

В. В. Зорин (чл. корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)^{1,2}, Н. И. Петухова (к.б.н., доц.)¹,
А. Р. Чанышева (к.х.н., доц.)¹, Р. Н. Шахмаев (к.х.н., доц.)¹

БИО- И ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ И ДРУГИХ ПРАКТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СОЕДИНЕНИЙ В УГНТУ

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: aliyach@mail.ru

² Академия наук Республики Башкортостан, Отделение химических технологий и новых материалов
450008, г. Уфа, ул. Кирова, 15; e-mail: zorinbiochemtech@mail.ru

V. V. Zorin^{1,2}, N. I. Petukhova¹, A. R. Chanysheva¹, R. N. Shakhmaev¹

BIO- AND ORGANIC SYNTHESIS OF LOW MOLECULAR WEIGHT BIOREGULATORS AND OTHER PRACTICALLY SIGNIFICANT COMPOUNDS AT USPTU

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

² Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
15, Kirova Str., 450008, Ufa, Russia; e-mail: zorinbiochemtech@mail.ru

Представлены результаты практически ориентированных исследований в области био- и органического синтеза, выполненных на кафедре биохимии и технологии микробиологических производств Уфимского государственного нефтяного технического университета в последние годы. Изложены биосинтетические, каталитические и биокаталитические подходы к созданию эффективных методов синтеза ряда низкомолекулярных биорегуляторов (фармакозначимых соединений, лекарственных препаратов, средств защиты растений), композитов и других практически важных продуктов. Показаны пути их практического использования.

Ключевые слова: биокатализаторы; биоконпозиты; биосинтез; катализаторы; лекарственные препараты; низкомолекулярные биорегуляторы; средства защиты растений; фармакозначимые соединения; феромоны

Создание эффективных лекарственных препаратов и средств защиты растений, как правило, представляющих собой низкомолекулярные би- и полифункциональные соединения со строго определенной стереохимией, обусловленной наличием в молекуле двойных связей и/или хиральных центров, требует разработки препаративных хемо-, регио- и стереонаправленных методов их

The review presents the results of practically oriented studies in the field of bio- and organic synthesis carried out at the Department of Biochemistry and Technology of Microbiological Production of the Ufa State Petroleum Technological University in recent years. Biosynthetic, catalytic and biocatalytic approaches to the development of effective methods for the synthesis of a number of low-molecular bioregulators (pharmaceutically significant compounds, drugs, plant protection products), composites and other practically important products are presented. The ways of their practical use are shown.

Key words: biocatalysts; biocomposites; biosynthesis; catalysts; drugs; low-molecular bioregulators; pharmaceutically significant compounds; pheromones; plant protection products

синтеза. Эти методы часто базируются на использовании микробиологического синтеза, био- и металлокомплексного катализа, причем все большее применение находят энантиоселективные биокатализаторы на основе клеток микроорганизмов и растений¹⁻⁴.

На кафедре биохимии и технологии микробиологических производств Уфимского государственного нефтяного технического университета в течение многих лет проводятся исследования,

Дата поступления 20.02.25

направленные на создание биокаталитических систем для асимметризации prochirальных соединений и кинетического разделения рацемических смесей, биотрансформации природных соединений; разработку эффективных стереонаправленных методов кросс-сочетания арил- или винилгалогенидов с металлоорганическими соединениями, алкенами и алкинами и других методов создания углерод-углеродных связей; поиск эффективных продуцентов для микробиологического синтеза практически важных продуктов, в том числе ферментов, биологически активных соединений, биосовместимых полимеров и их композитов.

В настоящем обзоре представлены в основном результаты практически ориентированных исследований, выполненных на кафедре в последние годы. Изложены биосинтетические и новые каталитические и биокаталитические подходы к созданию эффективных методов синтеза ряда фармакозначимых соединений, лекарственных препаратов, средств защиты растений, многофункциональных биологически активных ингибиторов газогидратообразования и др.

На основе микроорганизмов – продуцентов внутриклеточных липаз/эстераз, выделенных из различных антропогенно загрязненных экосистем, созданы биокатализаторы и разработаны методы кинетического разделения рацемических смесей ряда хиральных спиртов^{5, 6}. В частности, парциальным ацилированием рацемического пентан-2-ола *R,S*-**1** винилацетатом в гексане в при-

сутствии обезвоженных ацетоном клеток бактерий *Pseudomonas sp.* 77-33 и *Bacillus sp.* 77-1 получен *S*-пентан-2-ол *S*-**1** – предшественник соединений, способных ингибировать процесс отложения в нервной ткани головного мозга β -амилоидных пептидов, сопутствующих развитию болезни Альцгеймера (схема 1)⁵.

Совместно с сотрудниками ИНК УФИЦ РАН гидролизом рацемического ($\pm$)-2-(2-ацетоксиэтил)-6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхромана *R,S*-**2** с помощью клеток бактерий *Rhodococcus sp.* 77-32 получен *S*-(+)-2-[6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]этанол *S*-**3** – предшественник витамина *E* и его аналогов (схема 2)⁶.

Разработаны высокоселективные биокатализаторы с карбонилредуктазной активностью для восстановления непредельных и жирноароматических кетонов на основе дрожжей *Pichia fermentans* 87-9, *Ogataea sp.* ДГР-3, а также ряда штаммов бактерий *Rhodococcus erythropolis*, с помощью которых в присутствии изопропанола как экзогенного восстановителя получены соответствующие спирты *S*-конфигурации с выходом более 86–98 % и энантиомерной чистотой не менее 99%: (*S*)-(-)-1-фенилэтанол **4**, применяющийся в синтезе лекарственных препаратов с антидиабетическим, антидепрессантным или антирабическим действием, (*S*)-(-)-1-(4-метоксифенил)этанол **5** – предшественник циклоалкил[*b*]индолов, использующийся при лечении аллергических реакций, а также *S*-5-гексен-2-ол **6** и *S*-6-гептен-2-ол

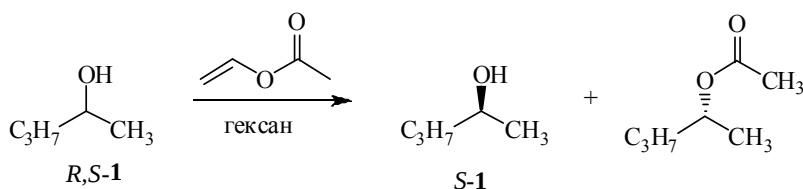


Схема 1

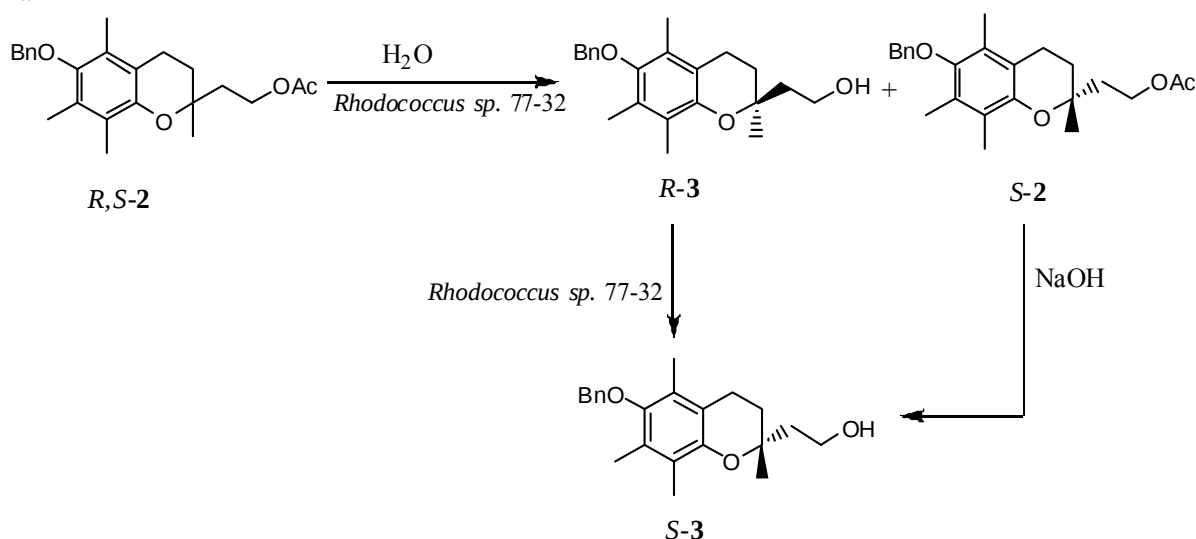


Схема 2

7 – ключевые синтоны (–)-спонгодипсина и спориолида А, проявляющие цитотоксическую активность в отношении ряда раковых клеточных линий ^{7–11}. С помощью изопропанолустойчивого биокатализатора *Rhodococcus erythropolis* А-27, способного работать даже в 50%-ном растворе спирта, восстановлением 6-метил-5-гептен-2-она получен *S*-6-метил-5-гептен-2-ол **8** (схема 3) – компонент и предшественник феромонов насекомых-вредителей (амброзиевого жука и жуков-короедов) ¹⁰.

Совместно с сотрудниками лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН из коммерчески доступного 5-гексен-2-она синтезированы (2*S*)-тридецилацетат **9** (половой феромон плодовой мушки *Drosophila mulleri*) и (*S*)-1-метилбутиловые эфиры (2*E*)-2-метилпент-2-еновой **10** и (2*E*)-2,4-диметилпент-2-еновой кислот **11** (компоненты агрегационного феромона зернового точильщика *Rhyzopertha dominica*) с использованием клеток *Rhodococcus erythropolis* А-25 на стадии восстановления исходного кетона в *S*-5-гексен-2-ол (схема 4) ¹¹.

Показано, что перспективными биокатализаторами для асимметрического восстановления кетонов в спирты *S*-конфигурации являются клетки растений *Daucus carota* и *Petroselinum crispum*. На базе таких биокатализаторов разработаны удобные методы энантиоселективного восстановления алифатических кетонов, позволяющие получать с высокими выходами (91–98 %) и оптической чистотой (98–99 % *ee*) (2*S*)-(+)-гексан-2-

ол **12**, (2*S*)-(+)-гептан-2-ол **13** и (2*S*)-(+)-октан-2-ол **14**, применяющиеся в синтезе антивирусных, противоастматических, противомикробных, противоопухолевых и противоаллергенных препаратов, лекарства для терапии болезни Паркинсона, а также соединений, широко используемых в агропромышленности и в производстве парфюмерной продукции ^{12–15}.

Кроме того, предложены методы получения (*S*)-(-)-1-фенилэтанола **4** ¹⁶ и его практически важных производных: (*S*)-(-)-1-(4-бромфенил)-этанола **15**, используемого в синтезе фталоцианинов, применяющихся в качестве фотосенсибилизаторов – лекарственных средств для фототерапии и флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей, трофических язв и др., а также участвующего в синтезе карбоксамидиновых интермедиатов для получения оксидазолов – препаратов для лечения различных заболеваний и расстройств (астмы, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, сердечно-сосудистых заболеваний) ¹⁷; (*S*)-(-)-1-(4-нитрофенил)этанола **16** – структурного компонента субстанций для лечения сепсиса, ингибитора различных цитокинов, таких как противовоспалительные интерлейкины IL-1β и IL-6, TNF-α (фактор некроза опухоли-α), влияющих на липидный метаболизм, устойчивость к инсулину и активацию лейкоцитов ¹⁸; (*S*)-(-)-1-(4-фторфенил)этанола **17** – интермедиата синтеза антагониста хемокинового рецептора CCR5, применяемого для подавления вируса иммунодефицита человека ¹⁹; (*S*)-(-)-1-(4-метилфе-

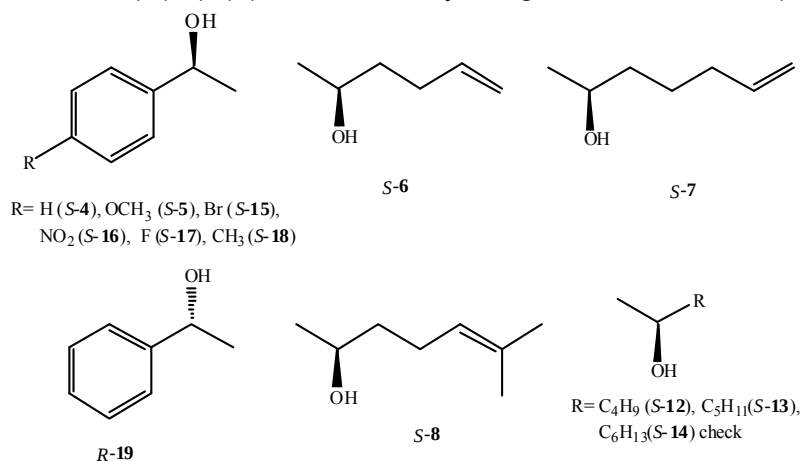


Схема 3

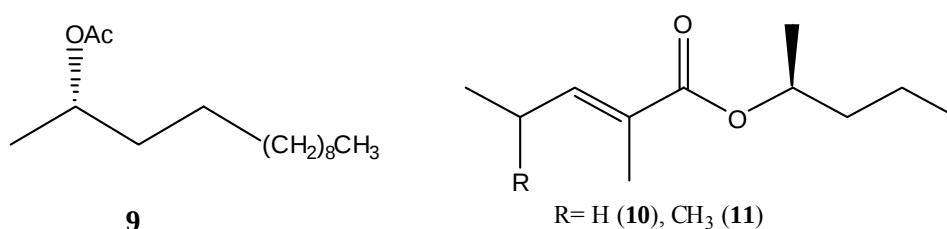
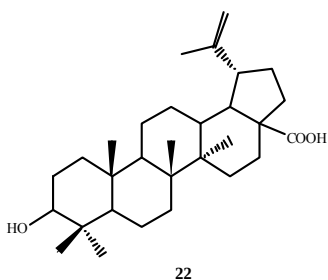


Схема 4

нил)-этанола **18**, использующегося для производства духов, отдушек для мыла и синтетических моющих средств ^{20, 21}, с выходами 46–98 % и оптической чистотой 76–98 % *ee*. Исследование влияния природы заместителей в ряду ацетофенонов на скорость и направление биовосстановления в соответствующие *S*-спирты, катализируемое клетками растений *D. carota* и *P. crispum*, показало, что электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце увеличивают начальную скорость реакции и выходы продуктов, а электронодонорные – снижают ¹⁸.

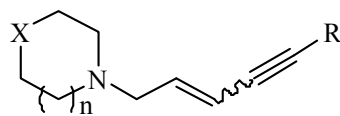
Обнаружено, что в отличие от *D. carota* и *P. crispum*, при использовании в качестве биокатализатора клеток *Phaseolus vulgaris* в процессе восстановления ароматических кетонов реакция протекает преимущественно с образованием спиртов *R*-конфигурации. В случае восстановления ацетофенона удается синтезировать (*R*)-(+)-1-фенилэтанол **19** с выходом 92% и оптической чистотой 74% *ee* ²².

На основе доступного растительного тритерпеноида бетулина региоселективным биоокислением с помощью микроорганизмов получена бетулиновая кислота **22**, индуцирующая апоптоз в злокачественных меланомах ⁵:



Кросс-сочетанием (2*E*)- и (2*Z*)-3-хлорпроп-2-ениламинов с терминальными алкинами в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{CN})_2$ и CuI в пиперидине

разработан стереоселективный метод синтеза ряда фармакозначимых (2*E*,4)- и (2*Z*,4)-ениновых циклических аминов **23** с высокими выходами (75–95 %) ^{5, 23}:

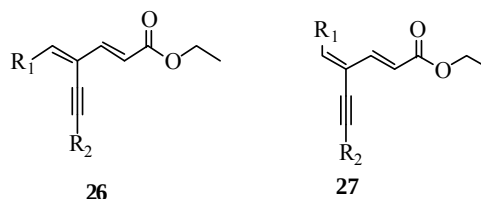


23

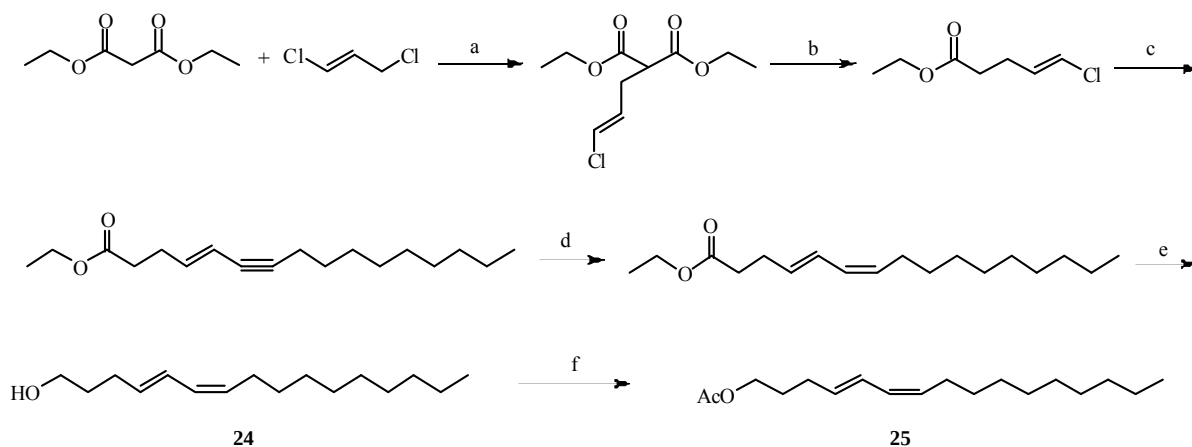
$n=0, 1$; $X=\text{C}, \text{O}$; $R=\text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

С использованием этой каталитической системы была реализована схема стереонаправленного синтеза (4*E*,6*Z*)-гексадека-4,6-диен-1-ола **24** и его ацетата **25** (схема 5) – компонентов полового феромона хурмяной моли *Stathmopoda masinissa* с высоким выходом (92%) ²⁴.

Разработан эффективный метод стереодивергентного синтеза разветвленных 2-алкинилбута-1,3-диенов (с сохранением **26** или почти полной инверсией конфигурации двойной связи **27**) с использованием реакций Соногаширы и Хорнера-Уодсворта-Эммонса, заключающийся в простом переключении последовательности этих реакций:



Такой подход к контролю стереохимии может быть полезен в стереоселективном синтезе разветвленных енинов и противораковых антибиотиков енинового ряда, особенно когда доступен только один изомер исходных винилгалогенидов (псевдогалогенидов) ²⁵.



a. K_2CO_3 , 18-краун-6, CH_3CN ; b. LiCl , H_2O , NMP, 140–150 °C; c. ундец-1-ин, $\text{PdCl}_2(\text{n-PrCN})_2$, CuI , пиперидин; d. $\text{Zn}(\text{Cu}/\text{Ag})$, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; e. $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$; f. AcCl , Py .

Схема 5

Исследовано сочетание Сузуки 2-бром-1,3-диенов с различными бороновыми кислотами, которое протекает с сохранением или инверсией конфигурации двойной связи, содержащей бром, в зависимости от полярности используемого растворителя, и приводит к образованию *E*- и *Z*-тризамещенных сопряженных алкенов **28** (схема 6) – производных стильбенов, исходя только из одного диастереомера 2-бром-1,3-диенов в качестве партнеров кросс-сочетания²⁶.

Учитывая повышенную цитотоксическую активность 2-функционализированных пентациклических тритерпеноидов и противораковые свойства фармакофорных ениновых фрагментов, разработан эффективный подход к синтезу 2-ацетиленовых производных 19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-1-ен-3-она **29**, **30** на основе реакции Соногашира 2-иод-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-1-ен-3-она с алкинами (схема 7)²⁷.

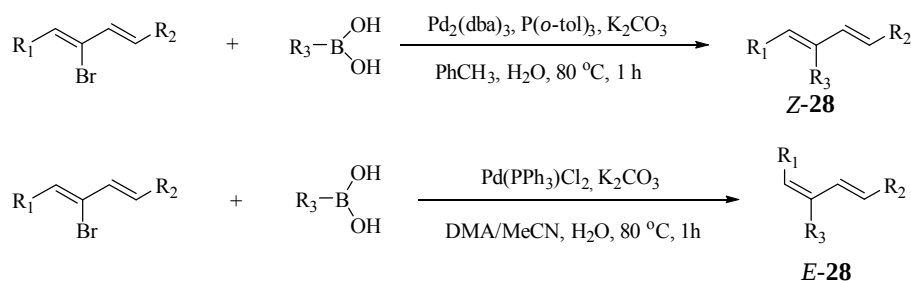


Схема 6

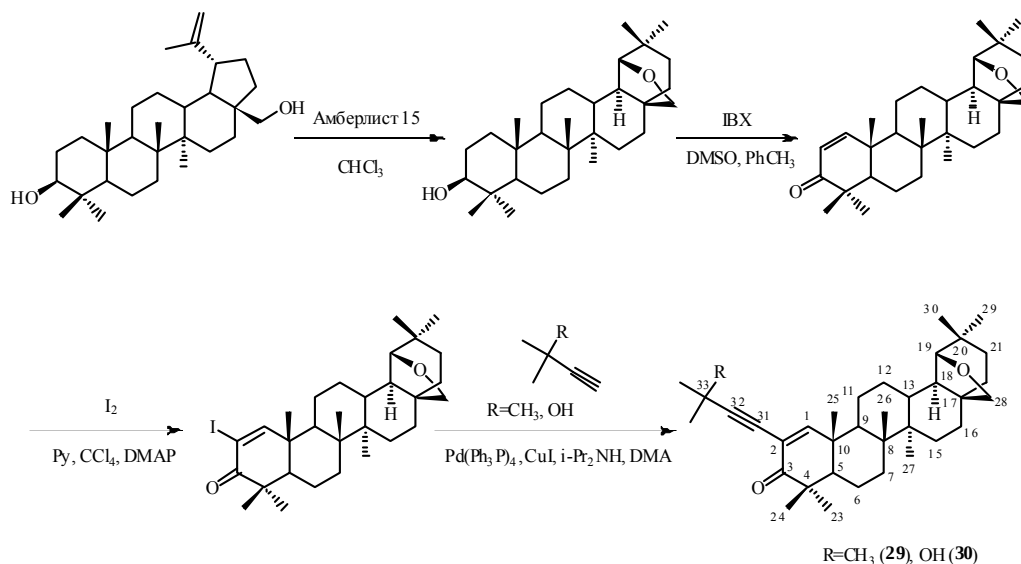


Схема 7

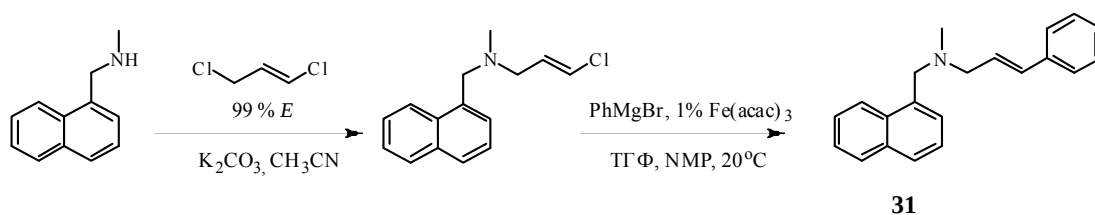


Схема 8

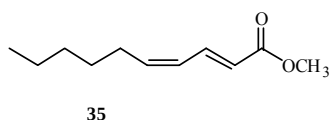
Следует отметить, что в современных методах кросс-сочетания используются дорогие катализаторы на основе Pd, Pt, Ru, Re. Поэтому весьма перспективной становится замена традиционных каталитических систем на активные, дешевые, малотоксичные и не требующие лигандов соли железа. В связи с этим нами на основе Fe-катализируемого кросс-сочетания стереохимически чистых 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с реагентами Гриньяра создан общий метод синтеза (*E*)- и (*Z*)-аллиламинов, в том числе фармацевтического назначения^{5, 28}.

Данный подход был использован также для разработки эффективного метода синтеза (с выходом 89% и стереоселективностью 98%) нафтифина **31** – широко известного лекарственного препарата («Экзодерил»), применяющегося в медицине для лечения различных микозов (схема 8)^{28, 29}.

Разработаны эффективные методы синтеза лекарственных препаратов – блокаторов кальциевых каналов – циннаризина **32**³⁰ и его более активного фторсодержащего аналога флунаризина **33**³¹, которые применяются для улучшения мозгового кровообращения при лечении мигрени, головокружений и вестибулярных нарушений (схема 9).

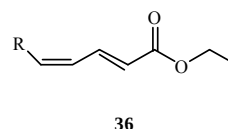
Fe-катализируемое кросс-сочетание было использовано нами в синтезе ряда важных феромонов опасных насекомых-вредителей. Осуществлен стереоселективный синтез (4E)-тридец-4-ен-1-илацетата **34** (схема 10) – полового феромона томатной моли *Keiferia lycopersicella*^{5, 32}.

Реализован стереоселективный синтез метил-(2E,4Z)-дека-2,4-диеноата **35** (выход 78%) – основного компонента половых феромонов обыкновенного гравера *Pityogenes chalcographus* (опасного вредителя леса на большей части территории РФ) и фасоловой зерновки *Acanthoscelides obtectus* (серьезного вредителя зернобобовых культур)³³:

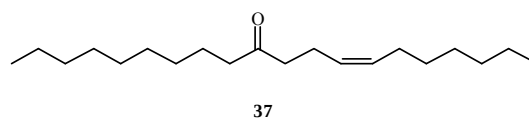


Нами осуществлен синтез этил-(2E,4Z)-дека-2,4-диеноата **36**, определяющего специфический вкус груш, который находит широкое применение

в качестве ароматизатора в пищевой промышленности и парфюмерии, а также является эффективным аттрактантом для борьбы с яблоневой плодовой жоркой (*Cydia pomonella*)³⁴:



Разработан синтез (13Z)-эйкоз-13-ен-10-она **37**, который в смеси с минорным компонентом (12Z)-нонадец-12-ен-9-оном в соотношении 20:1 является половым феромоном персиковой плодовой жорки *Carpocapsa niponensis* – опасного вредителя фруктов, поражающего плоды груши, яблони, абрикоса, персика, сливы, айвы и многих других культурных и диких плодовых растений^{35, 36}:



Двойное Fe-катализируемое кросс-сочетание бис-[(2E)-3-хлорпроп-2-ен-1-ил]этиламина с фенилмагниибромидом было использовано нами при разработке синтеза альверина **38** (схема 11) – известного релаксанта гладкой мускулатуры, применяемого в качестве спазмолитика^{37, 38}.

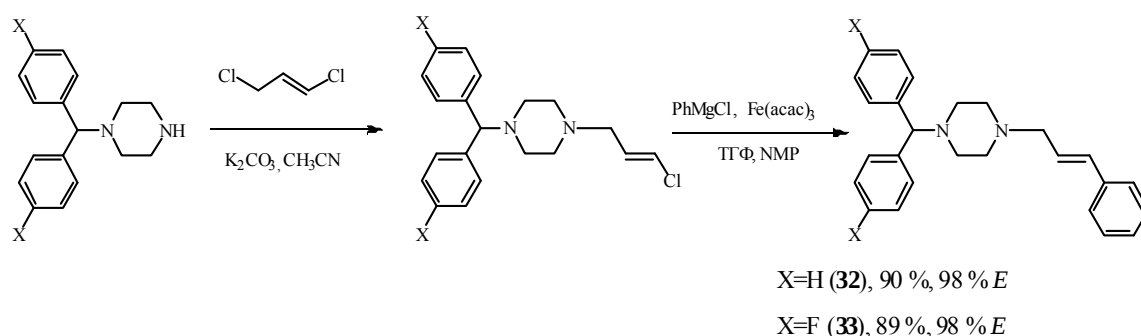


Схема 9

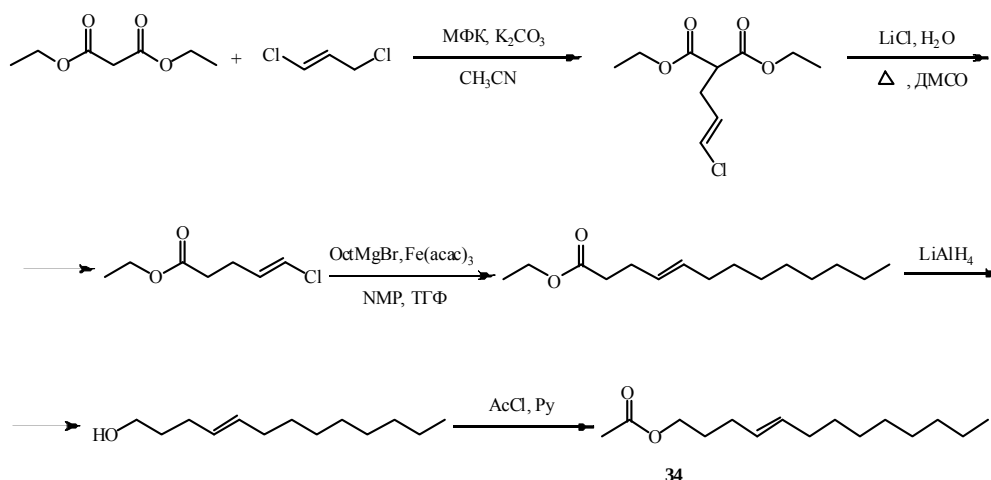


Схема 10

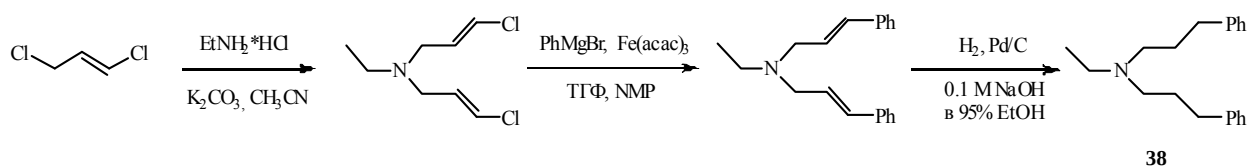
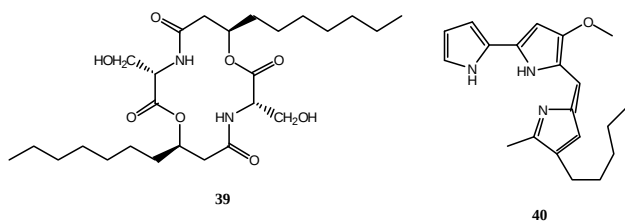


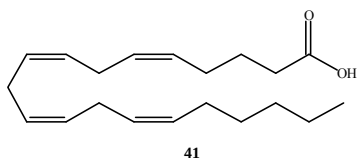
Схема 11

На основе продуктов кватернизации дибутиламина и трибутиламина *E*- и *Z*-изомерами 1,3-дихлопропена разработан способ получения четвертичных аммонийных солей – реагентов с комплексным бактерицидным, противогазогидратным, антикоррозионным действием ^{39, 40}.

Путем микробиологического синтеза с использованием нефтеокисляющих почвенных бактерий осуществлен микробиологический синтез биологически активных пептидов: серраветтина W1 **39**, обладающего цитотоксическим действием в отношении клеточных линий лейкемии, лимфомы, миеломы, карциномы, меланомы, саркомы с отсутствием токсичности к нормальным клеткам, и продигозина **40**, проявляющего противораковую активность в отношении клеточных линий рака печени, молочной железы, ободочной кишки [5]:



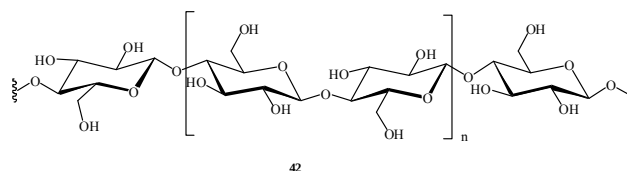
Разработаны способы получения грибных липидов с высоким содержанием арахидоновой кислоты **41** (72–75 % от суммы кислот), основанные на твердофазном культивировании выделенного нами гриба *Mortierella alpina* ВКПМ F-1280 на промышленных отходах (пивной дробине, свекловичном жоме) ^{41, 42}:



Такие липиды являются перспективным сырьем для получения высокочистых препаратов арахидоновой кислоты и ее производных для медицины, в частности простагландинов, а также представляют интерес для использования в качестве пищевых и кормовых добавок. На основе алкиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот гриба *Mortierella alpina* ВКПМ F-1280 разработан препарат для увеличения урожайности сельскохозяйственных культур путем повышения устойчивости растений к различного рода дест-

руктивным воздействиям (грибковым, бактериальным и вирусным патогенам, водному и температурному стрессу, механическим поранениям), а также оказывающий ростостимулирующее и ростформирующее действие. Наибольший положительный эффект действующего вещества – эфира арахидоновой кислоты – достигается в низких концентрациях (10^{-6} – 10^{-9} М) ⁵, что делает экономичным использование препарата не только для обработки семян, но и для опрыскивания обширных площадей вегетирующих растений.

С помощью уксуснокислых бактерий осуществлен синтез ⁴³ бактериальной наноцеллюлозы **42** – инновационного материала, на платформе которого в настоящее время создаются функциональные композиты (с биологически активными веществами, ферментами и клетками микроорганизмов, природными и синтетическими полимерами, углеродными наноматериалами, наночастицами металлов и др.) для медицины, электроники и электротехники, текстильной, бумажной и пищевой промышленности:



Такие композиты могут являться средством доставки лекарственных препаратов и пробиотиков, применяться для получения биологически активных веществ путем микробного синтеза или биокатализа, использоваться в качестве основы для создания имплантов, раневых покрытий, биосенсоров и топливных элементов, служить катализаторами для биodeградации токсичных соединений, сорбентами для сорбции ионов металлов и т.д.

Нами было показано, что биокompозит на основе бактериальной целлюлозы и дрожжей *Debaryomyces hansenii* Д-43-1 может быть использован для интенсификации процесса получения энзиматически активной биомассы, пригодной для многократного использования в качестве биокатализатора для энантиоселективного восстановления ацетофенона в энантиомерно чистый *S*-(–)-1-фенилэтанол.

Также разработан биокompозит с окислительной активностью в отношении фенольных соединений (фенолов, *p*- и *o*-дифенолов, аромати-

ческих аминов, тиофенолов и др.) на основе найденного гриба *Fomes fomentarius* ВКПМ F-1531 – перспективного продуцента внеклеточных фенолоксидаз ⁴⁴, а также бактериального штамма *Bacillus sp.* ВН4-2, споры которого проявляют лакказную активность в экстремальных условиях ⁴⁵. Показано, что в присутствии биокомпозита на основе бактериальной целлюлозы и спор бактерий *Bacillus sp.* ВН4-2 эффективно протекает процесс окислительной полимеризации пирокатехина. Это делает перспективным использование полученного композита в очистке сточных вод от токсичных фенольных соединений. Кроме того, изве-

стно, что полимеризацией фенолов с помощью лакказ микроорганизмов можно синтезировать практически важные полимеры, обладающие антиоксидантной активностью, антимикробным действием, электропроводностью, способные служить носителем для адресной доставки лекарственных соединений ⁴⁵.

Приведенные в обзоре результаты практически ориентированных исследований представляются перспективными для дальнейшего развития как прикладных, так и фундаментальных аспектов в области, лежащей на стыке органической химии и биотехнологии.

Литература

References

1. Faber K. Biotransformations in organic chemistry. – Heidelberg Dordrecht London New York: Springer, 2011. – 423 p.
2. Goswami A., Stewart J.D. Organic synthesis using biocatalysis. – Elsevier Inc., 2016. – 430 p.
3. Zhang R., Li C., Wang J., Yang Y., Yan Y. Microbial production of small medicinal molecules and biologics: From nature to synthetic pathways // *Biotechnology Advances*. – 2018. – V.36, №8. – Pp.2219-2231.
4. Зорин В.В., Петухова Н.И., Шахмаев Р.Н., Василова Л.Я., Чанышева А.Р., Зорин А.В., Сунагатуллина А.Ш., Халимова Л.Х. Основы исследований в области стерео- и регионаправленного биокатализа и органического синтеза биологически активных веществ. – Уфа: изд-во УГНТУ, 2018. – 286 с.
5. Зорин В.В., Шахмаев Р.Н., Петухова Н.И. Био- и металлокомплексный катализ в регио- и стереонаправленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов / В кн.: Органический синтез и нефтехимия в УГНТУ. Итоги и перспективы. Под общей редакцией Р. Н. Бахтизина. – Уфа: «Башкирская энциклопедия», 2018. – С.254-275.
6. Petukhova N.I., Kon'shina I.I., Spivak A.Yu., Odínokov V.N., Zorin V.V. Novel Biocatalyst for Productions of *S*-(–)-2-[6-Benzoyloxy-2,5,7,8-Tetramethylchroman-2-yl] Ethanol – Precursor of Natural α -Tocols // *Applied Biochemistry and Microbiology*. – 2017. – V.53, №2. – Pp.187-193.
7. Шакиров А.Н., Дельмухаметов Р.Р., Петухова Н.И., Зорин В.В. Энантиоселективное восстановление *p*-метоксиацетофенона с помощью дрожжей *Pichia fermentans* 87-9 // *Баш. хим. ж.* – 2015. – Т.22, №1. – С.72-75.
8. Митягина А.В., Петухова Н.И., Прищепов Ф.А., Зорин В.В. Энантиоселективное восстановление 5-гексен-2-она в *S*-5-гексен-2-ол с помощью метилотрофных дрожжей в присутствии изопропанола // *Баш. хим. ж.* – 2021. – Т.28, №3. – С.41-46.
9. Митягина А.В., Рахманов Т.Р., Петухова Н.И., Зорин В.В. Энантиоселективное восстановление карбонилсодержащих соединений с помощью клеток *Rhodococcus erythropolis* ВКМ Ас-1161 // *Баш. хим. ж.* – 2022. – Т.29, №1. – С.29-36.
10. Petukhova N.I., Mityagina A.V., Zorin V.V. *Rhodococcus erythropolis* A-27 as a Biocatalyst for Enantioselective Reduction of Ketones in the Presence of High Concentrations of Isopropanol // *Applied Biochemistry and Microbiology*. – 2025. – V.61, №1. – Pp.27-35.
1. Faber K. [Biotransformations in organic chemistry]. Heidelberg Dordrecht London New York, Springer, 2011, 423 p.
2. Goswami A., Stewart J.D. [Organic synthesis using biocatalysis]. Elsevier Inc., 2016, 430 p.
3. Zhang R., Li C., Wang J., Yang Y., Yan Y. [Microbial production of small medicinal molecules and biologics: From nature to synthetic pathways]. *Biotechnology Advances*, 2018, vol.36, no.8, pp.2219-2231.
4. Zorin V.V., Petukhova N.I., Shakhmaev R.N., Vasilova L.Ya., Chanyшева A.R., Zorin A.V., Sunagatullina A.Sh., Khalimova L.Kh. *Osnovy issledovaniy v oblasti stereo i regionapravlennoy biokataliza i organicheskogo sinteza biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Fundamentals of research in the field of stereo and regiondirected biocatalysis and organic synthesis of biologically active substances]. Ufa, USPTU Publ., 2018, 286 p.
5. Zorin V.V., Shakhmaev R.N., Petukhova N.I. *Bio- i metallokompleksnyi kataliz v regio- i stereonapravlennoy sinteze nizkomolekulyarnykh bioregulyatorov* [Bio- and metal complex catalysis in regio- and stereodirected synthesis of low-molecular bioregulators]. V kn. «*Organicheskiy sintez i neftekhimiya v UGNTU. Itogi i perspektivy*» [In book «Organic synthesis and petrochemistry at Ufa State Petroleum Technological University. Results and prospects»]. Ed. R.N. Bakhtizin. Ufa, Bashkirskaia entsiklopediya Publ., 2018, pp.254-275.
6. Petukhova N.I., Kon'shina I.I., Spivak A.Yu., Odínokov V.N., Zorin V.V. [Novel Biocatalyst for Productions of *S*-(–)-2-[6-Benzoyloxy-2,5,7,8-Tetramethylchroman-2-yl] Ethanol – Precursor of Natural α -Tocols]. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2017, vol.53, no.2, pp.187-193.
7. Shakirov A.N., Del'mukhametov R.R., Petukhova N.I., Zorin V.V. *Enantioselektivnoye vosstanovleniye p-metoksiatsetofenona s pomoshch'yu drozhzhey Pichia fermentans 87-9* [Enantioselective reduction of *p*-methoxyacetophenone using *Pichia fermentans* 87-9 yeast]. *Bashkirkii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2015, vol.22, no.1, pp.72-75.
8. Mityagina A.V., Petukhova N.I., Prishchepov F.A., Zorin V.V. *Enantioselektivnoye vosstanovleniye 5-geksen-2-ona v S-5-geksen-2-ol s pomoshch'yu metilotrofnykh drozhzhey v prisutstvii izopropanola* [Enantioselective reduction of 5-hexen-2-one to *S*-5-hexen-2-ol using methylotrophic yeast in the presence of isopropanol]. *Bashkirkii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2021, vol.28, no.3, pp.41-46.

11. Petukhova N.I., Zorin V.V., Sakaeva A.R., Mityagina A.V., Nurieva E.R., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Yu. Enantioselective bioreduction of 5-hexen-2-one in directional synthesis of insect pheromonas // *Russian Journal of Applied Chemistry*. – 2022. – V.95, №3. – Pp.442-450.
12. Chanysheva Aliya R., Zorin Vladimir V. Enantioselective bioreduction of heptan-2-one and octan-2-one catalyzed by *Daucus carota* cells // *Indian Journal of Chemistry*. – 2020. – V.59B. – Pp.1381-1383.
13. Chanysheva A.R., Sheiko E.A., Zorin V.V. Stereoselective bioreduction of hexan-2-one into (2S)-(+)-hexan-2-ol // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2018. – V.88, №13. – Pp.2934-2936.
14. Chanysheva, A.R., Privalov, N.V. Zorin, V.V. Enantioselective biocatalytic reduction of hexan-2-one, catalyzed by *Petroselinum crispum* cells // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2020. – V. 90, №13. – Pp.2542-2545.
15. Чанышева А.Р., Привалов Н.В., Зорин В.В. Стереоселективное биовосстановление гептан-2-она и октан-2-она, катализируемое клетками *Petroselinum crispum* // *Баш. хим. ж.* – 2024. – Т.31, №4. – С.35-38.
16. Chanysheva A.R., Yunusova G.V., Vorobyova T.E., Zorin V.V. Enantioselective synthesis of (S)-1-phenylethanol, a precursor to low-molecular-weight bioregulators // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2016. – V.86, №13. – Pp.3021-3024.
17. Чанышева А.Р., Шейко Е.А., Дибеева С.Т., Суфиярова А.Л., Зорин В.В. Энантиоселективное биовосстановление 4-бромацетопенона ферментами *Daucus carota* в бинарной системе вода:изооктан // *Баш. хим. ж.* – 2020. – Т.27, №3. – С.5-8.
18. Chanysheva A.R., Vorobyova T.E., Zorin V.V. Relative reactivity of substituted acetophenones in enantioselective biocatalytic reduction catalyzed by plant cells of *Daucus carota* and *Petroselinum crispum* // *Tetrahedron*. – 2019. – V.75. – P.130494.
19. Chanysheva A.R., Dibaeva S.T., Feumo N.F., Zorin V.V. Enantioselective biocatalytic reduction of 1-(4-fluorophenyl)ethanone // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2023. – V.93, №13. – Pp.3343-3347.
20. Chanysheva A.R., Dibaeva S.T., Zorin V.V. Biocatalytic reduction of 1-(4-methylphenyl)ethanone // *ChemChemTech*. – 2024. – V.67, №1. – Pp.104-109.
21. Chanysheva A.R., Zorin V.V., Sufiyarova A.L., Privalov N.V. Green asymmetric reduction of methylacetophenone // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2022. – V.92, №13. – Pp.3111-3115.
22. Chanysheva A.R., Privalov N.V., Khafizova L.I., Zorin V.V. Asymmetric synthesis of (R)-1-phenylethanol // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2024. – V.94, №13. – Pp.3561-3565.
23. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Васильева А.Н., Зорин В.В. Однореакторный синтез N-2,4-ениновых циклических аминов // *ЖОХ*. – 2019. – Т.89, №3. – С.472-474.
24. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V. Synthesis of (4E,6Z)-hexadeca-4,6-dien-1-ol and its acetate – components of the sex pheromone of *Stathmopoda masinissa* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2015. – V.51, №1. – Pp.127-129.
25. Shakhmaev, R. N., Ignatishina, M. G., Zorin, V. V. Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable
9. Mityagina A.V., Rakhmanov T.R., Petukhova N.I., Zorin V.V. *Enantioselectivnoye vosstanovleniye karbonilsoderzhashchikh soyedineniy s pomoshch'yu kletok Rhodococcus erythropolis VKM As-1161* [Enantioselective reduction of carbonyl-containing compounds using *Rhodococcus erythropolis* VKM Ac-1161 cells]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2022, vol.29, no.1, pp.29-36.
10. Petukhova N.I., Mityagina A.V., Zorin V.V. [*Rhodococcus erythropolis* A-27 as a Biocatalyst for Enantioselective Reduction of Ketones in the Presence of High Concentrations of Isopropanol]. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2025, vol.61, no.1, pp.27-35.
11. Petukhova N.I., Zorin V.V., Sakaeva A.R., Mityagina A.V., Nurieva E.R., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Yu. [Enantioselective bioreduction of 5-hexen-2-one in directional synthesis of insect pheromonas]. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2022, vol.95, no.3, pp.442-450.
12. Chanysheva Aliya R., Zorin Vladimir V. [Enantioselective bioreduction of heptan-2-one and octan-2-one catalyzed by *Daucus carota* cells]. *Indian Journal of Chemistry*, 2020, vol.59B, pp.1381-1383.
13. Chanysheva A.R., Sheiko E.A., Zorin V.V. [Stereoselective bioreduction of hexan-2-one into (2S)-(+)-hexan-2-ol]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2018, vol.88, no.13, pp.2934-2936.
14. Chanysheva, A.R., Privalov, N.V. Zorin, V.V. [Enantioselective biocatalytic reduction of hexan-2-one, catalyzed by *Petroselinum crispum* cells]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2020, vol.90, no.13, pp.2542-2545.
15. Chanysheva A.R., Privalov N.V., Zorin V.V. *Stereoselectivnoye biovosstanovleniye heptan-2-ona i oktan-2-ona, kataliziruyemoye kletkami Petroselinum crispum* [Stereoselective bioreduction of heptan-2-one and octan-2-one catalyzed by *Petroselinum crispum* cells]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2024, vol.31, no.4, pp.35-38.
16. Chanysheva A.R., Yunusova G.V., Vorobyova T.E., Zorin V.V. [Enantioselective synthesis of (S)-1-phenylethanol, a precursor to low-molecular-weight bioregulators]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol.86, no.13, pp.3021-3024.
17. Chanysheva A.R., Sheyko Ye.A., Dibayeva S.T., Sufiyarova A.L., Zorin V.V. *Enantioselectivnoye biovosstanovleniye 4-bromatsetofenona fermentami Daucus carota v binarnoy sisteme voda:izooktan* [Enantioselective bioreduction of 4-bromoacetophenone by *Daucus carota* enzymes in the binary system water:isooctane] *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2020, vol.27, no.3, pp.5-8.
18. Chanysheva A. R., Vorobyova T. E., Zorin V.V. [Relative reactivity of substituted acetophenones in enantioselective biocatalytic reduction catalyzed by plant cells of *Daucus carota* and *Petroselinum crispum*]. *Tetrahedron*, 2019, vol.75, p.130494.
19. Chanysheva, A.R., Dibaeva, S.T., Feumo, N.F., Zorin, V.V. [Enantioselective biocatalytic reduction of 1-(4-fluorophenyl)ethanone]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2023, vol.93, no.13, pp.3343-3347.
20. Chanysheva, A.R., Dibaeva, S.T., Zorin, V.V. [Biocatalytic reduction of 1-(4-methylphenyl)ethanone]. *ChemChemTech*, 2024, vol.67, no.1, pp.104-109.

- retention or inversion of olefin geometry // *Tetrahedron Letters*. – V.60. – P.151565.
26. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. Solvent-controlled retention or inversion of configuration in the Suzuki reaction of 2-bromo-1,3-dienes: Stereodivergent synthesis of trisubstituted conjugated alkenes // *Tetrahedron*. – 2022. – V.126. – P.133011.
 27. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез 2-алкинилпроизводных 19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-1-ен-3-она // *ЖОрХ*. – 2017. – Т.53, №11. – С.1668-1672.
 28. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез аллиламинов на основе Fe-катализируемого кросс-сочетания 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с реактивами Гриньяра. Синтез нафтифина // *ЖОрХ*. – 2014. – Т.50, №3. – С.334-342.
 29. Патент №2539654 РФ. Способ получения нафтифина / Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. // 2015.
 30. Патент №2570112 РФ. Способ получения циннаризина / Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. // 2014.
 31. Патент №2600450 РФ. Способ получения флунаризина / Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. // 2016.
 32. Патент №2538753 РФ. Способ получения (4E)-тридец-4-ен-1-илацетата / Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. // 2015.
 33. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. Fe-катализируемый синтез метил-(2E,4Z)-дека-2,4-диеноата – компонента половых феромонов гравера обыкновенного и фасоловой зерновки // *ЖОХ*. – 2017. – Т.87, №7. – С.1211-1213.
 34. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. Stereoselective synthesis of pear ester // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2017. – V.53, №6. – Pp.1017-1019.
 35. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. Fe-catalyzed synthesis of (13Z)-eicos-13-en-10-one, the main sex pheromone component of carposina niponensis // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2017. – V.53, №1. – Pp.128-131.
 36. Патент №2624902 РФ. Способ получения (13Z)-эйкоз-13-ен-10-она / Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. // 2017.
 37. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Альтернативный синтез альверина // *ЖОрХ*. – 2017. – Т.53, №6. – С.818-820.
 38. Патент №2656858 РФ. Способ получения альверина / Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. // 2018.
 39. Патент №2661635 РФ. Способ получения низкомолекулярных ингибиторов гидратообразования с антикоррозионным и бактерицидным действием / Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. // 2018.
 40. Патент №2688683 РФ. Способ получения реагентов с комплексным противогидратным, антикоррозионным и бактерицидным действием / Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. // 2019.
 41. Патент №2716106 РФ. Способ получения полиненасыщенных жирных кислот с высоким содержанием арахидоновой кислоты в липидах воздушного
 21. Chanysheva A.R., Zorin V.V., Sufiyarova A.L., Privalov N.V. [Green asymmetric reduction of methylacetophenone]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2022, vol.92, no.13, pp.3111-3115.
 22. Chanysheva A.R., Privalov N.V., Khafizova L.I., Zorin V.V. [Asymmetric synthesis of (R)-1-phenylethanol]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2024, vol.94, no.13, pp.3561-3565.
 23. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Vasilyeva A.N., Zorin V.V. [One-pot synthesis of n-2,4-enyne cyclic amines]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2019, vol.89, no.3, pp.540-542.
 24. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V. [Synthesis of (4E,6Z)-hexadeca-4,6-dien-1-ol and its acetate – components of the sex pheromone of *Stathmopoda masinissa*]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2015, vol.51, no.1, pp.127-129.
 25. Shakhmaev, R. N., Ignatishina, M. G., & Zorin, V. V. [Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable retention or inversion of olefin geometry]. *Tetrahedron Letters*, vol.60, p.151565.
 26. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. [Solvent-controlled retention or inversion of configuration in the Suzuki reaction of 2-bromo-1,3-dienes: Stereodivergent synthesis of trisubstituted conjugated alkenes]. *Tetrahedron*, 2022, vol.126, p.133011.
 27. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Abdullina E.A., Zorin V.V. [Pd-catalyzed synthesis of 2-alkynyl derivatives of 19 β ,28-epoxy-18 α -olean-1-en-3-one]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol.53, no.11, pp.1705-1709.
 28. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Stereoselective synthesis of allylamines by iron-catalyzed cross-coupling of 3-chloroprop-2-en-1-amines with grignard reagents. synthesis of naftifine]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, vol.50, no.3, pp.322-331.
 29. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Sposob polucheniya naftifina* [Method for obtaining naftifine]. Patent RF no.2539654, 2015.
 30. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Sposob polucheniya tsinnarizina* [Method for obtaining cinnarizine]. Patent RF no.2570112, 2014.
 31. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Sposob polucheniya flunarizina* [Method for obtaining flunarizine]. Patent RF no.2600450, 2016.
 32. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Metod polucheniya (4E)-tridets-4-yen-1-il atsetata* [Method for preparing (4E)-tridec-4-en-1-yl acetate]. Patent RF no.2538753, 2015.
 33. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. [Fe-catalyzed Synthesis of methyl-(2E,4Z)-deca-2,4-dienoate, a component of sex pheromones of pityogenes chalcographus and acanthoscelides obtectus]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2017, vol.87, no.7, pp.1638-1640.
 34. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. [Stereoselective synthesis of pear ester]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2017, vol.53, no.6, pp.1017-1019.
 35. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. [Fe-catalyzed synthesis of (13Z)-eicos-13-en-10-one, the main sex pheromone component of carposina niponensis]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2017, vol.53, no.1, pp.128-131.

- мицелия гриба *Mortierella alpina* (варианты) / Зорин В.В., Петухова Н.И., Шакирова А.А. // 2020.
42. Shakirova A.A., Petukhova N.I., Zorin V.V. Biosynthesis of arachidonic acid using *Mortierella alpina* VKPM F-1280 fungus during its cultivation on beet pulp // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2024. – V.94, №13. – Pp.3655-3660.
43. Петухова Н.И., Колобова С.А., Назмутдинова Р.Р., Зорин В.В. Синтез целлюлозы изолятами уксуснокислых бактерий из «Чайного гриба» // *Баш. хим.ж.* – 2016. – Т.23, №1. – С.7-13.
44. Патент 2770690 РФ. Штамм *Fomes fomentarius* VKPM F-1531 – продуцент фенолоксидазных ферментов / Халимова Л.Х., Киселева С.В., Петухова Н.И., Зорин В.В. // 2022.
45. Колобова С.А., Скорняков А.Н., Петухова Н.И., Алексеева В.Э., Халимова Л.Х., Зорин В.В. Окисление пирокатехина с помощью биоконкомпозита на основе спорообразующих бактерий и бактериальной целлюлозы // *Баш. хим. ж.* – 2023. – Т.30, №4. – С.48-55.
36. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Sposob polucheniya (13Z)-eykoz-13-yen-10-ona* [Method for obtaining (13Z)-eicos-13-en-10-one]. Patent RF no.2624902, 2015.
37. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. [Alternative synthesis of alverine]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol.53, no.6, pp.832-835.
38. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Sposob polucheniya al'verina* [Method of obtaining alverine]. Patent RF, no 2656858, 2018.
39. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Sposob polucheniya nizkodoziruyemykh ingibitorov gidratoobrazovaniya s antikorrozionnym i bakteritsidnym deystviem* [Method for obtaining low-dose hydrate formation inhibitors with anti-corrosion and bactericidal action]. Patent RF no.2661635, 2018.
40. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Sposob polucheniya reagentov s kompleksnym protivogidratnym, antikorrozionnym i bakteritsidnym deystviem* [Method for obtaining reagents with complex anti-hydrate, anti-corrosion and bactericidal action]. Patent RF no.2688683, 2019.
41. Zorin V.V., Petukhova N.I., Shakirova A.A. *Sposob polucheniya polinenasyshchennykh zhirnykh kislot s vysokim sodержaniyem arakhidonovoy kisloty v lipidakh vozdushnogo mitseliya griba Mortierella alpina (varianty)* [Method for obtaining polyunsaturated fatty acids with a high content of arachidonic acid in lipids of aerial mycelium of the fungus *Mortierella alpina* (variants)]. Patent RF no.2716106, 2020.
42. Shakirova A.A., Petukhova N.I., Zorin V.V. [Biosynthesis of arachidonic acid using *Mortierella alpina* VKPM F-1280 fungus during its cultivation on beet pulp]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2024, vol.94, no.13, pp.3655-3660.
43. Petukhova N.I., Kolobova S.A., Nazmutdinova R.R., Zorin V.V. *Sintez tsellyulozy izolyatami uksusnokislykh bakteriy iz «Chaynogo griba»* [Synthesis of cellulose by isolates of acetic acid bacteria from "Kombucha"]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2016, vol.23, no.1, pp.7-13.
44. Khalimova L.Kh., Kiseleva S.V., Petukhova N.I., Zorin V.V. *Shtamm Fomes fomentarius VKPM F-1531-produtsent fenoloksidaznykh fermentov* [Strain *Fomes fomentarius* VKPM F-1531 – producer of phenoloxidase enzymes]. Patent RF no.2770690, 2022.
45. Kolobova S.A., Skorniyakov A.N., Petukhova N.I., Alekseeva V.E., Khalimova L.Kh., Zorin V.V. *Okisleniye pirokatekhina s pomoshch'yu biokompozita na osno-ve sporoobrazuyushchikh bakteriy i bakterial'noy tsellyulozy* [Oxidation of pyrocatechol using a biocomposite based on spore-forming bacteria and bacterial cellulose]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2023, vol.30, no.4, pp.48-55.