 32. № 5. P. 609–611.

489. Borisevich S.S., Zarubaev V.V., Shcherbakov D.N., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. Molecular Modeling of Viral Type I Fusion Proteins: Inhibitors of Influenza Virus Hemagglutinin and the Spike Protein of Coronavirus // *Viruses*. 2023. V. 15. № 4. P. 1008.

490. Yarovaya O.I., Shcherbakov D.N., Borisevich S.S., Sokolova A.S., Gureev M.A., Khamitov E.M., Rudometova N.B., Zybina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Rogachev A.D., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. Borneol Ester Derivatives as Entry Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses // *Viruses*. 2022. V. 14. № 6. P. 1293.

491. Sokolova A.S., Putilova V.P., Yarovaya O.I., Zybina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Shcherbakov D.N., Orshanskaya I.R., Sinegubova E.O., Esaulkova I.L., Borisevich S.S., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Zarubaev V.V., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. Synthesis and Antiviral Activity of Camphene Derivatives Against Different Types of Viruses // *Molecules*. 2021. V. 26. № 8. P. 2230.

492. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Kuzminykh L.V., Shtro A.A., Klabukov A.M., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V., Petukhova G.D., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Salakhutdinov N.F. Discovery of *N*-Containing (-)-Borneol Esters as Respiratory Syncytial Virus Fusion Inhibitors // *Pharmaceuticals*. 2022. V. 15. № 11. P. 1341.

493. Borisevich S.S., Gureev M.A., Yarovaya O.I., Zarubaev V.V., Kostin G.A., Porozov Y.B., Salakhutdinov N.F. Can Molecular Dynamics Explain Decreased Pathogenicity in Mutant Camphene-Resistant Influenza Virus? // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2022. V. 40. № 12. P. 5481–5492.

494. Borisevich S.S., Khamitov E.M., Gureev M.A., Yarovaya O.I., Rudometova N.B., Zybina A.V., Mordvinova E.D., Shcherbakov D.N., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. Simulation of Molecular Dynamics of SARS-CoV-2 S-Protein in the Presence of Multiple Arbidol Molecules: Interactions and Binding Mode Insights // *Viruses*. 2022. V. 14. № 1. P. 112.

495. Filimonov A.S., Yarovaya O.I., Zaykovskaya A.V., Rudometova N.B., Shcherbakov D.N., Chirkova V.Y., Baev D.S., Borisevich S.S., Luzina O.A., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. (+)-Usnic Acid and Its Derivatives as Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses // *Viruses*. 2022. V. 14. № 10. P. 2174.

496. Yarovaya O.I., Filimonov A.S., Baev D.S., Borisevich S.S., Chirkova V.Y., Zaykovskaya A.V., Mordvinova E.D., Belenkaya S.V., Shcherbakov D.N., Luzina O.A., Pyankov O.V., Salakhutdinov N.F. Usnic Acid Based Thiazole-Hydrazones as Multi-Targeting Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses // *New J. Chem.* 2023. V. 47. № 43. P. 19865–19879.

497. Shtro A.A., Klabukov A.M., Garshina A.V., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V., Khomenko T.M.,

Bobkov D.E., Lozhkov A.A., Sivak K.V., Yakovlev K.S., Komissarov A.B., Borisevich S.S., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Identification and Study of the Action Mechanism of Small Compound That Inhibits Replication of Respiratory Syncytial Virus // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 16. P. 12915.

498. Khomenko T.M., Shtro A.A., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V., Garshina A.V., Borisevich S.S., Korchagina D.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. New Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Replication Based on Monoterpene-Substituted Arylcoumarins // *Molecules*. 2023. V. 28. № 6. P. 2751.

499. Khomenko T.M., Shtro A.A., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V., Petukhova G.D., Borisevich S.S., Korchagina D.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Monoterpene-Containing Substituted Coumarins as Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Replication // *Molecules*. 2021. V. 26. № 24. P. 7614.

500. Tsypyshev D.O., Klabukov A.M., Razgulaeva D.N., Galochkina A.V., Shtro A.A., Borisevich S.S., Khomenko T.M., Volcho K.P., Komarova N.I., Salakhutdinov N.F. Design, Synthesis and Antiviral Evaluation of Triazole-Linked 7-Hydroxycoumarin-Monoterpene Conjugates as Inhibitors of RSV Replication // *RSC Med. Chem.* 2025. V. 16. № 3. P. 1151–1171.

501. Борисевич С.С., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Могут ли методы молекулярной динамики объяснить различную активность стереоизомеров в отношении респираторно-синцитиального вируса? // *Журн. структур. химии*. 2024. Т. 65. № 1. С. 120–129.

502. Борисевич С.С., Гуреев М.А. Молекулярное моделирование взаимодействия ингибиторов слияния с F-белком респираторно-синцитиального вируса // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 2023. № 11. С. 2548–2559.

503. Mozhaitsev E.S., Suslov E.V., Rastrepayeva D.A., Yarovaya O.I., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Kolybalov D.S., Arkhipov S.G., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Serova O.A., Brunilin R.V., Vernigora A.A., Nawrozkiy M.B., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of the Cage-Amide Derived Orthopox Virus Replication Inhibitors // *Viruses*. 2023. V. 15. № 1. P. 239.

504. Sokolova A.S., Kovaleva K.S., Kuranov S.O., Bormotov N.I., Borisevich S.S., Zhukovets A.A., Yarovaya O.I., Serova O.A., Nawrozkiy M.B., Vernigora A.A., Davidenko A.V., Khamitov E.M., Peshkov R.Y., Shishkina L.N., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of (+)-Camphor- and (-)-Fenchone-Based Derivatives as Potent Orthopoxvirus Inhibitors // *Chem. Med. Chem.* 2022. V. 17. № 12. Article ID e202100771.

505. Борисевич С.С., Горохов Я.В., Архипов С.Г. Молекулярное моделирование взаимодействия производных адамантана с белком ацил-КоА синтетазы длинной цепи 4 вируса оспы // *Журн. структур. химии*. 2024. Т. 65. № 5. С. 567–578.

506. Grabovskii S.A. Methods of Density Functional Theory for Calculations of the RO-OOH Bond Dissociation Enthalpy // Вестн. Башк. ун-та. 2022. Т. 27. № 2. С. 584–589.
507. Grabovskiy S.A., Khalitova L.R., Fedorova A.V., Lobov A.N., Rol'nik L.Z., Kabal'nova N.N. Synthesis and Kinetic Regularities of the Thermal Decomposition of New Hydrotrioxides of Cyclic Alcohols // Russ. Chem. Bull. 2016. V. 65. № 2. P. 464–468.
508. Khalitova L.R., Grabovskiy S.A., Antipin A.V., Spirikhin L.V., Kabal'nova N.N. Products of Ozone Oxidation of Some Saturated Cyclic Hydrocarbons // Russ. J. Org. Chem. 2015. V. 51. № 12. P. 1710–1716.
509. Grabovskiy S.A. Mechanism of the Reaction of Tris(trimethylsilyl)silane with Ozone // Russ. J. Gen. Chem. 2022. V. 92. № 8. P. 1443–1448.
510. Andriyashina N.M., Grabovskii S.A., Safiullin R.L. Decomposition Kinetics of 1,1-Dihydroperoxycyclohexane in Some Organic Solvents // Lett. Org. Chem. 2023. V. 20. № 3. P. 193–196.
511. Grabovskii S.A., Andriyashina N.M., Lobov A.N., Antipin A.V., Safiullin R.L. Catalyst-Free Oxidation of Sulfides to Sulfoxides by gem-Dihydroperoxide Under Mild Conditions // Synlett. 2023. V. 34. № 11. P. 1247–1252.
512. Baeva L.A., Grabovskiy S.A., Biktasheva L.F., Safiullin R.L. Chemoselective Synthesis of 4-[(Alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethylisoxazoles Facilitated by 1,1-Di(hydroperoxy)cyclohexane // Russ. Chem. Bull. 2023. V. 72. № 10. P. 2399–2403.
513. Grabovskii S.A., Ovchinnikov M.Y., Andriyashina N.M., Erastov A.S., Safiullin R.L. Kinetic Mass Spectrometry as an Approach to Understanding the Mechanism of the tert-Amylethyl Sulfide Oxidation by Cyclohexanediyl Dihydroperoxide // Russ. J. Gen. Chem. 2023. V. 93. Suppl. 1. P. S232–S237.
514. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. Г-кетосульфиды и гидроксисульфиды из метантиолата натрия сульфидно-щелочных растворов // Нефтехимия. 2019. Т. 59. № 7. С. 788–794.
515. Baeva L.A., Biktasheva L.F., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. Condensation of Acetylacetone with Formaldehyde and Thiols // Russ. J. Org. Chem. 2013. V. 49. № 9. P. 1283–1286.
516. Baeva L.A., Nugumanov R.M., Biktasheva L.F., Nugumanov T.R., Fatykhov A.A. Synthesis of Ethyl 2-[Alkyl(benzyl)sulfanylmethyl]-3-oxobutanoates and 3H-Pyrazol-3-ones Based Thereon // Russ. J. Org. Chem. 2019. V. 55. № 4. P. 442–447.
517. Baeva L.A., Nugumanov R.M., Gataullin R.R., Fatykhov A.A.  $\alpha$ -Substituted  $\beta$ -Mercapto Ketone Based Synthesis of 3-Alkyl-3-[(Alkylsulfanyl)methyl]-2-methyl-3H-indoles // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. V. 57. № 5. P. 543–547.
518. Baeva L.A., Biktasheva L.F., Fatykhov A.A., Galimzyanova N.F. Synthesis and Fungicidal Activity of 4-[(Alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethylisoxazoles // Russ. J. Appl. Chem. 2022. V. 95. № 7. P. 1030–1035.
519. Baeva L.A., Nugumanov R.M., Gataullin R.R., Fatykhov A.A. Reaction of 3-[(Alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones with Nicotinic Hydrazide // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. V. 56. № 5. P. 548–554.
520. Baeva L.A., Biktasheva L.F., Gataullin R.R., Nugumanov T.R. Synthesis of 4-{4-[(Alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-1-carbonyl}pyridines from 3-[(Alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones // Russ. J. Org. Chem. 2023. V. 59. № 6. P. 1008–1015.
521. Baeva L.A., Gataullin R.R. Reaction of 3-(Alkylsulfanylmethyl)pentane-2,4-diones and 4-(Alkylsulfanyl)-3-(alkylsulfanylmethyl)butan-2-ones with Phenylhydrazine in the Presence of Zinc Chloride // Russ. J. Org. Chem. 2021. V. 57. № 7. P. 1167–1172.
522. Baeva L.A., Gataullin R.R., Nugumanov R.M. A Synthesis of Triacetyl-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydropyridine by the Reaction of 3-[(Alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones with Aniline // Chem. Heterocycl. Compd. 2024. V. 60. № 1. P. 107–110.
523. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Фатыхов А.А. Синтез 5-[(алкилсульфанил)метил]-1,3-диоксанов из 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-диола // Журн. общ. химии. 2024. Т. 94. № 2. С. 194–202.
524. Yakupova L.R., Migranov A.R., Baeva L.A., Safiullin R.L. Antioxidant Activity of 4-[Alkyl(benzyl)sulfanylmethyl]-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-ones // Russ. Chem. Bull. 2023. V. 72. № 10. P. 2508–2512.
525. Yakupova L.R., Baeva L.A., Safiullin R.L. Reactivity of Peroxyl Radicals with 5-Methyl-4-[(Propylsulfanyl)methyl]-2,4-Dihydro-3H-Pyrazol-3-one // Kinet. Catal. 2021. V. 62. № 1. P. 56–61.
526. Шеина Л.В., Кузьмина Е.В., Карасева Е.В., Галлямов А.Г., Просочкина Т.Р., Колосницын В.С. Термохимическая и электрохимическая стабильность электролитных систем на основе сульфолана // Журн. прикл. химии. 2018. Т. 91. № 9. С. 1257–1264.
527. Sheina L.V., Karaseva E.V., Kolosnitsyn V.S. Physicochemical Properties of Lithium Bis(trifluoromethanesulfonyl)imide Solutions in Sulfolane // Russ. J. Phys. Chem. A. 2024. V. 98. № 3. P. 431–439.
528. Шеина Л.В., Иванов А.Л., Карасева Е.В., Колосницын В.С. Физико-химические и электрохимические свойства растворов бис(оксалато)бората лития в сульфолане // Электрохимия. 2021. Т. 57. № 12. С. 743–755.
529. Kolosnitsyn V.S., Sheina L.V., Mochalov S.E. Physicochemical and Electrochemical Properties of Sulfolane Solutions of Lithium Salts // Russ. J. Electrochem. 2008. V. 44. № 5. P. 575–578.
530. Колосницын В.С., Кузьмина Е.В., Шеина Л.В. Тезисы докладов XII международной конференции «Фундаментальные проблемы преобразования энергии в литиевых системах». Краснодар: Кубанский гос. ун-т, 2012. 252 с.

531. Шеина Л.В., Карасева Е.В., Шакирова Н.В., Колосницын В.С. Низкотемпературные свойства электролитных систем на основе смесей сульфолана для литиевых и литий-ионных аккумуляторов // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 10. С. 2377–2383.
532. Sheina L.V., Karaseva E.V., Lobov A.N., Kolosnitsyn V.S. Physicochemical and Electrochemical Properties of Lithium Trifluoromethanesulfonate Solutions in Sulfolane Mixtures with 1,3-Dioxolane // Russ. J. Phys. Chem. A. 2025. V. 99. № 2. P. 308–317.
533. Sheina L.V., Kuzmina E.V., Karaseva E.V., Kolosnitsyn V.S. Physicochemical Properties of Lithium Perchlorate Solutions in Sulfolane Mixtures with Acetates // Russ. J. Phys. Chem. A. 2025. V. 99. № 7. P. 1546–1551.
534. Yusupova A.R., Kuzmina E.V., Kolosnitsyn V.S. Theoretical Investigation of the Structure and Physicochemical Properties of Alkaline and Alkaline Earth Metal Perchlorate Solutions in Sulfolane // J. Phys. Chem. B. 2022. V. 126. № 39. P. 7676–7685.
535. Юсупова А.Р., Камалова Г.Б., Шеина Л.В., Кузьмина Е.В., Колосницын В.С. Определение фазового перехода растворов литиевых солей в сульфолане методом молекулярной динамики // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 10. С. 2330–2337.
536. Шеина Л.В., Карасева Е.В., Батталова Е.А., Иванов С.П., Колосницын В.С. Сольватные ионные жидкости. Оценка возможности определения состава методом газожидкостной хроматографии // Журн. физ. химии. 2022. Т. 96. № 6. С. 904–910.
537. Карасева Е.В., Саввина А.А., Кузьмина Е.В., Мочалов С.Э., Колосницын В.С. Исследование состава сольватных комплексов перхлората лития с сульфоланом методом вакуумной гравиметрии // Журн. физ. химии. 2022. Т. 96. № 1. С. 70–75.
538. Golubyatnikova L.G., Mishinkin V.Y., Garipov D.R., Yusupova A.R., Kolosnitsyn D.V., Kuzmina E.V., Kolosnitsyn V.S. Solvate Complex  $\text{LiAlCl}_4\cdot\text{SO}_2$ : Synthesis and Physical-Chemical Properties // J. Phys. Chem. B. 2024. V. 128. № 48. P. 11955–11962.
539. Pilyugina Y., Kuzmina E.V., Kolosnitsyn V.S. Review—Recent Advancements in Sulfide Solid Electrolytes for All-Solid-State Lithium-Sulfur Batteries // ECS J. Solid State Sci. Technol. 2024. V. 13. № 6. P. 065011.
540. Карасева Е.В., Шеина Л.В., Колосницын В.С. Синтез сульфида лития карботермическим восстановлением сульфата лития нефтяным коксом // Журн. прикл. химии. 2020. Т. 93. № 12. С. 3–10.
541. Pilyugina Y.A., Mishinkin V.Y., Kuzmina E.V., Li B.-Q., Zhang Q., Kolosnitsyn V.S. The Sulfide Solid Electrolyte Synthesized via Carbothermal Reduction of Lithium Sulfate for Solid-State Lithium-Sulfur Batteries // Inorg. Chem. Commun. 2025. V. 169. P. 113926.
542. Kuzmina E., Karaseva E., Ivanov A., Kolosnitsyn D., Mochalov S., Kumar R.V., Kolosnitsyn V. Mitigating Strategy in Lithium Dendrite Formation in a Li–S Cell in Accelerated Cycling Tests // Electrochim. Acta. 2019. V. 327. P. 135007.
543. Шеина Л.В., Иванов А.Л., Карасева Е.В., Колосницын В.С. Влияние бис(оксалато)бората лития на циклирование литиевого электрода в растворах перхлората лития в сульфолане // Электрохимия. 2022. Т. 58. № 3. С. 121–128.
544. Карасева Е.В., Мочалов С.Е., Колосницын В.С. Влияние природы растворителя на состав катодных осадков, образующихся на стальном электроде // Электрохимия. 2022. Т. 58. № 5. С. 569–578.
545. Колосницын Д.В., Осипова Д.А., Кузьмина Е.В., Карасева Е.В., Колосницын В.С. Анализ спектров электрохимического импеданса литиевого электрода с использованием функции распределения времен релаксации // Электрохимия. 2023. Т. 59. № 7. С. 417–430.
546. Karaseva E.V., Mochalov S.E., Kolosnitsyn V.S. The Effects of Temperature and Lithium Polysulfides on the Composition of Lithium Cathodic Deposits Formed at a Steel Electrode // Russ. J. Electrochem. 2024. V. 60. № 4. P. 252–262.
547. Mochalov S.E., Nurgaliev A.R., Kuzmina E.V., Ivanov A.L., Kolosnitsyn V.S. Specifics of Magnetron Sputtering of Lithium from Liquid-Phase Target // Vacuum. 2019. V. 168. P. 108816.
548. Mochalov S.E., Kuzmina E.V., Kamalova G.B., Karaseva E.V., Kolosnitsyn V.S. Effect of  $\text{Ar}/\text{N}_2$  Ratio on Morphology and Electrochemical Properties of Lithium Electrodes Manufactured by Magnetron Sputtering // J. Electrochem. Soc. 2023. V. 170. № 11. P. 110533.
549. Ivanov A.L., Mochalov S.E., Kuzmina E.V., Karaseva E.V., Kolosnitsyn V.S. On the Interaction of Lithium Nitride with Lithium Metal // Solid State Ionics. 2022. V. 377. P. 115870.
550. Egorova N.V., Nasyrova R.R., Mishinkin B.Y., Zimin Y.S., Kuzmina E.V., Kolosnitsyn V.S. Influence of the Temperature of the Heat Treatment in a Nitrogen Atmosphere on the Physicochemical and Electrochemical Properties of Petroleum Coke // Russ. J. Appl. Chem. 2023. V. 96. № 8. P. 780–787.
551. Кузьмина Е.В., Чудова Н.В., Колосницын В.С. Влияние плотности тока на удельные характеристики отрицательных электродов для литий-ионных аккумуляторов на основе термообработанного нефтяного кокса // Электрохимия. 2023. Т. 59. № 2. С. 101–110.
552. Кузьмина Е.В., Карасева Е.В., Чудова Н.В., Мельникова А.А., Колосницын В.С. О возможности определения термодинамических функций электрохимической системы Li–S методом ЭДС // Электрохимия. 2019. Т. 55. № 10. С. 1215–1225.
553. Karaseva E.V., Khramtsova L.A., Shakirova N.V., Kuzmina E.V., Kolosnitsyn V.S. Sulfur Solubility in Sulfolane Electrolytes Suitable for Lithium-Sulfur Batteries // Russ. J. Gen. Chem. 2023. V. 93. № 5. P. 1155–1161.

554. Karaseva E.V., Ionina A.M., Khramtsova L.A., Shakirova N.V., Kolosnitsyn V.S. Solubility of Lithium Octasulfide in Sulfolane Solutions of Lithium Perchlorate // *Russ. J. Gen. Chem.* 2024. V. 94. № 7. P. 1689–1695.
555. Karaseva E.V., Kuzmina E.V., Li B.-Q., Zhang Q., Kolosnitsyn V.S. Effect of the Anionic Composition of Sulfolane Based Electrolytes on the Performances of Lithium-Sulfur Batteries // *J. Energy Chem.* 2024. V. 95. P. 231–240.
556. Karaseva E.V., Kuzmina E.V., Kolosnitsyn D.V., Shakirova N.V., Sheina L.V., Kolosnitsyn V.S. The Mechanism of Effect of Support Salt Concentration in Electrolyte on Performance of Lithium-Sulfur Cells // *Electrochim. Acta.* 2019. V. 296. P. 1102–1114.
557. Karaseva E.V., Khramtsova L.A., Lobov A.N., Kuzmina E.V., Eroglu D., Kolosnitsyn V.S. Features of Cycling of Lithium-Sulfur Cells with Electrolytes Based on Sulfolane Solutions of  $\text{LiPF}_6$  and  $\text{LiBF}_4$  // *J. Power Sources.* 2022. V. 548. P. 231980.
558. Kolosnitsyn V.S., Kuzmina E.V., Karaseva E.V. On the Reasons for Low Sulphur Utilization in the Lithium-Sulphur Batteries // *J. Power Sources.* 2015. V. 274. P. 203–210.
559. Колосницын В.С., Карасева Е.В., Кузьмина Е.В., Иванов А.Л. Почему количество электролита влияет на характеристики литий-серных ячеек // *Электрохимия.* 2016. Т. 52. № 3. С. 315–325.
560. Kuzmina E.V., Yusupova A.R., Karaseva E.V., Chen X., Zhang Q., Kolosnitsyn V.S. Structure and Physicochemical Properties of Solutions of Lithium Polysulfides in Tetrasolvate of Lithium Perchlorate with Sulfolane Molecular Dynamics Modeling // *J. Phys. Chem. B.* 2024. V. 128. № 32. P. 7833–7847.
561. Kuzmina E.V., Karaseva E.V., Kolosnitsyn D.V., Sheina L.V., Shakirova N.V., Kolosnitsyn V.S. Sulfur Redistribution Between Positive and Negative Electrodes of Lithium-Sulfur Cells During Cycling // *J. Power Sources.* 2018. V. 400. P. 511–517.
562. Kuzmina E., Karaseva E., Ivanov A., Kolosnitsyn V. On the Factors Affecting Aging and Self-Discharge of Lithium-Sulfur Cells. Effect of Positive Electrode Composition // *Energy Technol.* 2019. V. 7. № 12. P. 1900134.
563. Колосницын Д.В., Карасева Е.В., Кузьмина Е.В., Колосницын В.С. О возможности моделирования разрядных характеристик литий-серных аккумуляторов с использованием нечетких нейронных сетей // *Электрохимия.* 2021. Т. 57. № 3. С. 190–194.
564. Мочалов С.Э., Антипин А.В., Нургалиев А.Р., Колосницын Д.В., Колосницын В.С. Аппаратно-программный комплекс для исследования зарядно-разрядных характеристик вторичных химических источников тока // *Приборы и техн. эксп.* 2021. № 4. С. 133–140.
565. Мочалов С.Э., Нургалиев А.Р., Кузьмина Е.В., Колосницын В.С. Калориметр теплового потока для исследования химических источников тока // *Науч. приборостр.* 2015. Т. 25. № 2. С. 45–52.
566. Мочалов С.Э., Нургалиев А.Р., Антипин А.В., Кузьмина Е.В., Колосницын В.С. Электрохимический калориметр теплового потока // *Электрохимия.* 2016. Т. 52. № 5. С. 506–513.
567. Yangirov T.A., Fatykhov A.A., Sedova E.A., Khalilov L.M., Meshcheryakova E.S., Ivanov S.P., Salazkin S.N., Kraikin V.A. The Rotameric (R,S)- and (R,R)-Biaryl-3,3'-dipthalides of Polyphenylene Series // *Tetrahedron.* 2019. V. 75. № 9. P. 1282–1292.
568. Yangirov T.A., Fatykhov A.A., Sedova E.A., Gileva N.G., Khafizova R.R., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kraikin V.A. Ni(0)-Catalyzed Dimerization of o-Keto Carboxylic Acid Pseudochlorides // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. № 5. P. 670–677.
569. Kraikin V.A., Gileva N.G., Yangirov T.A., Ivanov S.P., Fatykhov A.A., Davankov V.A., Ilyin M.M., Salazkin S.N. Additivity of Retention of Diastereoisomeric and Enantiomeric Arylphthalides, Aryl(arylene)phthalides and Aryldipthalides of Dyadic and Triadic Composition // *J. Chromatogr. A.* 2020. V. 1630. P. 461527.
570. Kraikin V.A., Yangirov T.A., Fatykhov A.A., Ivanova V.P., Sedova E.A., Gileva N.G., Ionova I.A. Polyarylenedipthalides: A New Class of Phthalide-Type Polyheteroarylenes // *High Perform. Polym.* 2017. V. 29. № 6. P. 677–690.
571. Патент 2711332. Рос. Федерация. № 2016104234, заявл. 09.02.2016; опубл. 14.08.2017. Бюл. № 27. 7 с.
572. Патент 2711333. Рос. Федерация. № 2016129570, заявл. 07.02.2016; опубл. 11.03.2017. Бюл. № 31. 10 с.
573. Yangirov T.A., Abdullin B.M., Fatykhov A.A., Zakharova E.M., Salazkin S.N., Kraikin V.A. Diphenyl Oxide Copolyarylenephthalides with Different Ratio of Phthalide and Dipthalide Groups // *Polym. Sci. Ser. B.* 2021. V. 63. № 1. P. 13–21.
574. Yangirov T.A., Gileva N.G., Fatykhov A.A., Zakharova E.M., Salazkin S.N., Kraikin V.A. ortho-Diketo Carboxylic Acids of Complicated Structure Based on Bisphenols and 2-(4-Fluorobenzoyl)benzoic Acid as Intermediates for the Synthesis of New Phthalide-Containing Acyl Dichlorides and Related Polymers // *Russ. Chem. Bull.* 2023. V. 72. № 10. P. 2492–2500.
575. Yangirov T.A., Gileva N.G., Fatykhov A.A., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kraikin V.A. New Synthetic Approach to o-Ketobenzoic Pseudo-Acid Chlorides // *Russ. J. Org. Chem.* 2022. V. 58. № 9. P. 1254–1259.
576. Ayupova A.R., Yangirov T.A., Abdullin B.M., Yumagulova R.K., Fatykhov A.A., Kraikin V.A. Copoly(arylene phthalides) in the Thermal Polymerization of Styrene // *Russ. Chem. Bull.* 2021. V. 70. № 9. P. 1804–1815.
577. Ayupova A.R., Yangirov T.A., Yumagulova R.K., Fatykhov A.A., Kraikin V.A. Effect of Synthesis Conditions on the Regularities of Formation of Arylenephthalide-Styrene Copolymers // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. V. 92. № 6. P. 996–1004.

578. Yangirov T.A., Yumagulova R.K., Ayupova A.R., Fatykhov A.A., Kraikin V.A. Synthesis and Structure of Diphenyl Oxide–Diphenyl Sulfide (Co)polyarylene Diphthalides and Their Copolymers with Styrene // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. V. 93. Suppl. 1. P. S334–S346.
579. Юмагулова Р.Х., Янгиров Т.А., Аюпова А.Р., Крайкин В.А. Спектрофотометрический анализ сополиарилефталидов и их сополимеров с метилметакрилатом и стиролом // *Журн. общ. химии.* 2024. Т. 94. № 6. С. 746–756.
580. Юмагулова Р.Х., Янгиров Т.А., Аюпова А.Р., Захарова Е.М., Крайкин В.А. Термические свойства сополиарилефталидов и полиарилефталид-стирольных сополимеров // *Журн. прикл. химии.* 2024. Т. 97. № 3. С. 221–232.
581. Kraikin V.A., Fatykhov A.A., Sakhipova I.I., Sedova E.A., Egorov A.E., Salazkin S.N. <sup>13</sup>C NMR Spectroscopy of Copoly(arylenephthalide) Derivatives with Diphenyloxide and Terphenyl Fragments in the Main Chain // *Magn. Reson. Chem.* 2013. V. 51. № 10. P. 621–629.
582. Fatykhov A.A., Sedova E.A., Egorov A., Salazkin S.N., Kraikin V.A. NMR Study of Phthalide-Type Poly(phenylene)s. Symmetry and Additivity // *Magn. Reson. Chem.* 2017. V. 55. № 10. P. 958–966.
583. Kraikin V.A., Fatykhov A.A., Gileva N.G., Kravchenko A.A., Salazkin S.N. NMR Study of Dyadic and Triadic Splitting in Copoly(arylene)phthalides Based on Diphenyl Oxide and Diphenyl Sulfide // *Magn. Reson. Chem.* 2021. V. 59. № 1. P. 61–73.
584. Kraikin V.A., Fatykhov A.A., Gileva N.G., Yangirov T.A., Salazkin S.N. NMR Investigation of Tetrad Splitting in Regularly Alternating Diphenylene Oxide–Diphenylene Sulfide Copolyarylenephthalides of Periodic Structure // *Polym. Sci. Ser. B.* 2023. V. 65. № 1. P. 69–77.
585. Shishlov N.M., Akhmetzyanov S.S., Khursan S.L. Generation of Stable Carbocations in Polydiphenylenesulfophthalide and Ortho-Substituted Polytrialkylcarbinols upon Water Desorption // *J. Polym. Res.* 2015. V. 22. № 12. P. 241.
586. Shishlov N.M., Khursan S.L. Effect of Ion Interactions on the IR Spectrum of Benzenesulfonate Ion. Restoration of Sulfonate Ion Symmetry in Sodium Benzenesulfonate Dimer // *J. Mol. Struct.* 2016. V. 1123. P. 360–366.
587. Shishlov N.M., Akhmetzyanov S.S., Khursan S.L. DFT Analysis of the Structure and IR Spectrum of Potassium Salt of Diphenylsulfophthalide—a Model Compound for Polydiphenylenesulfophthalide Salts // *J. Mol. Struct.* 2017. V. 1130. P. 963–973.
588. Шишлов Н.М., Хурсан С.Л., Лазарев В.В., Нечаев В.В. Теоретический расчет геометрии и колебательных частот трифенилметана // *Журн. прикл. спектроскопии.* 2018. Т. 85. № 4. С. 525–531.
589. Шишлов Н.М., Хурсан С.Л. Электронные ловушки в полидифениленфталиде и полидифениленсульфотфталиде. экспериментальные проявления и квантово-химический анализ // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 2015. № 4. С. 766–773.
590. Антипин В.А., Хурсан С.Л. Определение энергии ловушек в пленках полифлуорениленфталид-методом термостимулированной люминесценции // *Хим. выс. энергий.* 2016. Т. 50. № 3. С. 236–238.
591. Шишлов Н.М., Ахметзянов Ш.С., Хурсан С.Л. О термостабильности литиевой соли полидифениленсульфотфталид-методом термостимулированной люминесценции // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 2016. № 10. С. 2437–2443.
592. Овчинников М.Ю. VizKin: Свидетельство о Государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023617165. Уфа: Уфимский федеральный исследовательский центр РАН, 2023.
593. Овчинников М.Ю. DIPSolver: Свидетельство о Государственной регистрации Программы для ЭВМ № 2023617206. Уфа: Уфимский федеральный исследовательский центр РАН, 2023.
594. Овчинников М.Ю., Антипин В.А., Хурсан С.Л. Кинетическая модель термостимулированной люминесценции пленок поли(дифениленфталид) // *Кинет. и катализ.* 2019. Т. 60. № 5. С. 547–554.
595. Ovchinnikov M.Y., Antipin V.A., Khursan S.L. Thermally Stimulated Luminescence of Poly(diphenylenephthalide) Films. Kinetics and Mechanistic Steps of Irradiative Processes // *J. Lumin.* 2020. V. 218. P. 116869.
596. Ovchinnikov M.Y., Antipin V.A., Khursan S.L. Activation Mechanisms of Recombination Processes in Irradiated Poly(arylenephthalides) // *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 2024. V. 448. P. 115347.
597. Zakharova E.M., Mingaleev V.Z., Zakharov V.P. Chemical and Biochemical Engineering. N.Y.: Apple Academic Press, 2015. P. 167–180.
598. Mingaleev V.Z. Effect of the Particle Size of the TiCl<sub>4</sub>-Al<sub>i</sub>-Bu<sub>3</sub> Catalyst on the Contribution from Mono- and Bimetallic Active Sites to the Polymerization of Isoprene // *Kinet. Catal.* 2016. V. 57. № 1. P. 52–60.
599. Plotnikova N.V., Styazhkin D.V., Chirko K.S., Ionova I.A., Islamova G.I., Mingaleeva G.R., Sagitova G.F., Mingaleev V.Z. Disperse Composition of Titanium–Magnesium Catalyst Particles and trans-1,4-Polyisoprene Granules in Short-Time Polymerization // *Polym. Sci. Ser. B.* 2018. V. 60. № 3. P. 283–289.
600. Mingaleev V.Z. Short-Time Polymerization and Convolution Kinetics in the Analysis of the Initiation Step of Isoprene Polymerization over Neodymium Catalyst // *Russ. Chem. Bull.* 2019. V. 68. № 3. P. 500–506.
601. Mingaleev V.Z., Sagitov D.R., Yaparova A.G., Chirko K.S., Mingaleeva G.R., Ionova I.A. Short-Time Isoprene Polymerization under the Action of a Titanium–Magnesium Catalyst // *Kinet. Catal.* 2017. V. 58. № 4. P. 377–382.
602. Mingaleev V.Z., Ionova I.A., Chirko K.S., Mingaleeva G.R., Sagitov D.R., Yaparova A.G. Kinetic Features of Short-Time Polymerization of Isoprene in the Presence of Supported Titanium–Magnesium Cata-

lyst // Polym. Sci. – Ser. B. 2017. V. 59. № 4. P. 397–404.

603. Mingaleev V.Z., Ionova I.A., Chirko K.S., Mingaleeva G.R., Sagitov D.R., Yaparova A.G. Structural and Kinetic Continuum in the Butadiene Polymerization with Titanium Catalysts // Dokl. Phys. Chem. 2017. V. 476. № 2. P. 177–180.

604. Kuznetsov S.I., Yunusova D.S., Yumagulova R.K., Miftakhov M.S., Kolesov S.V., Spivak S.I., Kantor O.G. Quantitative UV Spectrophotometric Analysis of Mixtures of Substituted C<sub>60</sub> Fullerenes // J. Appl. Spectrosc. 2015. V. 82. № 4. P. 644–652.

605. Yumagulova R.K., Kuznetsov S.I., Diniakhmetova D.R., Frizen A.K., Kraikin V.A., Kolesov S.V. On the Initial Stage of the Free-Radical Polymerizations of Styrene and Methyl Methacrylate in the Presence of Fullerene C<sub>60</sub> // Kinet. Catal. 2016. V. 57. № 3. P. 380–387.

606. Diniakhmetova D.R., Friesen A.K., Kolesov S.V. Quantum Chemical Modeling of the Addition Reactions of 1-n-Phenylpropyl Radicals to C<sub>60</sub> Fullerene // Int. J. Quantum Chem. 2016. V. 116. № 7. P. 489–496.

607. Diniakhmetova D.R., Frizen A.K., Yumagulova R.K., Kolesov S.V. Simulation of Potentially Possible Reactions at the Initial Stages of Free-Radical Polymerization of Styrene and Methyl Methacrylate in the Presence of Fullerene C<sub>60</sub> // Polym. Sci. – Ser. B. 2018. V. 60. № 3. P. 414–420.

608. Diniakhmetova D.R., Friesen A.K., Kolesov S.V. Reactions of Fullerene C<sub>60</sub> with Methyl Methacrylate Radicals: A Density Functional Theory Study // Int. J. Quantum Chem. 2020. V. 120. № 18. P. e26308.

609. Diniakhmetova D.R., Yumagulova R.K., Kolesov S.V. Reactivity of Short Radicals at the Initial Stages of Radical Polymerization of Allyl Chloride: Chain Growth Versus Addition to Fullerene // Int. J. Quantum Chem. 2022. V. 122. № 5. P. e26850.

610. Kolesov S.V., Nasibullin I.I., Frizen A.K., Sigaeva N.N., Galkin E.G. Regularities of Postpolymerization in a Vinyl Monomer-Metalocene-Radical Initiator System // Polym. Sci. – Ser. B. 2015. V. 57. № 2. P. 71–76.

611. Ulitin N.V., Tereshchenko K.A., Frizen A.K., Burakova A.O., Kolesov S.V., Shiyan D.A., Temnikova N.E. Kinetic Scheme and Rate Constants for Methyl Methacrylate Synthesis Occurring via the Radical-Coordination Mechanism // Kinet. Catal. 2017. V. 58. № 2. P. 122–132.

612. Friesen A.K., Ulitin N.V., Khursan S.L., Shiyan D.A., Tereshchenko K.A., Kolesov S.V. The Quantum-Chemical Analysis of Mechanism of Radical-Initiated Polymerization of Styrene in the Presence of Ferrocene // Mendeleev Commun. 2017. V. 27. № 4. P. 374–376.

613. Ulitin N.V., Tereshchenko K.A., Friesen A.K., Shiyan D.A., Takhautdinova A.V., Kolesov S.V., Khursan S.L. Modeling of Elementary Reactions and Kinetics of Radical-Initiated Methyl Metha-

crylate Polymerization in the Presence of Ferrocene // Int. J. Chem. Kinet. 2018. V. 50. № 10. P. 742–756.

614. Sigaeva N.N., Spirikhin L.V., Galimullin R.R., Glukhov E.A., Kolesov S.V. Copolymerization of Methyl Methacrylate and Styrene in Presence of Cyclopentadienyl Complexes of Iron, Titanium, and Manganese // Polym. Sci. – Ser. B. 2019. V. 61. № 3. P. 231–239.

615. Tereshchenko K.A., Shiyan D.A., Ulitin N.V., Kolesov S.V., Khursan S.L. Experimental Study and Kinetic Modeling of Radical-Coordination Styrene Polymerization with Participation of Ferrocene // J. Polym. Res. 2022. V. 29. № 10. P. 420.

616. Vdovina O.Y., Galimullin R.R., Abdullin M.F., Smirnov A.V., Kolesov S.V. Formation of Active Centers of Polymer Catalysts for Radical-Coordination Polymerization // Mendeleev Commun. 2024. V. 34. № 5. P. 721–724.

617. Mudarisova R.K., Kukovinets O.S., Kolesov S.V., Novoselov I.V. Intermolecular Interactions of Apple Pectin with L-Phenylalanine and L-Histidine in Aqueous Solutions // Russ. J. Phys. Chem. A. 2021. V. 95. № 9. P. 1835–1840.

618. Mudarisova R.K., Sagitova A.F., Kukovinets O.S., Kolesov S.V. Intermolecular Interactions between Iodine and Low-Methoxylated Apple Pectin Modified with Pharmacophores // Polym. Sci. Ser. B. 2023. 2023. V. 65. № 1. P. 26–34.

619. Mudarisova R.K., Kukovinets O.S., Kolesov S.V. Formation of Copper(II) Complexes with Low- and High-Methoxylated Pectins Modified with Salicylic and Anthranilic Acids // Russ. J. Gen. Chem. 2020. V. 90. № 11. P. 2134–2140.

620. Mudarisova R.K., Kukovinets O.S., Kolesov S.V. Manganese(II) Complex Compounds with Apple Pectin Modified with Amino Acids (L-Phenylalanine, L-Histidine, and L-Tryptophan) // Russ. J. Gen. Chem. 2022. V. 92. № 11. P. 2297–2305.

621. Babaev M.S., Vorob'eva A.I., Chernysheva Y.S., Zakir'yanova O.V., Spirikhin L.V., Kolesov S.V. Microparticles of Poly-N,N'-diallyl-N,N'-dimethylammonium Chloride Polyelectrolyte Complexes as Drug Carriers // Russ. J. Appl. Chem. 2015. V. 88. № 9. P. 1494–1499.

622. Babaev M., Lobov A., Shishlov N., Zakharova E., Orlov A., Baymiev A., Kolesov S. Nanoparticles of Self-Organizing Ionic Complexes Based on a Copolymer of N,N'-Diallyl-N,N'-dimethylammonium Chloride with N-Vinylpyrrolidone Modified by Betulonic Acid // React. Funct. Polym. 2021. V. 165. P. 104968.

623. Babaev M.S., Lobov A.N., Shishlov N.M., Kolesov S.V. pH-Sensitive Particles of Polymer-Surfactant Complexes Based on a Copolymer of N,N'-Diallyl-N,N'-dimethylammonium Chloride with Maleic Acid and Sodium Dodecyl Sulfate // React. Funct. Polym. 2022. V. 178. P. 105359.

624. Gurina M.S., Vil'danova R.R., Badykova L.A., Vlasova N.M., Kolesov S.V. Microparticles Based on Chitosan-Hyaluronic Acid Interpolyelectro-



lyte Complex, Which Provide Stability of Aqueous Dispersions // *Russ. J. Appl. Chem.* 2017. V. 90. № 2. P. 219–224.

625. Kolesov S.V., Gurina M.S., Mudarisova R.K. On the Stability of Aqueous Nanodispersions of Polyelectrolyte Complexes Based on Chitosan and N-Succinyl-Chitosan // *Polym. Sci. – Ser. A.* 2019. V. 61. № 3. P. 253–259.

626. Badykova L.A., Mudarisova R.K., Kolesov S.V. Polyelectrolyte Complexes of Poly(N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium Chloride) and Drug Microparticles on Their Basis // *Polym. Sci. Ser. B.* 2023. V. 65. № 1. P. 3–9.

627. Vil'danova R.R., Sigaeva N.N., Kukovynets O.S., Volodina V.P., Spirikhin L.V., Zaidullin I.S., Kolesov S.V. Modification of Hyaluronic Acid and Chitosan, Aimed at Developing Hydrogels for Ophthalmology // *Russ. J. Appl. Chem.* 2014. V. 87. № 10. P. 1547–1557.

628. Ostakhov S.S., Kayumova R.R., Vildanova R.R., Sigaeva N.N., Khusniddinov I.I., Kolesov S.V., Khursan S.L. Spectral–Luminescent Study of a Hydrogel Based on Hyaluronic Acid Dialdehyde and Chitosan Succinate Containing the Lucentis Drug // *High Energy Chem.* 2018. V. 52. № 1. P. 34–37.

629. Vildanova R.R., Sigaeva N.N., Kukovynets O.S., Kolesov S.V. Preparation and Rheological Properties of Hydrogels Based on N-Succinyl Chitosan and Hyaluronic Acid Dialdehyde // *Polym. Test.* 2021. V. 96. P. 107120.

630. Vildanova R., Lobov A., Spirikhin L., Kolesov S. Hydrogels on the Base of Modified Chitosan and Hyaluronic Acid Mix as Polymer Matrices for Cytostatics Delivery // *Gels.* 2022. V. 8. № 2. P. 104.

631. Kiselev V.A., Mudarisova R.K., Badykova L.A., Kolesov S.V., Mingaleev V.Z. Rheological Properties and Swelling Kinetics of Hydrogels Based on Polymer Complexes of Pectin and Arabinogalactan // *Polym. Sci. – Ser. A.* 2024. V. 66. № 2. P. 177–186.

632. Mingaleeva G.R., Abdurahimov D., Yakupova L.R., Zaharova E.M., Mingaleev V.Z. Synthesis and Rheological Studies of Ionic Hydrogels of Chitosan with 5-Norbornene-2,3-dicarboxylic Acid // *Russ. J. Gen. Chem.* 2024. V. 94. № 10. P. 2638–2646.

633. Badykova L.A., Mudarisova R.K., Kolesov S.V. Transport Characteristics of Film Formulations Based on Pectin and Polyvinyl Alcohol with Moxifloxacin // *Russ. J. Appl. Chem.* 2022. V. 95. № 6. P. 805–811.

---

## THE MOST SIGNIFICANT ACHIEVEMENTS OF THE UFA INSTITUTE OF CHEMISTRY OVER THE PAST DECADE

© M.S. Yunusov, L.Kh. Faizullina, V.Z. Mingaleev, R.L. Safiullin, V.A. Vy`drina,  
V.A. Dokichev, A.G. Mustafin, M.S. Miftakhov, G.Yu. Ishmuratov, O.B. Kazakova, S.L. Khursan,  
V.S. Kolosnitsyn, S.A. Grabovskij, S.P. Ivanov, S.V. Kolesov, V.A. Krajkin, I.A. Zagreeva

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre  
of the Russian Academy of Sciences,  
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

Ufa Institute of Chemistry is a separate structural division of the Federal State Budgetary Scientific Institution Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS), established in 1951 on the basis of the Chemistry Sector of the Bashkir branch of the USSR Academy of Sciences, is a well-known scientific institution known for its research in the field of bioorganic chemistry, targeted synthesis of organic compounds, catalytic synthesis and modification of polymers, kinetics and mechanism of oxidation processes, luminescent reactions, electrochemistry and physical chemistry of solutions. This article will present the most important achievements of the Institute's scientists over the past decade.

Keywords: Ufa Institute of Chemistry, organic chemistry, physical chemistry, polymer chemistry, electrochemistry.