

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
2,2,4-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИОКСОЛАНОВ****А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, Л.В. Спирихин, Р.М. Султанова, С.С. Злотский**

Айрат Ильдарович Мусин (ORCID 0000-0002-8662-9680), Юлианна Геннадьевна Борисова (ORCID 0000-0001-6452-9454)\*, Гульнара Зинуровна Раскильдина (ORCID 0000-0001-9770-5434), Римма Марсельевна Султанова (ORCID 0000-0001-6719-2359), Семен Соломонович Злотский (ORCID 0000-0001-6365-5010)  
Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов, 1, Уфа, Российская Федерация, 450064  
E-mail: musin\_1995@list.ru, yulianna\_borisova@mail.ru\*, graskildina444@mail.ru, rimmams@yandex.ru, nocturne@mail.ru

Леонид Васильевич Спирихин (ORCID 0000-0002-3163-882X)

Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр РАН, пр. Октября, 71, Уфа, Российская Федерация, 450054  
E-mail: spirleonid@yandex.ru

*Конденсацией полиолов (1,2-пропандиола, 3-хлор-1,2-пропандиола и глицерина) с карбонильными соединениями (метилэтилкетон и метилизобутилкетон) синтезированы в условиях микроволнового излучения 2,2,4-тризамещенные 1,3-диоксоланы: 2-этил-2,4-диметил-, 2-метил-2-этил-4-хлорметил-, 2-метил-2-этил-4-гидроксиметил-, 2-изобутил-2,4-диметил-, 2-метил-2-изобутил-4-хлорметил- и 2-метил-2-изобутил-4-гидроксиметил-1,3-диоксоланы. Установлено, что при микроволновом нагреве время синтеза сократилось в 3 раза, при этом выход и селективность остались прежними ( $\geq 90\%$ ). Методами ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии подробно изучены структуры полученных соединений. В случае различных заместителей (этильного и изобутильного) при  $C2$  углеродном атоме цикла для молекул 2,2,4-тризамещенные 1,3-диоксоланы в спектрах  $^1H$  и  $^{13}C$  ЯМР для каждого вещества наблюдается удвоенный набор сигналов одинаковой интенсивности, что свидетельствует об образовании диастереомерных пар – син- и анти-диастереомеров в соотношении 1:1. Изучено и оценено влияние типа и положения заместителя на физико-химические характеристики и фрагментацию на ионы синтезированных веществ. Определено, что направление распада 2,2,4-тризамещенных 1,3-диоксоланов обусловлено элиминированием из молекулярного иона радикалов заместителей  $CH_3$ ,  $R1$  и/или  $R2$  при цикле. Изучено влияние синтезированных соединений на антикоагуляционную и антиагрегационную активности *in vitro*. Найдено, что среди синтезируемого ряда 2,2,4-тризамещенных 1,3-диоксоланов максимальное значение на агрегацию тромбоцитов и плазменное звено гемостаза оказывают хлориды – производные 3-хлор-1,2-пропандиола – 2-метил-2-этил-4-хлорметил-1,3-диоксолан и 2-метил-изобутил-4-хлорметил-1,3-диоксолан. Все синтезируемые соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время) на 6,2 – 12,4% по сравнению с контролем (гепарин натрия) и не влияли на концентрацию фибриногена и протрамбиновое время.*

**Ключевые слова:** стереохимия, 1,3-диоксолан, микроволновое излучение

**Для цитирования:**

Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Спирихин Л.В., Султанова Р.М., Злотский С.С. Синтез, строение и биологическая активность 2,2,4-тризамещенных 1,3-диоксоланов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2023. Т. 66. Вып. 9. С. 20–27. DOI: 10.6060/ivkkt.20236609.6829.

**For citation:**

Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskildina G.Z., Spirikhin L.V., Sultanova R.M., Zlotsky S.S. Synthesis, structure and biological activity of 2,2,4-trisubstituted of 1,3-dioxolanes. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 9. P. 20–27. DOI: 10.6060/ivkkt.20236609.6829.

## SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2,2,4-TRISUBSTITUTED OF 1,3-DIOXOLANES

A.I. Musin, Yu.G. Borisova, G.Z. Raskildina, L.V. Spirikhin, R.M. Sultanova, S.S. Zlotsky

Airat I. Musin (ORCID 0000-0002-8662-9680), Yulianna G. Borisova (ORCID 0000-0001-6452-9454)\*, Gul'nara Z. Raskildina (ORCID 0000-0001-9770-5434), Rimma M. Sultanova (ORCID 0000-0001-6719-2359), Simon S. Zlotsky (ORCID 0000-0001-6365-5010)

Ufa State Petroleum Technological University, Kosmonavtov st., 1, Ufa, 450064, Russia

E-mail: musin\_1995@list.ru, yulianna\_borisova@mail.ru\*, graskildina444@mail.ru, rimmams@yandex.ru, nocturne@mail.ru

Leonid V. Spirikhin (ORCID 0000-0002-3163-882X)

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the RAS, Oktyabrya ave., 71, Ufa, 450054, Russia

E-mail: spirleonid@yandex.ru

*By condensation of polyols (1,2-propanediol, 3-chloro-1,2-propanediol and glycerol) with carbonyl compounds (methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone) under microwave radiation conditions 2,2,4-trisubstituted 1,3-dioxolanes: 2-ethyl -2,4-dimethyl-, 2-methyl-2-ethyl-4-chloromethyl-, 2-methyl-2-ethyl-4-hydroxymethyl-, 2-isobutyl-2,4-dimethyl-, 2-methyl-2-isobutyl-4-chloromethyl- and 2-methyl-2-isobutyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolanes were synthesized. It was found that with microwave heating, the synthesis time was reduced by a factor of 3, while the yield and selectivity remained the same ( $\geq 90\%$ ). The structures of the obtained compounds were studied in detail by NMR spectroscopy and chromat-mass spectrometry. In the case of various substituents (ethyl and isobutyl) at the C2 carbon atom of the ring for molecules of 2,2,4-trisubstituted 1,3-dioxolanes, the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra for each substance show a double set of signals of the same intensity, which indicates the formation of diastereomeric pairs – syn- and anti-diastereomers in a ratio of 1 : 1. The influence of the type and position of the substituent on the physicochemical characteristics and fragmentation into ions of the synthesized substances was studied and evaluated. It has been determined that the direction of decomposition of 2,2,4-trisubstituted 1,3-dioxolanes is due to the elimination of  $\text{CH}_3$ , R1 and/or R2 substituent radicals from the molecular ion at the cycle. The effect of synthesized compounds on anticoagulant and antiaggregation activities in vitro was studied. It was found that among the synthesized series of 2,2,4-trisubstituted 1,3-dioxolanes, chlorides, derivatives of 3-chloro-1,2-propanediol, 2-methyl-2-ethyl-4, have the maximum effect on platelet aggregation and plasma hemostasis -chloromethyl-1,3-dioxolane; and 2-methyl-isobutyl-4-chloromethyl-1,3-dioxolane. All synthesized compounds caused hypocoagulation, increasing APTT (activated partial thromboplastin time) by 6.2–12.4% compared with the control (sodium heparin) and did not affect the concentration of fibrinogen and prothrombin time.*

**Key words:** stereochemistry, 1,3-dioxolane, microwave radiation

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что при переработке растительного сырья образуются различные циклические ацетали, которые применяются в качестве компонентов и добавок к моторным топливам [1–6]. Так

же описано использование замещенных 1,3-диоксоланов для синтеза фармацевтических или полимерных продуктов [7]. Для получения веществ, проявляющих противораковые свойства, используется 2-(2-бета-бромэтил)-1,3-диоксолан [8]. Гидроксиацетали – «золь-кеталь» и смесь 4-гидрокси-

метил-1,3-диоксана и 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана оказались эффективными добавками к репеллентам [9], а диацетали диглицерола или дипентаэритрита предложены в качестве компонентов для полимерных материалов [10]. Кроме того, молекулы, содержащие циклоацетальный фрагмент, являются важными промежуточными соединениями, которые могут быть модифицированы в более сложные структуры, проявляющие обширный спектр биологической активности [11]. Так, производные 2,2-дизамещенных-1,3-диоксоланов проявляют противовирусную, антиагрегационную, антикоагуляционную, фунгицидную, гербицидную активности, а также могут быть использованы для получения феромонов [12-20].

Ранее нами были получены изомерные 2- и 4-фенил-, 2- и 4-феноксиметил-1,3-диоксациклоалканы – замещенные циклические ацетали (1,3-диоксацикланы) и определено их пространственное строение [5].

Продолжая эти исследования, мы синтезировали диастереомерные 2,2,4-триалкилзамещенные-1,3-диоксоланы в условиях микроволнового излучения, изучили их пространственное строение и оценили антикоагуляционную и антиагрегационную активность.

#### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Анализ реакционных масс и запись масс-спектров соединений осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Хроматэк-Кристалл 5000М» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) с установленной базой NIST MS Search 2020 (National Institute of Standards and Technology, США). Условия анализа: капиллярная кварцевая колонка длиной 30 м, длительность анализа – 20 мин, температура источника ионов – 260 °С, температура переходной линии – 300 °С, диапазон сканирования – 30-300 Да, давление – 37-43 мТорр, газ-носитель – гелий, скорость нагрева – 20 град/мин. Для получения масс-спектров соединений использовали метод ионизации электронным ударом. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-500» (Bruker Corporation, США) с рабочими частотами 500 и 125 МГц, соответственно; растворитель – CDCl<sub>3</sub>. Химические сдвиги приведены по шкале δ (м.д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) приведены в Гц.

Масс-спектры сверхвысокого разрешения получали на приборе «Bruker MAXIS IMPACT QTOF», метод APСI – химическая ионизация при атмосферном давлении.

Общая методика синтеза 6-11 в условиях микроволнового излучения (МВИ), схема 1.

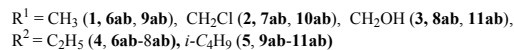
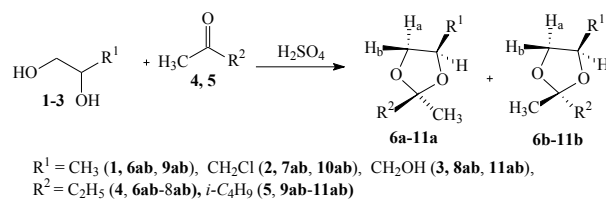


Схема 1  
Scheme 1

Смесь 0,15 моль соответствующего диола **1-3** и 0,1 моль кетона **4, 5**, 1% масс. серной кислоты (плотность 1,83 г/см<sup>3</sup>) и 100 мл бензола облучали в микроволновом реакторе («Sanyo», производство Китай) при температуре 40 °С и мощности 250 Вт в течение 1-2 ч. По окончании реакции смесь нейтрализовали, промывали водой, органический остаток отделяли, сушили свежепрокаленным хлоридом кальция, отфильтровывали и выделяли **6** при атм. давлении, **7-11** с помощью вакуумной перегонки.

**2-Этил-2,4-диметил-1,3-диоксолан 6.** Бесцветная жидкость. Выход 90%. Т.кип. = 125-127 °С. Масс-спектр *m/e*, (I<sub>отн.</sub>, %): 130/1, 115/70, 101/100, 87/80. Спектральные характеристики представлены в статье [21].

**2-Метил-2-этил-4-хлорметил-1,3-диоксолан 7.** Бесцветная жидкость. Выход 95%. Т.кип. = 60-62 °С (10 мм рт. ст.). Масс-спектр *m/e*, (I<sub>отн.</sub>, %): (164/166)/(1/0,3), 115/30, (147/149)/(90/40), (135/137)/(100/50), 101/30. Масс-спектр *m/z* 165,6294 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.) *син*-форма: 0,93 (кв., 3H, C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>, *J* = 4; 8), 1,34 (с., 3H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,62-1,73 (м., 2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 3,49 (т., 1H, C<sup>5</sup>H<sub>a</sub>, *J* = 8,44), 3,69 (т., 1H, C<sup>6</sup>H<sub>a</sub>, *J* = 8,41), 3,77 (дд., 1H, C<sup>6</sup>H<sub>b</sub>, *J* = 8,67), 3,94 (дд., 1H, C<sup>5</sup>H<sub>b</sub>, *J* = 8), 4,10-4,15 (м., 1H, C<sup>4</sup>H). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.) *син*-форма: 8,12 (C<sup>8</sup>), 23,05 (C<sup>9</sup>), 31,60 (C<sup>7</sup>), 44,49 (C<sup>6</sup>), 67,61 (C<sup>5</sup>), 75,19 (C<sup>4</sup>), 112,07 (C<sup>2</sup>). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.) *анти*-форма: 0,93 (кв., 3H, C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>, *J* = 4; 8), 1,41 (с., 3H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,62-1,73 (м., 2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 3,49 (т., 1H, C<sup>5</sup>H<sub>a</sub>, *J* = 7,88), 3,69 (т., 1H, C<sup>6</sup>H<sub>a</sub>, *J* = 8,22), 3,77 (дд., 1H, C<sup>6</sup>H<sub>b</sub>, *J* = 7,54), 3,94 (дд., 1H, C<sup>5</sup>H<sub>b</sub>, *J* = 8,03), 4,10-4,15 (м., 1H, C<sup>4</sup>H). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.) *анти*-форма: 8,39 (C<sup>8</sup>), 24,25 (C<sup>9</sup>), 32,56 (C<sup>7</sup>), 44,59 (C<sup>6</sup>), 67,74 (C<sup>5</sup>), 75,67 (C<sup>4</sup>), 112,34 (C<sup>2</sup>). Спектральные характеристики представлены в статье [22].

**2-Метил-2-этил-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан 8.** Бесцветная жидкость. Выход 90%. Т.кип. = 69-71 °С (10 мм рт. ст.). Масс-спектр *m/e*, (I<sub>отн.</sub>, %): 146/1, 117/100, 115/40, 103/10, 101/20.

Масс-спектр  $m/z$  147,1890  $[M^+H]^+$ . Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *син*-форма: 0,91 (кв., 3H,  $C^8H_3$ ,  $J = 4$ ; 8), 1,30 (с., 3H,  $C^9H_3$ ), 1,61-1,72 (м., 2H,  $C^7H_2$ ), 3,51 (т., 1H,  $C^5H_a$ ,  $J = 8,48$ ), 3,70 (т., 1H,  $C^6H_a$ ,  $J = 8$ ), 3,76 (дд., 1H,  $C^6H_b$ ,  $J = 8,39$ ), 3,92 (дд., 1H,  $C^5H_b$ ,  $J = 8$ ), 4,22-4,29 (м., 1H,  $C^4H$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *син*-форма: 8,14 ( $C^8$ ), 23,00 ( $C^9$ ), 31,62 ( $C^7$ ), 63,01 ( $C^6$ ), 66,89 ( $C^5$ ), 74,36 ( $C^4$ ), 111,01 ( $C^2$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *анти*-форма: 0,93 (кв., 3H,  $C^8H_3$ ,  $J = 4$ ; 8), 1,32 (с., 3H,  $C^9H_3$ ), 1,61-1,72 (м., 2H,  $C^7H_2$ ), 3,51 (т., 1H,  $C^5H_a$ ,  $J = 8,22$ ), 3,70 (т., 1H,  $C^6H_a$ ,  $J = 8$ ), 3,76 (дд., 1H,  $C^6H_b$ ,  $J = 8,39$ ), 3,92 (дд., 1H,  $C^5H_b$ ,  $J = 8$ ), 4,22-4,29 (м., 1H,  $C^4H$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *анти*-форма: 8,16 ( $C^8$ ), 23,11 ( $C^9$ ), 31,65 ( $C^7$ ), 63,12 ( $C^6$ ), 66,92 ( $C^5$ ), 74,39 ( $C^4$ ), 111,09 ( $C^2$ ). Спектральные характеристики представлены в статье [23].

#### 2-Изобутил-2,4-диметил-1,3-диоксолан 9.

Бесцветная жидкость. Выход 90%. Т.кип. = 61-62 °C (7 мм рт. ст.). Масс-спектр  $m/e$ , ( $I_{отн}$ , %): 158/1, 143/90, 101/100, 87/60. Масс-спектр  $m/z$  159,2379  $[M^+H]^+$ . Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *син*-форма: 0,94 (д., Н,  $C^{11}H_3$ ,  $J = 3,82$ ), 0,96 (т., 3H,  $C^{10}H_3$ ,  $J = 3,99$ ), 1,26 (д., 3H,  $C^6H_3$ ,  $J = 6$ ), 1,31 (с., 3H,  $C^9H_3$ ), 1,54 (д., 2H,  $C^7H_2$ ,  $J = 6,88$ ), 1,74-1,86 (м., 1H,  $C^8H$ ), 3,41 (тд., 1H,  $C^5H_a$ ,  $J = 8$ ), 4,04 (т, 1H,  $C^5H_b$ ,  $J = 7,55$ ), 4,15-4,25 (м., 1H,  $C^4H$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *син*-форма: 18,24 ( $C^6$ ), 23,95 ( $C^8$ ), 24,08 ( $C^{11}$ ), 24,12 ( $C^{10}$ ), 24,38 ( $C^9$ ), 47,53 ( $C^7$ ), 70,64 ( $C^5$ ), 71,45 ( $C^4$ ), 110,61 ( $C^2$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *анти*-форма: 0,94 (д., Н,  $C^{11}H_3$ ,  $J = 3,89$ ), 0,96 (т., 3H,  $C^{10}H_3$ ,  $J = 3,95$ ), 1,28 (д., 3H,  $C^6H_3$ ,  $J = 6$ ), 1,37 (с., 3H,  $C^9H_3$ ), 1,56 (д., 2H,  $C^7H_2$ ,  $J = 6,75$ ), 1,74-1,86 (м., 1H,  $C^8H$ ), 3,41 (тд., 1H,  $C^5H_a$ ,  $J = 7,98$ ), 4,04 (т, 1H,  $C^5H_b$ ,  $J = 7,04$ ), 4,15-4,25 (м., 1H,  $C^4H$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *анти*-форма: 18,73 ( $C^6$ ), 23,95 ( $C^8$ ), 24,08 ( $C^{11}$ ), 24,12 ( $C^{10}$ ), 24,46 ( $C^9$ ), 48,43 ( $C^7$ ), 70,86 ( $C^5$ ), 72,04 ( $C^4$ ), 110,69 ( $C^2$ ). Спектральные характеристики представлены в статье [24].

**2-Метил-2-изобутил-4-хлорметил-1,3-диоксолан 10.** Бесцветная жидкость. Выход 90%. Т.кип. = 65-67 °C (5 мм рт. ст.). Масс-спектр  $m/e$ , ( $I_{отн}$ , %): (192/194)/(1/0.4), 143/20, (177/179)/(90/20), (135/137)/(100/40), 129/10. Масс-спектр  $m/z$  193,0990  $[M^+H]^+$ . Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *син*-форма: 0,93 (д., Н,  $C^{11}H_3$ ,  $J = 3,65$ ), 0,95 (д., 3H,  $C^{10}H_3$ ,  $J = 3,03$ ), 1,33 (с., 3H,  $C^9H_3$ ), 1,55 (д., 2H,  $C^7H_2$ ,  $J = 6,32$ ), 1,78-1,82 (м., 1H,  $C^8H$ ), 3,47 (тд., 1H,  $C^5H_a$ ,  $J = 7,61$ ), 3,61 (т., 1H,  $C^6H_a$ ,  $J = 8,12$ ), 3,86 (тд., 1H,  $C^6H_b$ ,  $J = 8,77$ ), 4,12 (т, 1H,  $C^5H_b$ ,  $J = 8,59$ ), 4,29-4,32 (м., 1H,  $C^4H$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *син*-форма: 23,63 ( $C^{11}$ ), 23,72 ( $C^{10}$ ), 23,93 ( $C^8$ ), 24,45 ( $C^9$ ), 44,57 ( $C^6$ ), 46,92 ( $C^7$ ), 67,35 ( $C^5$ ), 75,06 ( $C^4$ ), 112,00

( $C^2$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *анти*-форма: 0,93 (д., Н,  $C^{11}H_3$ ,  $J = 3,65$ ), 0,95 (д., 3H,  $C^{10}H_3$ ,  $J = 3,03$ ), 1,41 (с., 3H,  $C^9H_3$ ), 1,59 (д., 2H,  $C^7H_2$ ,  $J = 6,04$ ), 1,78-1,82 (м., 1H,  $C^8H$ ), 3,47 (тд., 1H,  $C^5H_a$ ,  $J = 7,03$ ), 3,61 (т., 1H,  $C^6H_a$ ,  $J = 7,38$ ), 3,86 (тд., 1H,  $C^6H_b$ ,  $J = 8,77$ ), 4,12 (т, 1H,  $C^5H_b$ ,  $J = 6,24$ ), 4,29-4,32 (м., 1H,  $C^4H$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *анти*-форма: 23,63 ( $C^{11}$ ), 23,72 ( $C^{10}$ ), 23,96 ( $C^8$ ), 24,62 ( $C^9$ ), 44,68 ( $C^6$ ), 48,30 ( $C^7$ ), 67,54 ( $C^5$ ), 75,39 ( $C^4$ ), 112,13 ( $C^2$ ).

#### 2-Метил-2-изобутил-4-гидроксиметил-

**1,3-диоксолан 11.** Бесцветная жидкость. Выход 95%. Т.кип. = 70-71 °C (5 мм рт. ст.). Масс-спектр  $m/e$ , ( $I_{отн}$ , %): 174/1, 143/30, 117/100, 159/30, 129/10, 103/20. Масс-спектр  $m/z$  175,2372  $[M^+H]^+$ . Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *син*-форма: 0,86 (т., Н,  $C^{11}H_3$ ,  $J = 4,39$ ), 0,91 (т., 3H,  $C^{10}H_3$ ,  $J = 3,99$ ), 1,26 (с., 3H,  $C^9H_3$ ), 1,47 (д., 2H,  $C^7H_2$ ,  $J = 7,01$ ), 1,69-1,82 (м., 1H,  $C^8H$ ), 3,56 (тд., 1H,  $C^5H_a$ ,  $J = 8,03$ ), 3,65 (тд., 1H,  $C^6H_a$ ,  $J = 9,01$ ), 3,71 (дд., 1H,  $C^6H_b$ ,  $J = 9,00$ ), 3,97 (т, 1H,  $C^5H_b$ ,  $J = 7,88$ ), 4,11-4,15 (м., 1H,  $C^4H$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *син*-форма: 23,74 ( $C^{11}$ ), 23,82 ( $C^{10}$ ), 23,86 ( $C^8$ ), 24,12 ( $C^9$ ), 46,89 ( $C^7$ ), 63,01 ( $C^6$ ), 65,69 ( $C^5$ ), 75,66 ( $C^4$ ), 111,06 ( $C^2$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *анти*-форма: 0,86 (т., Н,  $C^{11}H_3$ ,  $J = 4,39$ ), 0,91 (т., 3H,  $C^{10}H_3$ ,  $J = 3,99$ ), 1,33 (с., 3H,  $C^9H_3$ ), 1,57 (д., 2H,  $C^7H_2$ ,  $J = 6,88$ ), 1,69-1,82 (м., 1H,  $C^8H$ ), 3,56 (тд., 1H,  $C^5H_a$ ,  $J = 8,01$ ), 3,65 (тд., 1H,  $C^6H_a$ ,  $J = 8,82$ ), 3,71 (дд., 1H,  $C^6H_b$ ,  $J = 8,72$ ), 3,97 (т, 1H,  $C^5H_b$ ,  $J = 7,56$ ), 4,17-4,22 (м., 1H,  $C^4H$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.) *анти*-форма: 23,74 ( $C^{11}$ ), 23,82 ( $C^{10}$ ), 23,88 ( $C^8$ ), 24,35 ( $C^9$ ), 48,12 ( $C^7$ ), 63,11 ( $C^6$ ), 65,72 ( $C^5$ ), 76,23 ( $C^4$ ), 111,20 ( $C^2$ ). Спектральные характеристики представлены в статье [23].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2,2,4-Тризамещенные 1,3-диоксоланы **6-11** были получены конденсацией диолов **1-3** с кетонами различного строения **4, 5** в присутствии кислотного катализатора в условиях МВИ (схема 1, табл. 1).

В выбранных условиях (40 °C и мощность 250 Вт) конденсация диолов **1-3** с кетонами **4, 5** проходила в условиях микроволнового излучения в течение 1-2ч. Отметим, что получение **6** в условиях термического нагрева занимает 3 ч. [21], тогда как при микроволновом способе синтеза время реакции сокращается в 3 раза, однако выход и селективность остаются прежними. В условиях МВИ при повышении температуры выше 40 °C селективность снижается, тогда так при 20-30 °C для получения соединений **6-11** требуется 3-5 ч.

Строение полученных 2,2,4-тризамещенных 1,3-диоксоланов **6-11** подтверждено данными

$^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ЯМР, а также 2D гетероядерных  $^1\text{H}^{13}\text{C}$  ЯМР экспериментов HSQC и HMBC методов (схема 2). В случае различных заместителей  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  для молекул **6 a,b** – **11 a,b** в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР для каждого изомера наблюдается удвоенный набор сигналов одинаковой интенсивности, что свидетельствует об образовании диастереомерных пар, отличающихся положением заместителей у атомов  $\text{C}^2$  в соотношении 1:1.

Таблица 1

Условия синтеза\*, выход и соотношение син/анти 1,3-диоксоланов 6-11

Table 1. Synthesis conditions, yield and syn/anti ratio of 1,3-dioxolanes 6-11

	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	t/ч	Выход, %	Соотношение син/анти
<b>6</b>	$\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	2	90	1:1
<b>7</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}$		2	95	
<b>8</b>	$\text{CH}_2\text{OH}$		1		
<b>9</b>	$\text{CH}_3$	<i>i</i> - $\text{C}_4\text{H}_9$	2	90	
<b>10</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}$		2		
<b>11</b>	$\text{CH}_2\text{OH}$		1	95	

Примечание: \* в качестве катализатора использовалась серная кислота (1% масс.)

Note: \* sulfuric acid was used as catalyst (1 weight %)

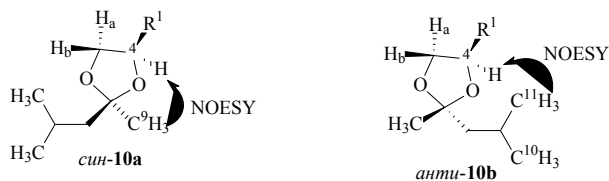


Схема 2  
Scheme 2

На примере анализа спектра 2D NOESY для **10a, b** установлено, что наблюдаются кросс-пики взаимодействия протонов с ХС (химический сдвиг) в области 4,29-4,32 м.д. с протонами с ХС при 1,33 м.д., что указывает на сближенность  $\text{C}(4)\text{H}$  протонов с протонами  $\text{C}(9)\text{H}_3$  и образовании *син*-конфигурации для **10a**, так же для протонов с ХС в области 4,29-4,32 м.д. наблюдаются кросс-пики взаимодействия с протонами с ХС при 0,93 и 0,95 м.д., что указывает на сближенность протонов  $\text{C}(4)\text{H}$  с протонами  $\text{C}(10)\text{H}_3$  или  $\text{C}(11)\text{H}_3$  для **9b-11b** и образование *анти*-конфигурации.

В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР для 2,2,4-тризамещенных 1,3-диоксоланов **6 a,b** – **11 a,b** характерными являются сигналы атома  $\text{C}(2)$  1,3-диоксоланового фрагмента в области 110,61-112,34 м.д. Следует отметить, что спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР природа заместителей в 4-ом положении 1,3-диоксоланов влияет на ХС углеродного атома цикла  $\text{C}(4)$ , так для **9a,b** углерод  $\text{C}(4)$  находится в более сильном

поле (71,45 м.д. для *син*-**9a** и 72,04 м.д. для *анти*-**6b**), а для **9b** аналогичный сигнал смещен на  $\approx 3,3$  м.д. в более слабое поле (75,06 м.д. для *син*-**10a** и 75,39 м.д. для *анти*-**10b**), наличие *ОН*-группы способствует более сильному смещению сигнала так же в слабую область  $\approx 4$  м.д. (75,66 м.д. для *син*-**11a** и 76,23 м.д. для *анти*-**11b**). Аналогичное влияние заместителей обнаруживается и для производных метилэтилкетона **6-8 a,b**

Для 2,2,4-тризамещенных 1,3-диоксоланов **6-11** были изучены закономерности распада под электронным ударом, а также влияние природы заместителя на пути фрагментации –  $m/z$  (схема 3).

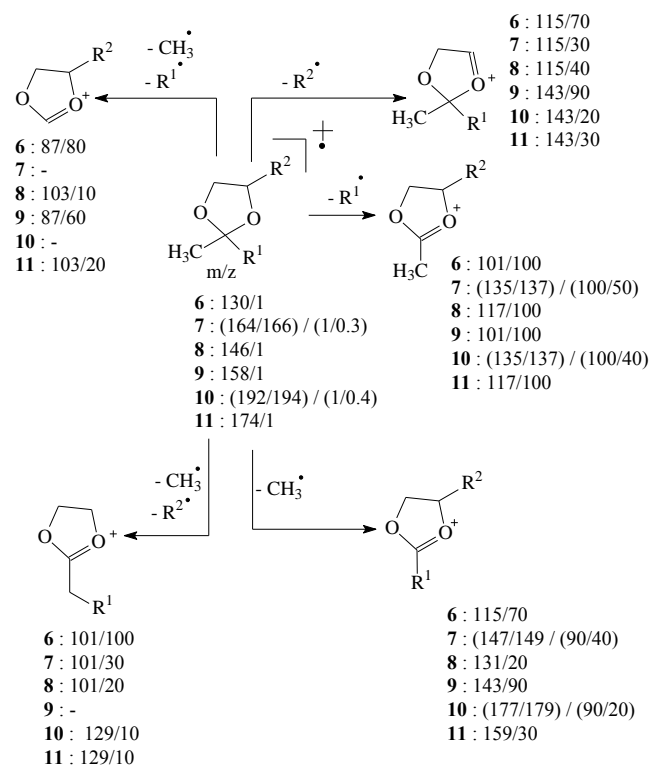


Схема 3  
Scheme 3

Молекулярный ион-радикал для замещенных 1,3-диоксоланов **6-11** встречается во всех соединениях, но его интенсивность не превышает 1%. Малое значение интенсивности молекулярного иона-радикала объясняется низкой устойчивостью структур с двумя заместителями во 2-ом положении. В ряду **6-11** направление фрагментации обусловлено элиминированием из молекулярного иона радикалов заместителей  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^1$  и/или  $\text{R}^2$ . Так, в масс-спектрах соединений **6-11** максимальными являются пики ионов катионов  $[\text{M}-\text{R}^1]^+$  с  $m$  для **6** – 101, **7** – 135/137, **8** – 117, для **9** – 101, для **10** – 135/137, для **11** – 117. Пики ионов  $[\text{M}-\text{R}^2]^+$  и  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  по интенсивности уступают катионам

$[M-R^1]^+$ . Вероятнее всего, это объясняется стабильностью катионов  $[M-R^1]^+$  относительно  $[M-R^2]^+$  и  $[M-CH_3]^+$ , а также легкостью элиминирования более длинных радикалов при  $C^2$  углеродном атоме. Отметим, что для хлорсодержащих 1,3-диоксоланов **7** и **10** не были обнаружены катионы  $[M-R^1-R^2]^+$ , образованные путем выброса сразу двух заместителей при четвертичном атоме углерода. Для молекул **6**, **9** и **11** зарегистрировано образование

подобного типа катионов  $[M-R^1-R^2]^+$  с  $m/z$  для **6** – 87/80, **9** – 87/60 и для **11** – 103/20.

Ранее нами было установлено, что соединения, содержащие в своем строении 1,3-диоксолановый фрагмент, влияют на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза [25], в этой связи мы оценили влияние синтезированных соединений на антикоагуляционную и антиагрегационную активности *in vitro* (табл. 2, 3) по методике [26].

Таблица 2

**Влияние впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов, Ме (0,25–0,75)**

Table 2. Effect of newly synthesized compounds and reference drugs on platelet aggregation, Me (0.25–0.75)

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю
<b>6</b>	-6,4 (5,3-7,8)*, ††, ##	-10,4 (8,3-12,5)*, ††	-15,8 (14,7-16,5)*, †, #	-25,6 (24,7-28,5)***, ††, ##
<b>7</b>	+26,4 (25,7-30,2)***, ##	-17,2 (15,7-19,1)*, †	-8,4 (6,8-9,2)*, ††	-17,7 (15,8-20,1)*, ††, ##
<b>8</b>	-17,7 (15,9-19,3)*, ††, ##	-9,4 (7,5-10,8)*, ††, #	+4,7 (3,9-5,4)††, #	-11,7 (6,5-13,9)*, ††, ##
<b>9</b>	-5,8 (5,4-7,2)*, ††, ##	-6,9 (5,4-7,1)*, ††, ##	-13,7 (11,4-17,2)*, †	-11,3 (10,4-13,4)*, ††, ##
<b>10</b>	+22,7 (21,3-25,4)***, †, ##	-18,7 (17,3-21,9)***, ††, #	-20,1 (18,4-21,5)*, †, #	-21,4 (19,0-22,5)***, ††, ##
<b>11</b>	+15,1 (13,4-16,5)*, †, ##	-3,4 (2,3-5,6)††, #	-11,4 (9,6-12,5)*, ††	-17,4 (15,7-18,6)*, ††, ##
Ацетилсалициловая кислота	-2,1 (1,1-2,6)††	-13,7 (10,8-16,4)*, ††	-10,5 (7,6-12,3)*, ††	+10,5 (8,7-13,4)*, ††
Пентоксифиллин	+32,4 (28,7-35,6)***, ##	-48,4 (42,7-56,5)***, ##	-34,9 (28,7-39,6)**	+32,1 (27,6-36,4)***, #

Примечание: \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.001$  - в сравнении с контролем; † $p \leq 0.05$ , †† $p \leq 0.001$  - в сравнении с пентоксифиллином; # $p \leq 0.05$ , ## $p \leq 0.001$  - в сравнении с ацетилсалициловой кислотой.  $n=6$

Note: \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.001$  in comparison with control sample; † $p \leq 0.05$ , †† $p \leq 0.001$  in comparison with pentoxifylline; # $p \leq 0.05$ , ## $p \leq 0.001$  in comparison with acetylsalicylic acid

Таблица 3

**Влияние впервые синтезированных соединений и препарата сравнения на показатели плазменного звена гемостаза, Ме (0,25-0,75)**

Table 3. Influence of the newly synthesized compounds and the reference drug on the parameters of the plasma hemostasis link, Me (0.25-0.75)

Соединение	Удлинение АПТВ, % к контролю	Удлинение ПВ, % к контролю	Изменение концентрации фибриногена, г/л
<b>6</b>	+ 10,3 (8,4-11,7)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
<b>7</b>	+ 11,4 (9,6-12,2)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
<b>8</b>	+ 10,5 (9,7-11,5)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
<b>9</b>	+ 8,4 (7,2-10,8)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
<b>10</b>	+ 7,8 (6,4-9,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
<b>11</b>	+ 6,2 (4,8-7,6)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
Гепарин натрия	20,3 (19,7-21,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)

Примечание: † $p > 0.05$  - в сравнении с контролем

Note: † $p > 0.05$  in comparison with control sample

Хлориды **7** и **10** проявили антиагрегационную активность, превосходящую значения ацетилсалициловой кислоты. При этом эти же соединения значительно пролонгировали латентный период, удлиняя реакцию высвобождения тромбоцитов относительно контроля. Следует отметить, что 4-метил-1,3-диоксоланы **6**, **9** также сокращали скорость агрегации тромбоцитов, однако по уровню активности они уступают ацетилсалициловой кислоте и значения их активности находятся в диапазоне 3,4-10,4%. Среди изученных производных данного ряда **6-11** не выявлены соединения с проагрегантным эффектом, способные усиливать агрегацию тромбоцитов.

Все соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 6,2-12,4% по сравнению с контролем (табл. 2), и не влияли на концентрацию фибриногена и протрамбиновое время. Выраженность эффекта изученных соединений значительно уступала эффекту гепарина, увеличивающего АПТВ на 20,3%.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, в условиях микроволнового излучения получены замещенные 2,2,4-триалкил-1,3-диоксоланы, изучено их строение и оце-

нена антиагрегационная и антикоагуляционная активность. Найдено, что среди синтезируемого ряда соединений максимальное влияние на агрегацию тромбоцитов и плазменное звено гемостаза оказывают 2-метил-2-этил-4-хлорметил-1,3-диоксолан и 2-метил-2-изобутил-4-хлорметил-1,3-диоксолан. Эти результаты указывают на перспективность разработки и создания на основе замещенных 1,3-диоксоланов активных лекарственных препаратов.

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

*Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России в сфере научной деятельности, номер для публикаций FEUR — 2022-0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики».*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

*The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in the field of scientific activity, publication number FEUR - 2022-0007 "Petrochemical reagents, oils and materials for thermal power engineering".*

*The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Maximov A.L., Nekhaev A.I., Ramazanov D.N. // *Pet. Chem.* 2015. V. 55. N 1. P. 1-21. DOI: 10.1134/S0965544115010107.
2. Опарина Л.А., Кольванов Н.А., Гусарова Н.К., Сапрыгина В.Н. // *Изв. вузов. Приклад. химия и биотехнология.* 2018. Т. 8. № 1. С. 19–34. DOI: 10.21285/2227-2925-2018-8-1-19-34
3. Рамазанов Д.Н., Джумбе А., Нехаев А.И., Самойлов В.О., Максимов А.Л., Егорова Е.В. // *Нефтехимия.* 2015. Т. 55. № 2. С. 148 - 153. DOI: 10.1134/S0965544115020152.
4. Varfolomeev S.D., Vol'eva V.B., Komissarova N.L., Kurkovskaya L.N., Malkova A.V., Ovsyannikova M.N., Usmanov R.A. // *Russ. Chem. Bull.* 2019. V. 68. N 4. P. 717–724. DOI: 10.1007/s11172-019-2478-3.
5. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Спирихин Л.В., Злотский С.С. // *Химия и технология орг. вещ-в.* 2019. №1 (9). С. 4 – 12. DOI: 10.54468/25876724\_2019\_1\_4.
6. Kadiev K.M., Batov A.E., Dandaev A.U. // *Pet. Chem.* 2015. V. 55. P. 667–672. DOI: 10.1134/S0965544115080083.
7. Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Злотский С.С. // *Изв. Уфим. Науч. центра РАН.* 2019. № 3. С. 3-15. DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-3-5-18.
8. Campos J., Saniger E., Marchal J., Aiello S., Suarez I., Boulaiz H., Espinosa A. // *Curr. Med. Chem.* 2005. V. 12(12). P. 1423–1438. DOI: 10.2174/0929867054020927.
9. Immacolata Iovinella, Alessandro Mandoli, Cristina Luceri, Mario D'Ambrosio, Beniamino Caputo, Pietro Cobre, and Francesca Romana Dani. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. V. 71. P. 2152–2159.

#### REFERENCES

1. Maximov A.L., Nekhaev A.I., Ramazanov D.N. // *Pet. Chem.* 2015. V. 55. N 1. P. 1-21. DOI: 10.1134/S0965544115010107.
2. Oparina L.A., Kolyvanov N.A., Gusarova N.K., Saprygina V.N., Trofimov B.A. // *Izv. Vuzov. Prikladn. Khim Biotekhnol.* 2018. V. 8. N 1. P. 19–34 (in Russian). DOI: 10.21285/2227-2925-2018-8-1-19-34.
3. Ramazanov D.N., Nekhaev A.I., Samoilov V.O., Maximov A.L., Dzhumbe A., Egorova E.V. // *Pet. Chem.* 2015. V. 55. N 2. P. 140-145. DOI: 10.1134/S0965544115020152.
4. Varfolomeev S.D., Vol'eva V.B., Komissarova N.L., Kurkovskaya L.N., Malkova A.V., Ovsyannikova M.N., Usmanov R.A. // *Russ. Chem. Bull.* 2019. V. 68. N 4. P. 717–724. DOI: 10.1007/s11172-019-2478-3.
5. Raskil'dina G.Z., Borisova Yu.G., Spirikhin L.V., Zlotsky S.S. // *Khim. Tekhnol. Org. Veshch-v.* 2019. N 1 (9). P. 4 – 12 (in Russian). DOI: 10.54468/25876724\_2019\_1\_4.
6. Kadiev K.M., Batov A.E., Dandaev A.U. // *Pet. Chem.* 2015. V. 55. P. 667–672. DOI: 10.1134/S0965544115080083.
7. Raskil'dina G.Z., Sultanova R.M., Zlotsky S.S. // *Izv. Ufim. Nauch. Tsentra RAN.* 2018. N 3. P. 3-15 (in Russian). DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-3-5-18.
8. Campos J., Saniger E., Marchal J., Aiello S., Suarez I., Boulaiz H., Espinosa A. // *Curr. Med. Chem.* 2005. V. 12(12). P. 1423–1438. DOI: 10.2174/0929867054020927.
9. Immacolata Iovinella, Alessandro Mandoli, Cristina Luceri, Mario D'Ambrosio, Beniamino Caputo, Pietro Cobre, and Francesca Romana Dani. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. V. 71. P. 2152–2159.

10. Sedrik R., Bonjour O., Laanesoo S., Liblikas I., Pehk T., Jannasch P., Vares L. // *Biomacromolecules*. 2022. V. 23(6). P. 2685–2696. DOI: 10.1021/acs.biomac.2c00452
11. Maatougui El A., Jhonny Azuaje, Coelho A., Cano E., Yanez M., Lopez C. // *Combin. Chem. High Throughput Scr.* 2012. V. 15. N 7. P. 551–554. DOI: 10.2174/138620712801619122.
12. Franchini S., Bencheva L.I., Battisti U.M., Tait A., Sorbi C., Fossa, P., Brasili L. // *Future Med. Chem.* 2018. V. 10. N 18. P. 1–18. DOI: 10.4155/fmc-2018-0107.
13. Zhang Q., Cao R., Liu A., Lei S., Li Y., Yang J., Xiao J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. V. 27. N 17. P. 4061–4065. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.07.049.
14. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Нурланова С.Н., Баширов И.И., Фахретдинова А.К., Пурьгин П.П., Злотский С.С., Зарубин Ю.П. // *Бутлеров. сообщ.* 2022. Т. 70. № 5. С. 86–91.
15. Min L.J., Wang H., Bajsa-Hirschel J., Yu C.S., Wang B., Yao M.M., Han L., Cantrell C.L., Duke S.O., Sun N.B., Liu X.H.J. // *Agric Food Chem.* 2022. V. 70. N 14. P. 4303–4315. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c00541.
16. Хуснутдинова Н.С., Сахабутдинова Г.Н., Раскильдина Г.З., Мешерякова С.А., Злотский С.С., Султанова Р.М. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2022. Т. 65. Вып. 4. С. 6–12. DOI: 10.6060/ivkkt.20226509.6510.
17. Yuan L., Li Z., Zhang, X., Yuan X. // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2017. V. 17. N 4. P. 2624–2627. DOI: 10.1166/jnn.2017.12701.
18. Pustyl'nyak V., Kazakova Y., Yarushkin A., Slynko N., Gulyaeva L. // *Chem.-Biolog. Interact.* 2011. V. 194. N 2–3. P. 134–138. DOI: 10.1016/j.cbi.2011.09.003.
19. Sekimata K., Ohnishi T., Mizutani M., Todoroki Y., Han S.Y., Uzawa, J., Asami T. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2008. V. 72. N 1. P. 7–12. DOI: 10.1271/bbb.70141.
20. Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. N 5. P. 513–514. DOI: 10.1016/j.mencom.2018.09.021.
21. Wynberg H., Lorand J.P. // *J. Org. Chem.* 1981. V. 46. N 12. P. 2538–2542. DOI: 10.1021/jo00325a020.
22. Mattay J., Thünker W., Scharf H.D. // *Liebigs Annalen Der Chemie.* 1981. N 6. P. 1105–1117. DOI: 10.1002/jlac.198119810616.
23. Wang Keyan, Yang Zengjia, Wang Qnzhu. // *Tsinghua Sci. Technol.* 1996. V. 2. P. 801–805.
24. Bucsí I., Meleg A., Molnár Á., Bartók M. // *J. Molec. Catal. A: Chem.* 2001. V. 168. N 1. P. 47–52. DOI: 10.1016/s1381-1169(00)00528-8.
25. Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.Sh., Daminev R.R., Zlotskii S.S. // *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021. 16(2). P. 156–166. DOI: 10.32362/2410-6593-2021-16-2-156-166.
26. Мельников А.С., Мешерякова С.А., Абзалилов Т.А., Нурланова С.Н. // *Мед.-фарм. Журн. «Пульс»*. 2021. Т. 23. С. 60–66. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-12-60-66.
10. Sedrik R., Bonjour O., Laanesoo S., Liblikas I., Pehk T., Jannasch P., Vares L. // *Biomacromolecules*. 2022. V. 23(6). P. 2685–2696. DOI: 10.1021/acs.biomac.2c00452
11. Maatougui El A., Jhonny Azuaje, Coelho A., Cano E., Yanez M., Lopez C. // *Combin. Chem. High Throughput Scr.* 2012. V. 15. N 7. P. 551–554. DOI: 10.2174/138620712801619122.
12. Franchini S., Bencheva L.I., Battisti U.M., Tait A., Sorbi C., Fossa, P., Brasili L. // *Future Med. Chem.* 2018. V. 10. N 18. P. 1–18. DOI: 10.4155/fmc-2018-0107.
13. Zhang Q., Cao R., Liu A., Lei S., Li Y., Yang J., Xiao J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. V. 27. N 17. P. 4061–4065. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.07.049.
14. Raskil'dina G.Z., Borisova Yu.G., Nurlanova S.N., Bashirov I.I., Fahretidinova A.K., Purygin P.P., Zlotsky S.S., Zarubin Yu.P. // *Butlerov Soobshch.* 2022. V. 70. N 5. P. 86–91 (in Russian).
15. Min L.J., Wang H., Bajsa-Hirschel J., Yu C.S., Wang B., Yao M.M., Han L., Cantrell C.L., Duke S.O., Sun N.B., Liu X.H.J. // *Agric. Food Chem.* 2022. V. 70. N 14. P. 4303–4315. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c00541.
16. Khusnutdinova N.S., Sakhabutdinova G.N., Raskil'dina G.Z., Meshcheryakova S.A., Zlotsky S.S., Sultanova R.M. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* 2022. V. 65. N 4. P. 6–12. DOI: 10.6060/ivkkt.20226509.6510.
17. Yuan L., Li Z., Zhang, X., Yuan X. // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2017. V. 17. N 4. P. 2624–2627. DOI: 10.1166/jnn.2017.12701.
18. Pustyl'nyak V., Kazakova Y., Yarushkin A., Slynko N., Gulyaeva L. // *Chem.-Biolog. Interact.* 2011. V. 194. N 2–3. P. 134–138. DOI: 10.1016/j.cbi.2011.09.003.
19. Sekimata K., Ohnishi T., Mizutani M., Todoroki Y., Han S.Y., Uzawa, J., Asami T. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2008. V. 72. N 1. P. 7–12. DOI: 10.1271/bbb.70141.
20. Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. N 5. P. 513–514. DOI: 10.1016/j.mencom.2018.09.021.
21. Wynberg H., Lorand J.P. // *J. Org. Chem.* 1981. V. 46. N 12. P. 2538–2542. DOI: 10.1021/jo00325a020.
22. Mattay J., Thünker W., Scharf H.D. // *Liebigs Annalen Der Chemie.* 1981. N 6. P. 1105–1117. DOI: 10.1002/jlac.198119810616.
23. Wang Keyan, Yang Zengjia, Wang Qnzhu. // *Tsinghua Sci. Technol.* 1996. V. 2. P. 801–805.
24. Bucsí I., Meleg A., Molnár Á., Bartók M. // *J. Molec. Catal. A: Chem.* 2001. V. 168. N 1. P. 47–52. DOI: 10.1016/s1381-1169(00)00528-8.
25. Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.Sh., Daminev R.R., Zlotskii S.S. // *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021. 16(2). P. 156–166. DOI: 10.32362/2410-6593-2021-16-2-156-166.
26. Melnikov A.S., Meshcheryakova S.A., Abzalilov T.A., Nurlanova S.N. // *Med.-farm. Zhurn. «Puls»*. 2021. N 23. P. 60–66 (in Russian). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-12-60-66.

Поступила в редакцию (Received) 03.03.2023

Принята к опубликованию (Accepted) 23.05.2023