

Г. З. Раскильдина (д.х.н., проф.), Ю. Г. Борисова (к.х.н., доц.), Р. М. Султанова (д.х.н., проф.),
Р. Р. Даминев (д.т.н., проф.), С. С. Злотский (д.х.н., проф., зав. каф.)

РАЗРАБОТКА И ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НЕФТЕХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ-ПЛАТФОРМ

Уфимский государственный нефтяной технический университет
кафедра общей, аналитической и прикладной химии
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

G. Z. Raskildina, Yu. G. Borisova, R. M. Sultanova, R. R. Daminev, S. S. Zlotskii

DEVELOPMENT AND OBTAINING OF BIOLOGICALLY ACTIVE PREPARATIONS BASED ON PETROCHEMICAL COMPOUNDS-PLATFORM

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

Описаны способы получения базовых соединений-платформ: *гем*-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксациклоалканов с различными заместителями. На их основе осуществлен синтез карбо- и гетероциклических соединений, обладающих совокупностью ценных и полезных свойств и представляющих интерес в плане создания новых фармацевтических и лекарственных препаратов. На основе нефтехимических соединений-платформ получены ацетали, кетали, простые и сложные эфиры, четвертичные аммониевые соли и др. Определены перспективные направления их использования в качестве биологически активных соединений.

Ключевые слова: антикоагуляционная активность; *гем*-дихлорциклопропаны; гетероциклические соединения; 1,3-диоксациклоалканы; реакция Принса; соединения-платформы; цитотоксичность.

Исследование выполнено в рамках реализации стратегического проекта «Химия новой экономики». Научно-исследовательский проект «Разработка и получение биологически активных препаратов на основе нефтехимических соединений-платформ».

Methods for obtaining basic platform compounds: *gem*-dichlorocyclopropanes and 1,3-dioxacycloalkanes with various substituents are described. Based on them, the synthesis of carbo- and heterocyclic compounds, which have a combination of valuable and useful properties and have of interest in terms of creating new pharmaceuticals and drugs was carried out. Acetals, ketals, esters, quaternary ammonium salts, etc. were obtained on the basis of petrochemical platform compounds. Promising directions of their use as biologically active compounds have been identified.

Key words: anticoagulant activity; cytotoxicity; 1,3-dioxacycloalkanes; *gem*-dichlorocyclopropanes; heterocyclic compounds; platform compounds; Prince reaction.

The research was carried out as part of the implementation of the strategic project «Chemistry of the New Economy». The name of the project is «Development and production of biologically active preparations based on petrochemical platform compounds».

Одной из актуальных фундаментальных проблем органической химии и нефтехимии является разработка подходов к созданию новых эффективных способов синтеза практически значимых веществ на основе доступных базовых соединений-платформ-*гем*-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксациклоалканов, которые с количественными выходами образуются в результате реакций дихлоркарбенирования^{1–3}, конденсации^{4–7} и реакции Принса^{8–10}.

Синтезы на основе *цис*-1,4-бутендиола

Мы провели синтез 2,3-бис-гидроксиметил-*гем*-дихлорциклопропана и осуществили следующие реакции на его основе: ацилирование, алкилирование и получение четвертичных аммонийных солей (схема 1)^{11,12}.

Конденсацией *цис*-1,4-бутендиола-2 **1** с *i*-C₃H₇CHO или C₆H₅CHO были получены с выходом 92–98 % за 3 ч циклоацетали **14**, **15**. Дихлоркарбенирование 2-замещенных диоксепинов **14**, **15** до бициклических *гем*-дихлорциклопропанов **16**, **17** проводили с использованием хлороформа, щелочи и катамина АВ. Перевод **16**, **17** в целевой реагент **18** протекает в присутствии раствора соляной кислоты, в условиях, аналогичных представленным в работе¹³.

Из диола **18** с количественными выходами мы получили соответствующие простые **21**, **22** и

сложные **25**, **26** эфиры. Для алкилирования диола **18** при 65–70 °С бромистыми нонилом **19** и бензилом **20** в качестве растворителя использовали бензол, катализатора – четвертичную аммониевую соль – катамин АВ. Ацилирование диола **18** хлорангидридами монохлоруксусной **23** и феноксиуксусной **24** кислот проводили при комнатной температуре в среде пиридина.

Замена в стартовом *цис*-1,4-бутендиоле **1** OH-группы на Cl с сохранением *цис*-конфигурации проводилась при охлаждении, хлорирующим реагентом выступал хлористый тионил в присутствии пиридина. В результате за 8 ч был количественно получен *цис*-1,4-дихлорбутен **2**, который был дихлорциклопропанирован по методу Макоши в *цис*-2,3-дихлорметил-*гем*-дихлорциклопропан **3**. Тетрахлорид с первичными аминами (бутиламин **4** и моноэтаноламин **5**) образует бициклические *трет*-амины **6**, **7** с выходом 52–88 %.

Из N-третичного амина **6** в избытке алкилирующих агентов **10**, **11** были получены соответствующие четвертичные аммониевые соли **12**, **13**. Карбамат **9** был синтезирован конденсацией фенолизоционата **8** с амином **11**. Предполагаем, что полученные соединения могут обладать биологической активностью и представлять интерес в качестве катализаторов межфазного переноса¹⁴.

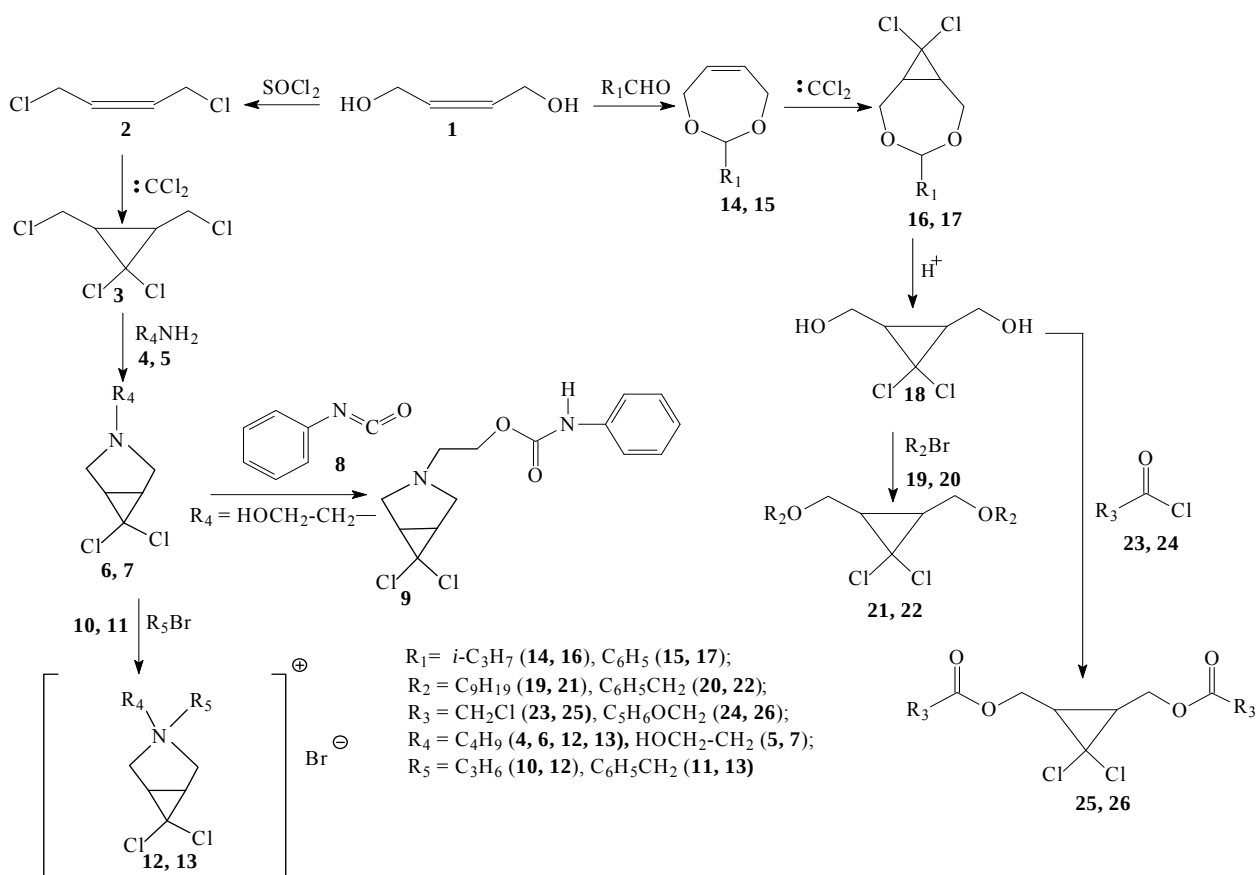


Схема 1

Синтезы на основе полиолов

Конденсация диглицерина **27** с параформальдегидом **28** (схема 2) в среде бензола позволила получить дициклическое производное **29** с выходом более 85%¹⁵.

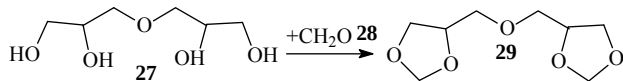


Схема 2

Судя по данным ХМ-спектроскопии и ЯМР-спектроскопии формаль, соединение **29** представлено двумя диастереомерами в соотношении (*эритро*-): (*трео*-) = 5 : 4

Известно, что циклические ацетали 1,1,1-триоксиметилалканов и пентаэритрита находят применение в качестве компонентов полимерных материалов и покрытий¹⁶. В этой связи мы изучили конденсацию полиолов – дипентаэритрита **30** и диэтриола **31** с различными карбонильными соединениями **32**, **33** и осуществили некоторые превращения полученного формаль дипентаэритрита **34** (схема 3).

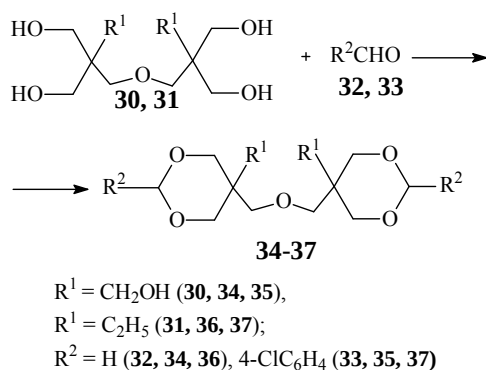


Схема 3

Конденсация полиолов **30**, **31** с кетонами и альдегидами **32**, **33** в среде растворителя в присутствии катализаторов различной природы (серная кислота, КУ-2-8 и др.) при 80 °С привела к ацеталам **34-37** с выходами 70–95 %.

Судя по данным ХМ-спектроскопии и ЯМР-спектроскопии, гетероциклы **34** и **36** представляют собой смесь стереоизомеров **34а,б** и **36а,б** в соотношении 3 : 1 и 6 : 5 соответственно.

Изомеры **34а,б** и **36а,б** различаются ориентацией заместителя R (CH_2OH для **34а,б** и C_2H_5 для **36а,б**) в 5-ом положении циклов – диаксиальное положение для **34а** и **26а** и аксиально-экваториальное для **34б** и **26б**. Доминирование (3-кратное) изомера **34а** над **34б** объясняется наличием двух внутримолекулярных водородных связей при диаксиальной ориентации CH_2OH -групп. В производном диэтриола **36** внутримолекулярное взаимодействие отсутствует, поэтому соотношение стереоизомеров с ди-

аксиальной ориентацией C_2H_5 -групп в **36а** и с аксиально-экваториальной ориентацией в **36б** заместителей практически одинаково.

Ацилированием (схема 4) гидроксильных групп в бициклическом диоле **34** хлорангидридами кислот **38-40** (пиридин, $t = 50$ °С) были получены с количественными выходами сложные эфиры **41-43**.

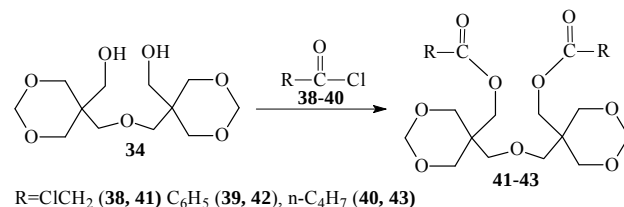


Схема 4

Эти соединения могут быть использованы в качестве пластификаторов полиэфиров либо как мономеры для получения биоразлагаемых материалов¹⁷.

Синтезы на основе дивинилбензола

Мы установили¹⁸, что дихлорциклопропанирование по известным методикам¹⁹⁻²² смеси (3:1) 1,3- и 1,4-дивинилбензолов **44а**, **45а** приводит на начальном этапе к соответствующим 3- и 4-винил-1-(2,2-дихлорциклопропил)бензолам **46а** и **47а**. При увеличении продолжительности реакции до 2 ч количественно образуются тетрахлорпроизводные **48** и **49** соответственно. Минорные компоненты исходной смеси – этилстиролы **44б**, **45б** в этих условиях полностью превращаются в соответствующие 2-(этилфенил)-1,1-дихлорциклопропаны **46б**, **47б** (схема 5).

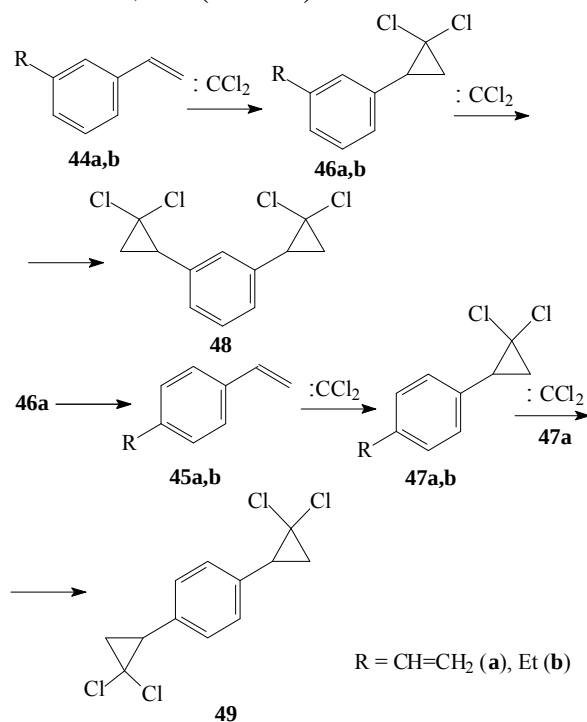


Схема 5

Кислотно-катализируемая конденсация (схема 6) смеси **44a**, **45a** (3:1) с формальдегидом (реакция Принса) позволила получить 4-(винилфенил)-1,3-диоксаны **50a**, **51a** и полициклические продукты **52**, **53**. Примесные этилпроизводные **44b**, **45b** также вступали в реакцию и давали 4-(этилфенил)-1,3-диоксаны **50b**, **51b**. Как и следовало ожидать, гидрирование винилпроизводных **50a**, **51a** протекает с образованием смеси этильных аналогов **50b**, **51b**. Судя по соотношению образующихся изомеров в реакции Принса, различия в активности 1,3- и 1,4-дивинилбензолов **44a**, **45a** еще заметнее, чем в реакции с дихлоркарбеном. При последующем вовлечении смеси изомеров **50a**, **51a** в реакцию Принса были получены бис-диоксановые производные **52** и **53** в соотношении 1.5 : 1.

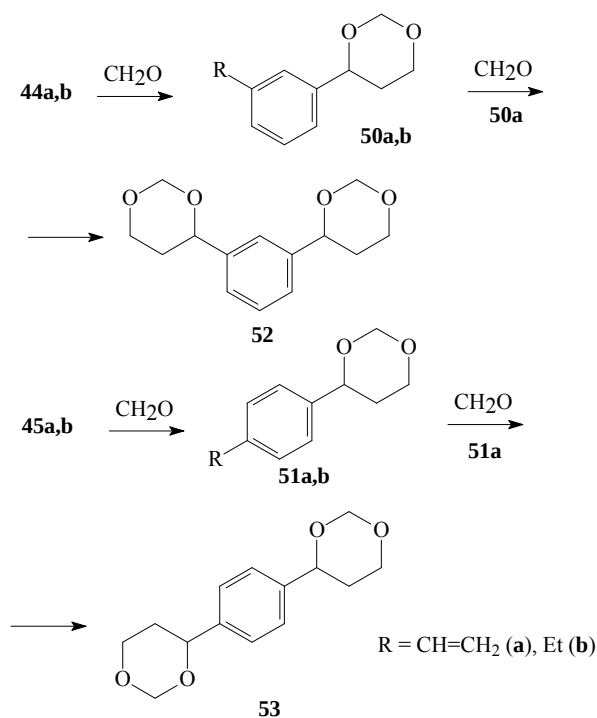


Схема 6

Значительный интерес представляло определение удобного пути перехода от винилпроизводных **46a**, **47a** или **50a**, **51a** к соединениям **54**, **55**, содержащим *гем*-дихлорциклопропильный и циклоацетальный фрагменты (схема 7).

Присоединение дихлоркарбена по двойной связи стирилдиоксанов **50a**, **51a** привело к продуктам **54**, **55** с выходом 35%. Вероятно, дихлоркарбены параллельно с присоединением по двойной связи внедряются по углерод-водородным связям 1,3-диоксанового фрагмента, что снижает выход целевых продуктов. С другой стороны, эти же самые продукты **54**, **55** при конденсации стирилциклопропанов **46a**, **47a** с формальдегидом образуются с выходом 75%.

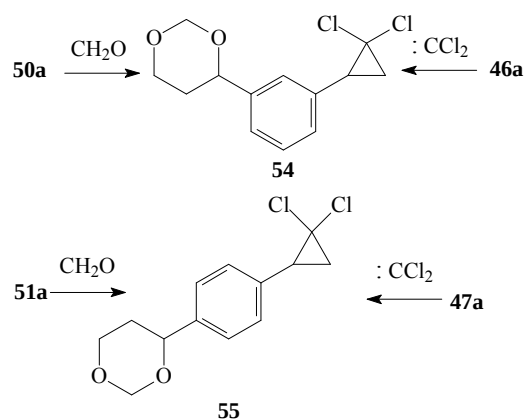


Схема 7

Использование микроволнового излучения в синтезе ацеталей уксусного альдегида

Линейные ацетали уксусного альдегида (1,1-диалкоксиэтаны) широко используются в органическом синтезе^{23, 24}. Их получают с высоким выходом присоединением соответствующих спиртов к виниловым эфирам.

Мы осуществили²⁵ синтез несимметричных и симметричных ацеталей 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана и 1-(5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанола в условиях микроволнового излучения (схема 8).

Присоединением к винилэтиловому эфиру **56** 1-(5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанола **57** и 2,2-диметил-4-гидроксиметил-1,3-диоксолана **58** нами были впервые получены соответствующие несимметричные **59**, **60** и симметричные ацетали **61**, **62**.

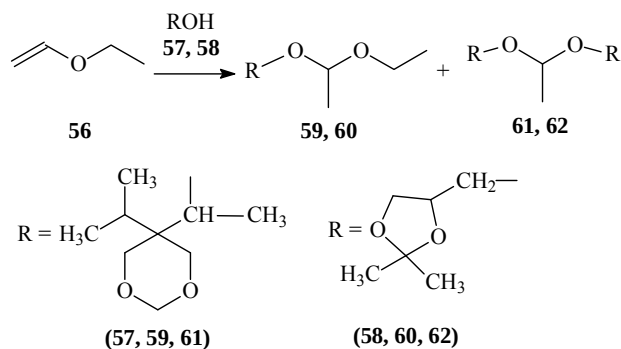


Схема 8

Из эфира **56** и аллилового спирта **17** получили аллилоксипроизводное **18**, дихлоркарбенированием которого синтезировали несимметричный ацеталь **19** с выходом близким к количественному (схема 9).

Из соединения **19** и гетероциклических спиртов были получены несимметричные ацетали, содержащие карбо- и гетероциклические фрагменты. Реакция протекала при 5-кратном избытке спирта, при действии микроволнового излучения в течение 15 мин выход соединений превысил 80% (схема 10).

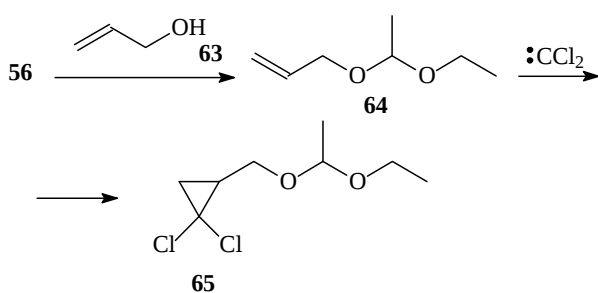


Схема 9

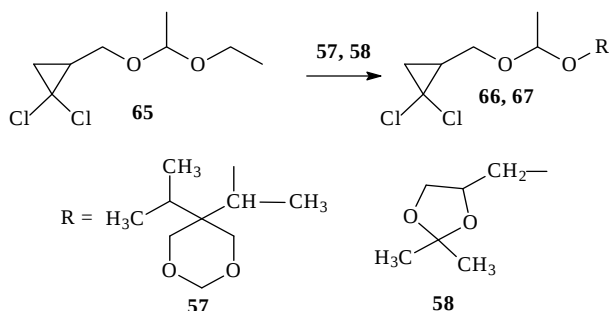


Схема 10

Экспериментальные исследования по гидрированию соединения **18** (схема 11) в СВЧ поле проводили с использованием наиболее доступного промышленного катализатора «Никель на кизельгуре» по методике, представленной в работах ^{26–28}.

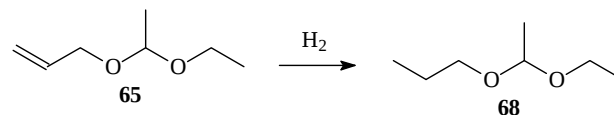


Схема 11

Превращение **18** было изучено при различных температурных режимах с разбавлением водорода в проточной установке, при атмосферном давлении. Опыты по гидрированию проводили в интервале температур 75–250 °С, в мольном соотношении сырье : H₂ = 1 : 1, при этом наблюдался 95% выход линейной ацетали.

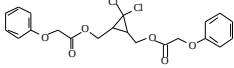
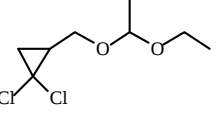
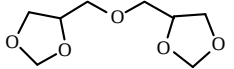
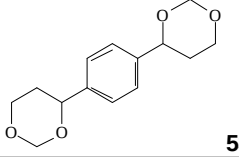
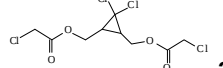
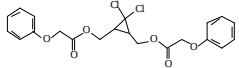
Практическое применение синтезированных замещенных гем-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксацикланов

В ряду полученных веществ (табл. 1) обнаружены хлорсодержащие 1,3-диоксоланы и эфиры, обладающие высокой рострегулирующей способностью по отношению к подсолнечнику и пшенице ²⁹.

В результате изучения биологической активности ряда синтезированных соединений по методике ³⁰ были определены молекулы, обладающие высокой цитотоксичностью в отношении клеточных линий НЕК293, SH-SY5Y, HepG2, MCF-7, A-549, Jurkat у соединений, содержащих карбо- или гетероциклический фрагмент (табл. 2).

Таблица 1

Гербицидная активность препаратов

Соединение	Доза, мг/л	Средняя длина проростка, мм	Ингибирование длины проростка, %	Средняя масса проростков, г	Ингибирование массы, %
1	2	3	4	5	6
Пшеница					
Контроль	–	33.5	–	12.3	–
 22	50	30.9	7.8	12.0	2.4
	100	25.7	23.3	11.0	10.6
 65	50	34.2	+3	11.0	10.6
	100	33.2	0.9	11.5	6.5
 29	50	34.4	+2.4	12.5	+1.6
	100	28.2	15.8	10.8	+12.2
 53	50	34.2	+2.1	11.7	4.9
	100	30.3	9.6	11.5	6.5
 21	50	35.1	+4.8	11.6	5.7
	100	23.5	29.9	9.9	19.5
Эталон	50	21.4	35.1	11.5	6.5
	100	15.3	54.3	9.2	25.2
Горох					
Контроль	–	29.7	–	21.6	–
 22	5	23.2	21.9	16.1	25.3
	10	22.6	23.9	13.9	35.6

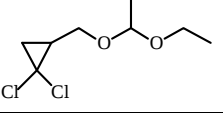
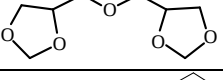
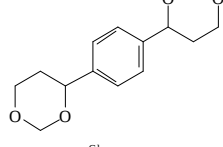
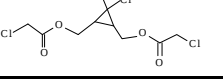
 65	5	24.4	17.8	20.4	5.5
	10	19.2	35.5	15.5	28.2
 29	5	22.5	24.2	17.0	92.1
	10	19.8	33.3	16.5	23.6
 53	5	25.7	13.5	19.7	8.8
	10	23.6	20.5	21.4	0.9
 21	5	18.9	36.4	17.1	20.8
	10	17.5	41.1	16.8	22.2
Эталон	5	13.5	54.5	11.0	49.1
	10	12.0	59.6	9.1	57.9

Таблица 2

Влияние соединений на жизнеспособность клеток

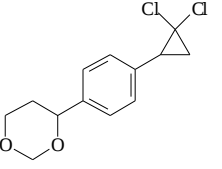
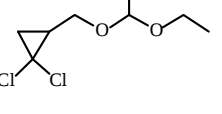
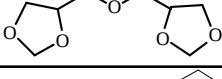
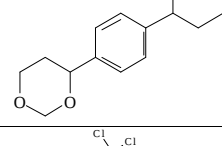
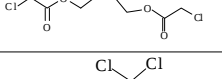
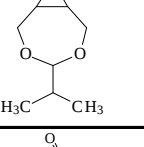
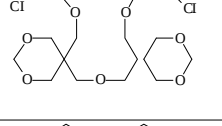
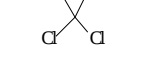
Соединение	Концентрация полумаксимального ингибирования IC ₅₀ , мкМ				
	Нек293	SH-SY5Y	НepG2	MCF-7	A549
 55	57.44	86.25	–	72.71	48.80
 65	>100	>100	>100	>100	>100
 29	>100	>100	–	90.46	27.74
 53	>100	33.21	72.73	81.04	–
 21	>100	51.80	6.45	15.42	72.65
 16	73.01	93.27	49.91	21.06	56.03
 41	18.30	>100	–	–	–
 18	>100	>100	>100	>100	>100

Таблица 3

Влияние впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов

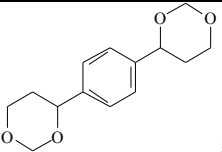
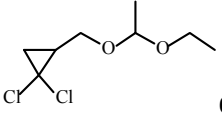
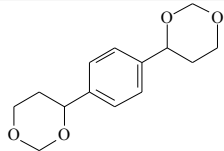
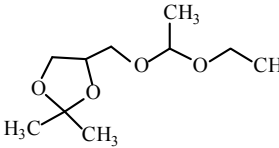
Формула	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Дезагрегация, % к контролю
 53	+13.6	–9.6	–14.8	0.0
 65	–16.2	–12.5	–10.6	0.0
Контроль – ацетилсалициловая кислота	–2.1	–13.7	–10.5	0.0

Таблица 4

Влияние впервые синтезированных соединений и гепарина натрия на показатели плазменного звена гемостаза

Номер соединения	АПТВ % к контролю	ПВ* % к контролю	Фибриноген % к контролю
 53	7.3	0.0	0.0
 65	11.9	0.0	0.0
Контроль – гепарин натрия	20.3	0.0	0.0

*Протромбиновое время – показатель системы свертывания крови, отражающий время свертывания крови.

Интерес к поиску и изучению новых антикоагуляционных и антиагрегационных соединений объясняется возможностью предотвращения с помощью них многих заболеваний и критических состояний, возникающих в результате нарушения гемостаза. Поэтому близость карбо- и гетероциклических соединений к природным биомолекулам делает их привлекательными объектами для исследования в качестве антиагрегантов ^{31, 32}.

В результате изучения биологической активности ряда синтезированных соединений (табл. 3, 4) были определены соединения-лидеры, проявляющие антикоагуляционную и антиагрегационную активности.

Вещества обладают различной степенью выраженности на плазменный компонент системы гемостаза, проявляющейся изменением показателя внутреннего пути свертывания крови (АПТВ – активное парциальное тромбопластиновое время).

Таким образом, в работе улучшены известные и разработаны новые способы получения различных эфиров, ацеталей и др. на основе базовых соединений-платформ: *гем*-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксациклоалканов с различными заместителями. Определена и обоснована эффективность и перспективность применения синтезированных соединений в качестве реагентов, проявляющих широкий спектр биологической активности: гербицидной, антикоагуляционной и др.

Литература

1. Раскильдина Г. З., Борисова Ю. Г., Валиев В. Ф., Михайлова Н. Н., Злотский С. С., Заиков Г. Е., Емелина О. Ю. Замещенные простые эфиры и ацетали, обладающие биологической активностью // Вестник Казанского технологического университета. – 2014. – №17. – С.166-169.
2. Раскильдина Г. З., Султанова Р. М., Злотский С. С. Карбо- и гетероциклические соединения из нефтехимического сырья и их использование в малотоннажной химии // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2019. – №3. – С.5-18.
3. Казакова А. Н., Тимофеева С. А., Юмакаева Ю. М., Хайруллина А. Ф., Злотский С. С. Синтез аминов, содержащих циклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты // Баш. хим. ж. – 2010. – Т.17, №4. – С.19-23.
4. Валиев В. Ф., Раскильдина Г. З., Злотский С. С. Синтез третичных аминов, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый и циклоацетальный фрагменты // ЖПХ. – 2016. – Т.89, №5. – С.619-623.
5. Валиев В. Ф., Раскильдина Г. З., Мудрик Т. П., Богомазова А. А., Злотский С. С. Синтез полифункциональных vicинальных гликолей // Баш. хим. ж. – 2014. – Т.21, №3. – С.25-27.
6. Раскильдина Г. З., Кузьмина У. Ш., Джумаев Ш. Ш., Борисова Ю. Г., Ишметова Д. В., Вахитова Ю. В., Злотский С. С. Синтез и цитотоксические свойства некоторых циклических ацеталей диолов и их дихлорциклопропановых производных // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2021. – №3. – С.475-478.
7. Сахабутдинова Г. Н., Раскильдина Г. З., Чанышев Р. Р., Злотский С. С. Синтез производных *гем*-дихлорциклопропанов, содержащих 1,3-диоксолановые фрагменты // Баш. хим. ж. – 2020. – Т.27, №1. – С.22-26.
8. Раскильдина Г. З., Борисова Ю. Г., Джумаев Ш. Ш., Злотский С. С. Синтез циклических производных карбонильных соединений фуранового ряда // ЖОХ. – 2019. – Т.89, №12. – С.1816-1819.
9. Раскильдина Г. З., Яковенко Е. А., Мрясова Л. М., Злотский С. С. Синтез и гербицидная активность эфиров и амидов арилоксиуксусных кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2019. – Т.62, №1. – С.91-97.
10. Джумаев Ш. Ш., Борисова Ю. Г., Шавшукоева С. Ю., Раскильдина Г. З. Синтез сложных эфиров на основе ацеталей глицерина и формальдегида триола // Баш. хим. ж. – 2019. – Т.26, №2. – С.25-29.
11. Mohammed H. K., Al-Bakrib Amal, Saadeha H., Al-Hiari Yusuf M. Preparation and antimicrobial screening of novel 2,2-dichlorocyclopropane-cis-dicarbamates and comparison to their alkane and cis-alkene analogs // Jordan Journal of Chemistry. – 2012. – V.7, №3. – Pp.239-252.
12. Dzhumaev Sh. Sh., Borisova Yu. G., Raskildina G. Z., Zlotskii S. S. Synthesis and reactions of cis-2,3-disubstitutedgem-dichlorocyclopropane // Chemistry and Technology of Organic Substances. – 2020. – V.3, №15. – Pp.4-11.
13. Раскильдина Г.З., Валиев В.Ф., Султанова Р.М., Злотский С.С. Селективная функционализация первичной гидроксильной группы в триолах // ЖПХ. – 2015. – V.88, №10. – Pp.1414-1419.

References

1. Raskildina G.Z., Borisova Yu.G., Valiev V.F., Mikhailova N.N., Zlotskii S.S., Zaikov G.E., Emelin O.Yu. *Zameshchennnye prostye efiry i atsetali, obladayushchie biologicheskoy aktivnost'yu* [Substituted ethers and acetals with biological activity]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta* [Bulletin of Kazan technological university], 2014, no.17, pp.166-169.
2. Raskildina G.Z., Sultanova R.M., Zlotsky S.S. *Karbo- i geterociklicheskie soedineniya iz neftekhimicheskogo syr'ya i ih ispol'zovanie v malotonnazhnoy khimii* [Carbo- and heterocyclic platform compounds from petrochemical raw materials and their use in low-tonnage chemistry]. *Izvestiya Ufimskogo nauchnogo centra Rossiyskoy Akademii nauk* [Proceedings of the Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2019, no.3, pp.5-18.
3. Kazakova A.N., Timofeeva S.A., Yumakaeva Yu.M., Khairullina A.F., Zlotsky S.S. *Sintez aminov, soderzhashchikh tsiklopropanovyy i 1,3-dioksolanovyy fragmenty* [The synthesis of amines with containing of cyclopropane and 1,3-dioxolane fragments] *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2010, vol.17, no.4, pp.19-23.
4. Valiev V.F., Raskildina G.Z., Zlotsky S.S. [Synthesis of tertiary amines containing *gem*-dichlorocyclopropane and cycloacetal fragments], *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2016, vol.89, no.5, pp.753-757.
5. Valiev V.F., Raskildina G.Z., Mudrik T.P., Bogomazova A.A., Zlotsky S.S. *Sintez polifunktsional'nykh vitsinal'nykh glykoley* [Synthesis of polyfunctional vicinal glycols]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2014, vol.21, no.3, pp.25-27.
6. Raskildina G.Z., Kuzmina U.Sh., Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Ishmetova D.V., Vakhitova Yu.V., Zlotsky S.S. [Synthesis and cytotoxic properties of some cyclic diol acetals and their dichlorocyclopropane derivatives]. *Russian Chemical Bulletin*, 2021, vol.70, no.3, pp. 475-478.
7. Sakhabutdinova G.N., Raskildina G.Z., Chanyshv R.R., Zlotsky S.S. *Sintez proizvodnykh gem-dihlorotsiklopropanov, soderzhashchikh 1,3-dioksolanovye fragmenty* [Synthesis of gem-dichlorocyclopropane derivatives containing 1,3-dioxolane fragments]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2020, vol.27, no.1, pp.22-26.
8. Raskildina G.Z., Borisova Y.G., Dzhumaev S.S., Zlotsky S.S. [Synthesis of cyclic derivatives of carbonyl compounds of furan series]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2019, vol.89, no.12, pp.2341-2344.
9. Raskildina G.Z., Yakovenko E.A., Mryasova L.M., Zlotsky S.S. *Sintez i gerbitsidnaya aktivnost' efirov i amidov ariloksiuksusnykh kislot, soderzhashchikh tsikloacetal'nyy fragment* [Synthesis and herbicidal activity of esters and amides of aryloxyacetic acids containing a cycloacetal fragment]. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya* [ChemChemTech], 2019, vol.62. no.1, pp.91-97.
10. Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Shavshukova S.Yu., Raskildina G.Z. *Sintez slozhnykh efirov na osnove atsetaley glitserina i formaley etriola* [Synthesis of esters based on acetals of glycerol and formals of etriol]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2019, vol.26, no. 2, pp. 25-29.

14. Сахабутдинова Г. Н., Яковенко Е. А., Раскильдина Г. З., Злотский С. С. Синтез и каталитическая активность четвертичных аммонийных солей, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты // ЖПХ. – 2020. – Т.93, №7. – С.952-957.
15. Раскильдина Г. З., Джумаев Ш. Ш., Борисова Ю. Г., Спирихин Л. В., Злотский С. С. Синтез и реакции формалей полиолов // ЖОХ. – 2020. – Т.90, №1. – С.3-9.
16. Степанова Л. Б., Нафикова Р. Ф., Дебердеев Т. Р. Способ получения жидких кальций-цинковых стабилизирующих систем для переработки ПВХ // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т.16, №9. – С.101.
17. Тонконогов Б. П., Багдасаров Л. Н., Попова К. А., Агабеков С. С. Исследование влияния структуры сложнэфирных основ на термоокислительную стабильность масел // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2018. – Т.61, №2. – С.73.
18. Раскильдина Г. З., Борисова Ю. Г., Спирихин Л. В., Злотский С. С. Синтез *гем*-дихлорциклопропановых и 1,3-диоксановых производных из дивинилбензола // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – №11. – С.2092-2097.
19. Раскильдина Г. З., Борисова Ю. Г., Яныбин В. М., Злотский С. С. Дихлоркарбенирование сопряженных диеновых углеводородов // Нефтехимия. – 2017. – Т.57, №2. – С.220-225.
20. Сахабутдинова Г. Н., Раскильдина Г. З., Злотский С. С. Синтез ацеталей 2,3-дифенилакролеина // ЖОХ. – 2020. – Т.90, №9. – С.1456-1459.
21. Джумаев Ш. Ш., Борисова Ю. Г., Раскильдина Г. З., Кузьмина У. Ш., Даминев Р. Р., Злотский С. С. Синтез простых эфиров, содержащих 1,3-диоксолановый и *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты // Тонкие химические технологии. – 2021. – Т.15, №6. – С.45-55.
22. Мусин А. И., Борисова Ю. Г., Раскильдина Г. З., Рабаев Р. У., Даминев Р. Р., Злотский С. С. Синтез и реакции алкенил-*гем*-дихлорциклопропанов на основе пиперилена // Тонкие химические технологии. – 2020. – Т.15, №5. – С.16-25.
23. Oparina L.A., Vysotskaya O. V., Stepanov A. V., Gusarova N. K., Trofimov B. A. Chemo- and regioselective reaction of vinyl furfuryl ethers with alcohols // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2012. – V.48, №9. – Pp.1162-1167.
24. Chaffey D. R., Davies T. E., Taylor S. H., Graham A. E. Etherification reactions of furfuryl alcohol in the presence of orthoesters and ketals: application to the synthesis of furfuryl ether biofuels // ACS Sustainable Chemistry & Engineering. – 2018. – V.6, №4. – Pp.4996-5002.
25. Борисова Ю. Г., Джумаев Ш. Ш., Исламутдинова А. А., Валитова Э. Г., Мудрик Т. П. Получение линейных ацеталей карбо- и гетероциклических спиртов // Баш. хим. ж. – 2022. – Т.29, №1. – С.11-15.
26. Musin A. I., Borisova Yu. G., Raskil'dina G. Z., Daminev R. R., Rabaev R. U., Zlotskii S. S. Synthesis of alkyl-*gem*-dichlorocyclopropanes based on isoamylene fraction // Fine Chem. Technol. – 2020. – V.15, №6. – Pp.9-15.
27. Borisova Y. G., Yakupov N. V., Raskildina G. Z., Zlotskii S. S., Musin A. I., Daminev R.R. PD/C-
11. Mohammed H.K., Al-Bakrib Amal, Saadeha H., Al-Hiari Yusuf M. [Preparation and antimicrobial screening of novel 2,2-dichlorocyclopropane-cis-dicarbamates and comparison to their alkane and cis-alkene analogs]. *Jordan Journal of Chemistry*, 2012, vol.7, no.3, pp.239-252.
12. Dzhumaev Sh.Sh, Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S. [Synthesis and reactions of *cis*-2,3-disubstitutedgem-dichlorocyclopropane]. *Chemistry and technology of organic substances*, 2020, no.15, pp. 4-11.
13. Raskil'dina G.Z., Valiev V.F., Sultanova R.M., Zlotsky S.S. [Selective functionalization of the primary hydroxy group in triols]. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2015, vol.88, pp.1599-1604.
14. Sakhabutdinova G.N., Yakovenko E.A., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S. [Synthesis and catalytic activity of quaternary ammonium salts containing *gem*-dichlorocyclopropane and 1,3-dioxolane fragments]. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2020. vol.93, no.7, pp.967-972.
15. Raskil'dina G.Z., Dzhumaev S.S., Borisova Y.G., Zlotsky S.S., Spirikhin L.V. [Synthesis and some reactions of polyols formals]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2020, vol.90, no.1, pp.1-6.
16. Stepanova L.B., Nafikova R.F., Deberdeev T.R. *Sposob polucheniya zhidkikh kal'tsiy-tsinkovykh stabiliziruyushchikh sistem dlya pererabotki PVKh* [A method for obtaining liquid calcium-zinc stabilizing systems for PVH processing]. *Vestnik Kazanskogo technologicheskogo Universiteta* [Bulletin of Kazan Technological University], 2013, vol.16. no.9. p.101.
17. Tonkonogov B.P., Bagdasarov L.N., Popova K.A., Agabekov S.S. *Issledovanie vliyaniya struktury slozhnoefirnykh osnov na termookislitel'nyuyu stabil'nost' masel* [Investigation of the influence of the structure of ester bases on the thermal-oxidative stability of oils]. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya* [ChemChemTech], 2018, vol.61, no.2, p.73.
18. Raskil'dina G.Z., Borisova Y.G., Zlotskii S.S., Spirikhin L.V. [Synthesis of *gem*-dichlorocyclopropane and 1,3-dioxane derivatives from divinylbenzene]. *Russian Chemical Bulletin*, 2019, vol.68, no.11, pp.2092-2097.
19. Raskil'dina G.Z., Borisova Y.G., Zlotskii S.S., Yanybin V.M. [Dichlorocarbenation of conjugated diene hydrocarbons]. *Petroleum Chemistry*, 2017, vol. 57, pp. 278-283.
20. Sakhabutdinova G.N., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S. [Synthesis of 2,3-diphenylacrolein acetals]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2020, vol.90, no.9, pp.1750-1752.
21. Dzhumaev S.S., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.S., Daminev R.R., Zlotskii S.S. [Synthesis of ethers containing 1,3-dioxolane and *gem*-dichlorocyclopropane fragments]. *Fine Chemical Technologies*, 2021, vol.16, no.2, pp.156-166.
22. Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Rabaev R.U., Daminev R.R., Zlotskii S.S. [Synthesis and reactions of alkenyl-*gem*-dichlorocyclopropanes obtained from piperylene]. *Fine Chemical Technologies*, 2020, vol.15, no.5, pp.16-25.
23. Oparina L.A., Vysotskaya O.V., Stepanov A.V., Gusarova N.K., Trofimov B.A. [Chemo- and regioselective reaction of vinyl furfuryl ethers with alcohols]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2012, vol.48, no.9, pp.1162-1167.

- Catalyzed hydrogenation of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes // *Russian Journal of General Chemistry*.- 2021.- V.91, №9.- Pp.1619-1622.
28. Musin A. I., Borisova Yu. G., Raskil'dina G. Z., Daminev R. R., Davletshin A.R., Zlotskii S.S. Heterogeneous catalytic reduction of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes // *Fine Chem. Technol.*- 2022.- V.17, №3.- Pp.201-209.
 29. Яковенко Е. А., Баймурзина Ю. Л., Раскильдина Г. З., Злотский С. С. Синтез, гербицидная и антиокислительная активность ряда гетеро- и карбоциклических производных монохлоруксусной кислоты / *ЖПХ*.- 2020.- Т.93, №5.- С.705-713.
 30. Kuz'mina, U. S., Raskil'dina, G. Z., Ishmetova, D. V. Cytotoxic activity against SH-SY5Y neuroblastoma cells of heterocyclic compounds containing gem-dichlorocyclopropane and/or 1,3-dioxacycloalkane fragments // *Pharm Chem J.*- 2022.- №55.- Pp.1293-1298.
 31. Melnikov A. S., Meshcheryakova S. A., Abzalilov T. A., Nurlanova S. N. Anticoagulant activity of hydrazone derivatives of 6-methyluracil, including a four-membered sulfur-containing cycle, with different degrees of oxidation of the sulfur atom // *Medicopharmaceutical journal «Pulse»*.- 2021.- V.23.- Pp.60-66.
 32. Raskil'dina G. Z., Borisova Yu. G., Nurlanova S. N., Bashirov I. I., Fahretdinova A. K., Purygin P. P., Zlotsky S. S., Zarubin Yu. P. Anticoagulation and antiaggregation activities of a number of substituted gem-dichlorocyclopropanes and 1,3-dioxacycloalkanes // *Butlerov Communications*.- 2022.- V.70, №5.- Pp.86-91.
 24. Chaffey D.R., Davies T.E., Taylor S.H., Graham A.E. [Etherification reactions of furfuryl alcohol in the presence of orthoesters and ketals: application to the synthesis of furfuryl ether biofuels]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018, vol.6, no.4, pp.4996-5002.
 25. Borisova Yu.G., Dzhumaev Sh.Sh., Islamutdinova A.A., Valitova E.G., Mudrik T.P. *Poluchenie lineynykh atsetaley karbo- i geterociklicheskih spirtov* [Preparation of linear acetals of carbo- and heterocyclic alcohols]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2022, vol.29, no.1, pp.11-15.
 26. Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Daminev R.R., Rabaev R.U., Zlotskii S.S. [Synthesis of alkyl-gem-dichlorocyclopropanes based on isoamylene fraction]. *Fine Chem. Technol*, 2020, vol.15, no.6, pp.9-15.
 27. Borisova Y.G., Yakupov N.V., Raskildina G.Z., Zlotskii S.S., Musin A.I., Daminev R.R. PD/C- [Catalyzed hydrogenation of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2021, vol.91, no.9, pp.1619-1622.
 28. Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Daminev R.R., Davletshin A.R., Zlotskii S.S. [Heterogeneous catalytic reduction of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes]. *Fine Chem. Technol*, 2022, vol.17, no.3, pp.201-209.
 29. Yakovenko E.A., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S., Baimurzina Y.L. [Synthesis and herbicidal and antioxidant activity of a series of hetero- and carbocyclic derivatives of monochloroacetic acid]. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2020, vol.93, no.5, pp.712-720.
 30. Kuz'mina, U.S., Raskil'dina, G.Z., Ishmetova, D.V. [Cytotoxic activity against SH-SY5Y neuroblastoma cells of heterocyclic compounds containing gem-dichlorocyclopropane and/or 1,3-dioxacycloalkane fragments]. *Pharm Chem J.*, 2022, no.55, pp.1293-1298.
 31. Melnikov A.S., Meshcheryakova S.A., Abzalilov T.A., Nurlanova S.N. [Anticoagulant activity of hydrazone derivatives of 6-methyluracil, including a four-membered sulfur-containing cycle, with different degrees of oxidation of the sulfur atom]. *Medicopharmaceutical journal «Pulse»*, 2021, vol.23, pp.60-66.
 32. Raskil'dina G.Z., Borisova Yu.G., Nurlanova S.N., Bashirov I.I., Fahretdinova A.K., Purygin P.P., Zlotsky S.S., Zarubin Yu.P. [Anticoagulation and antiaggregation activities of a number of substituted gem-dichlorocyclopropanes and 1,3-dioxacycloalkanes]. *Butlerov Communications*, 2022, vol.70, no.5, pp.86-91.