

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ АММОНИЯ,
СОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛОАЦЕТАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ****Ю.Г. Борисова, Р.М. Султанова, С.С. Злотский**

Юлианна Геннадьевна Борисова (ORCID 0000-0001-6452-9454)*, 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: yulianna_borisova@mail.ru*, rimmams@yandex.ru nocturne@mail.ru

*Взаимодействием аминов различного строения (пиридина, 2-метил-пиридина, 4-винил-пиридина, 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридина) с бромпроизводными (бромистым аллилом, бензилом и 2-β-бромэтил-1,3-диоксоланом) синтезированы в термических условиях новые четвертичные аммонийные соли, содержащие аллильный (1-аллилпиридиниум-, 1-аллил-4-винилпиридиниум- и 1-аллил-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридиниум бромиды), бензильный (1-бензил-4-винилпиридиниум-, 1-бензил-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридиниум бромиды) или 1,3-диоксоланоый (1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]пиридиниум-, 1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]-2-метилпиридиниум-, 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]пиридиниум бромиды) фрагменты. Установлено, что в отличие от ацетонитрила, при использовании метилэтилкетона в качестве растворителя, время синтеза сокращается в 2 раза, при этом выход и селективность остаются прежними (≥ 95%). Лучший выход солей был достигнут при использовании бромистого аллила (1-аллилпиридиниум бромид), при алкилировании гетероциклических оснований (пиридина, 2-метил-пиридина, 4-винил-пиридина, 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридина) 2-β-бромэтил-1,3-диоксоланом выход соответствующих ЧАС снижался до 70% (1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]-2-метилпиридиниум бромид). Методами ЯМР-спектроскопии подробно изучены структуры полученных соединений. Определена цитотоксическая активность полученных солей с помощью МТТ-метода *in vitro* по отношению к условно-нормальным клеточным линиям Нек293 (эмбриональные клетки почки человека) и к опухолевым линиям: НТС-116 (колоректальная карцинома человека), МСF-7 (аденокарцинома молочной железы человека), НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека). Найдено, что полученные соли не токсичны по отношению к условно-нормальным и опухолевым клеточным линиям, кроме 1-бензил-4-винилпиридиниум бромида, проявляющего умеренную цитотоксическую активность в отношении указанных клеточных культур. Так, для клеток НЕК293 концентрация IC50 составила 75,48 ± 9,26 мкМ, IC50 = 46,16 ± 5,76 для клеток МСF-7, IC50 = 61,85 ± 3,41 для клеток НерG2, IC50 = 58,88 ± 2,59 для клеток НТС-116.*

Ключевые слова: соли аммония, 1,3-диоксолан, микроволновое излучение, цитотоксичность

Для цитирования:

Борисова Ю.Г., Султанова Р.М., Злотский С.С. Синтез и биологическая активность солей аммония, содержащих циклоацетальный фрагмент. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2025. Т. 68. Вып. 2. С. 46–51. DOI: 10.6060/ivkkt.20256802.7127.

For citation:

Borisova Yu.G., Sultanova R.M., Zlotsky S.S. Synthesis and biological activity of ammonium salts containing cycloacetal fragment. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 2. P. 46–51. DOI: 10.6060/ivkkt.20256802.7002.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF AMMONIUM SALTS CONTAINING CYCLOACETAL FRAGMENT

Yu.G. Borisova, R.M. Sultanova, S.S. Zlotsky

Yulianna G. Borisova (ORCID 0000-0001-6452-9454)*, 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: yulianna_borisova@mail.ru*, rimmams@yandex.ru, nocturne@mail.ru

Interaction of consecutive chain amines (pyridine, 2-methyl-pyridine, 4-vinyl-pyridine, 4-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridine) with bromo derivatives (allyl bromide, benzyl and 2-β-bromoethyl-1,3-dioxolane), new quaternary ammonium salts were synthesized under thermal conditions containing allylic (1-allylpyridinium-, 1-allyl-4-vinylpyridinium- and 1-allyl-4-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridinium bromides), benzyl (1-benzyl-4-vinylpyridinium-, 1-benzyl-4-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridinium bromides) or 1,3-dioxolanoate (1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]pyridinium-, 1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-2-methylpyridinium-, 4-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]pyridinium bromides) fragments. It was found that, in contrast to acetonitrile, when using methyl ethyl ketone as a solvent, the synthesis time is reduced by 2 times, while the yield and selectivity remain the same (≥ 95%). The best yield was achieved using allyl bromide (1-allylpyridinium bromide) in the alkylation of heterocyclic bases (pyridine, 2-methyl-pyridine, 4-vinyl-pyridine, 4-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridine). The yield of 2-β-bromoethyl-1,3-dioxolane of the corresponding QAC decreased to 70% (1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-2-methylpyridinium bromide). The structures of compounds obtained have been studied in detail using NMR spectroscopy methods. The cytotoxic activity of salts was determined using the MTT method in vitro when applied to conditionally normal cell lines Hek293 (human embryonic kidney cell lines) and to tumor lines using HTC-116 (human colorectal carcinoma), MCF-7 (human breast adenocarcinoma), HepG2 (human hepatocellular carcinoma). It has been established that the resulting substance is not applicable when applied to conditionally normal and tumor cell lines, except for 1-benzyl-4-vinylpyridinium bromide culture, which exhibits moderate cytotoxic activity against these cell cells. Thus, for HEK293 cells, the IC50 concentration was $75.48 \pm 9.26 \mu\text{M}$, $\text{IC}_{50} = 46.16 \pm 5.76$ for MCF-7 cells, $\text{IC}_{50} = 61.85 \pm 3.41$ for HepG2 cells, $\text{IC}_{50} = 58.88 \pm 2.59$ for HCT-116 cells.

Keywords: ammonium salts, 1,3-dioxolane, microwave radiation, cytotoxicity

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что азотсодержащие гетероциклические соединения обладают широкой биологической активностью и могут быть использованы в качестве фунгицидных, антибактериальных, антимикробных и противовирусных препаратов, а также в текстильной, лакокрасочной и пищевой промышленности [1-9]. Кроме того, различные азотсодержащие гетероциклические соединения являются важными промежуточными соединениями для синтеза более сложных структур – четвертичных аммонийных солей (ЧАС), обладающих мембраноактивными антимикробными свойствами [10]. Так, производные солей пиридиния, содержащие изониазидный фрагмент, обладают высокой антибактериальной активностью против штамма микобактерий туберкулеза [11].

Описан синтез эфиров и ЧАС на основе циклических ацеталей пиридинового альдегида, установлена их цитотоксичность и способность в малых концентрациях подавлять рост грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и некоторых вирусов [12, 13]. Кроме того, ряд солей пиридиния обладает гемолитической и цитотоксической активностью [14, 15]. Отметим также, что ЧАС, содержащие гем-дихлорциклопропановый фрагмент, проявляют антибактериальную активность в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus*, *Acinobacter Baumannii* [16].

Ранее нами [17] в условиях микроволнового излучения были синтезированы 2,2,4-тризамещенные-1,3-диоксоланы и установлена их антикоагуляционная и антиагрегационная активности.

Продолжая эти исследования, мы синтезировали ЧАС, содержащие 1,3-диоксациклоалкановые структуры, и определили их цитотоксическую активность.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Анализ реакционных масс и запись масс-спектров соединений осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Хроматэк-Кристалл 5000.2» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) с базой NIST 2012 (National Institute of Standards and Technology, США), состоящем из газового хроматографа «Хроматэк-Кристалл 5000.2» и масс-спектрометрического детектора. Рабочие параметры хроматографа: капиллярная колонка (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) CR-5 длиной 30 м и диаметром 0,25 мм, температура колонки от 80 до 280 °С, длительность анализа – 20 мин, количество изотерм – 2, газ-носитель – гелий, скорость нагрева – 20 град/мин. Рабочие параметры масс-спектрометрического детектора: температура источника ионов – 260 °С, температура переходной линии – 300 °С, диапазон сканирования – 30-300 Да, давление – 37-43 мТорр. Для получения масс-спектров соединений использовали метод ионизации электронным ударом. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-500» (Bruker Corporation, США) с рабочими частотами 500 и 125 МГц, соответственно; растворитель – CDCl₃. Химические сдвиги приведены по шкале δ (м.д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) приведены в Гц.

Общая методика получения солей

В колбу загружали 0,002 моль амина, 0,004 бромида и 20 мл метилизобутилкетона. Реакционную массу перемешивали при 100 °С 8-12ч до выпадения осадка. Смесь отфильтровывали, остаток на фильтре промывали бензолом (2×100 мл) и сушили под вакуумом.

По данной методике получены:

1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]пиридиниум бромид 6а. Выход 80%. Тплав. = 98-99 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д. (*J*, Гц): 2,32 (кв., 2H, CH₂, *J* = 6,79;4,18 Гц), 3,78 (т., 2H, CH₂, *J* = 3,87 Гц), 3,81 (т., 2H, CH₂, *J* = 3,87 Гц), 4,78 (т., 2H, CH₂, *J* = 6,87 Гц), 5,00 (т., 1H, CH, *J* = 8,23 Гц), 8,11-9,15 (м., 4H, 4 CH). ¹³C ЯМР, δ_с, м.д.: 34,08 (CH₂), 61,95 (CH₂), 64,83 (2CH₂), 101,63 (CH), 128,23 (2CH), 146,06 (CH), 146,99 (2CH).

1-аллилпиридиниум бромид 6б. Выход 95%. Тплав. = 87-88 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д. (*J*,

Гц): 5,38 (д., 2H, CH₂, *J* = 6,24Гц), 5,46 (дд., 2H, CH₂, *J* = 1,26;11,2 Гц), 6,12-6,22 (м., 1H, CH), 8,20-9,17 (м., 4H, 4 CH). ¹³C ЯМР, δ_с, м.д.: 62,67 (CH₂), 122,46 (CH₂), 128,23 (2CH), 132,18 (CH), 145,27 (CH), 146,39 (2CH).

1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]-2-метилпиридиниум бромид 7а. Выход 70%. Тплав. = 98-100 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д. (*J*, Гц): 2,18 (кв., 2H, CH₂, *J* = 5,21;3,43 Гц), 3,75 (т., 2H, CH₂, *J* = 3,37 Гц), 3,91 (т., 2H, CH₂, *J* = 3,01 Гц), 5,09 (дд., 2H, CH₂, *J* = 6,43 Гц) 5,04 (т., 1H, CH, *J* = 7,66 Гц), 8,07-9,62 (м., 4H, 4 CH). ¹³C ЯМР, δ_с, м.д.: 19,87 (CH₃), 33,09 (CH₂), 53,21 (CH₂), 64,83 (2CH₂), 101,49 (CH), 125,82 (CH), 130,29 (CH), 145,67 (CH), 146,37 (CH).

1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]-4-винилпиридиниум бромид 8а. Выход 90%. Тплав. = 104-105 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д. (*J*, Гц): 2,29 (кв., 2H, CH₂, *J* = 6,68;4,20 Гц), 3,72 (т., 2H, CH₂, *J* = 3,81 Гц), 3,78 (т., 2H, CH₂, *J* = 3,85 Гц), 5,51 (дд., 2H, CH₂, *J* = 6,87 Гц) 5,63 (т., 1H, CH, *J* = 8,23 Гц), 8,11-9,15 (м., 4H, 4 CH). ¹³C ЯМР, δ_с, м.д.: 34,08 (CH₂), 61,95 (CH₂), 64,83 (2CH₂), 101,63 (CH), 119,31 (CH₂), 128,23 (2CH), 134,09 (CH), 146,06 (CH), 146,99 (2CH).

1-аллил-4-винилпиридиниум бромид 8б. Выход 95%. Тплав. = 90-91 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д. (*J*, Гц): 4,82 (т., 2H, CH₂, *J* = 6,01 Гц), 5,15-5,43 (м., 2H, CH₂), 5,49 (дд., 2H, CH₂, *J* = 12,96 Гц), 5,55-5,67 (м., 1H, CH), 5,69 (т., 1H, CH, *J* = 7,94 Гц), 8,11-9,15 (м., 4H, 4 CH). ¹³C ЯМР, δ_с, м.д.: 64,81 (CH₂), 119,34 (CH₂), 124,01 (CH₂), 128,25 (2CH), 134,23 (CH), 136,54 (CH), 146,91 (2CH).

1-бензил-4-винилпиридиниум бромид 8в. Выход 75%. Тплав. = 111-112 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д. (*J*, Гц): 6,01 (с., 2H, CH₂), 5,08 (дд., 2H, CH₂, *J* = 6,87 Гц), 5,67 (т., 1H, CH, *J* = 8,51 Гц), 7,10-7,78 (м., 5H, 5 CH), 8,11-9,15 (м., 4H, 4 CH). ¹³C ЯМР, δ_с, м.д.: 64,81 (CH₂), 119,34 (CH₂), 124,01 (CH₂), 128,25 (2CH), 134,23 (CH), 136,54 (CH), 146,91 (2CH).

4-(1,3-диоксан-2-ил)-1-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]пиридиниум бромид 9а. Выход 119-120%. Тплав. = 98-99 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ, м. д. (*J*, Гц): 2,21 (кв., 2H, CH₂, *J* = 6,62;45,82 Гц), 3,69 (д., 2H, CH₂, *J* = 3,83 Гц), 3,74 (д., 2H, CH₂, *J* = 3,91 Гц), 3,81 (д., 2H, CH₂, *J* = 6,79 Гц), 3,84 (д., 2H, CH₂, *J* = 6,31 Гц), 3,92 (д., 2H, CH₂, *J* = 8,48 Гц), 4,78 (т., 1H, CH, *J* = 7,03 Гц), 5,08 (с., 1H, CH), 8,23-9,34 (м., 4H, 4 CH). ¹³C ЯМР, δ_с, м.д.: 34,40 (CH₂), 59,12 (CH₂), 61,95 (CH₂), 61,97 (2CH₂), 64,61 (2CH₂), 101,61 (CH), 101,96 (CH), 125,77 (2CH), 147,25 (2CH), 156,35 (C).

1-аллил-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридиниум бромид 9б. Выход 95%. Тплав. = 123-124 °С.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 3,51 (д., 2H, CH_2 , $J = 3,94$ Гц), 3,56 (д., 2H, CH_2 , $J = 4,03$ Гц), 5,31 (д., 2H, CH_2 , $J = 14,03$ Гц), 5,32 (с., 1H, CH), 5,49 (дд., 1H, CH, $J = 10,00$ Гц), 6,01-6.12 (м., 1H, CH), 8,21-9,12 (м., 4H, 4 CH). ^{13}C ЯМР, $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 61,71 (CH_2), 65,84 (2CH_2), 100,14 (CH), 122,63 (2CH), 125,90 (CH_2), 132,01 (CH), 145,77 (2CH), 156,72 (C).

1-бензил-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пириди- ниум бромид 9в. Выход 75%. Тплав. = 131-132 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 3,54 (д., 2H, CH_2 , $J = 5,61$ Гц), 3,57 (д., 2H, CH_2 , $J = 4,89$ Гц), 5,58 (с., 1H, CH), 6,01 (с., 2H), 7,45-7.64 (м., 5H, 5 CH), 8,24-9,44 (м., 4H, 4 CH). ^{13}C ЯМР, $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 63,46 (CH_2), 65,83 (2CH_2), 100,13 (CH), 126,11 (2CH), 127,77-134,63 (5 CH), 134,63 (C), 145,79 (2CH), 156,83 (C).

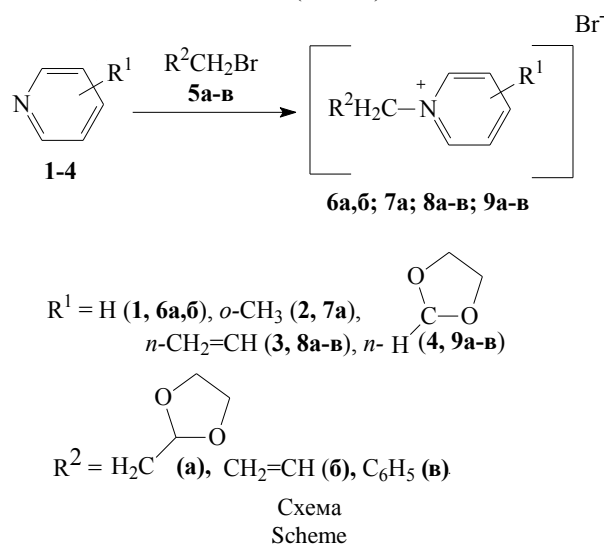
Методика изучения и оценки цитотоксической активности

Цитотоксические свойства солей определяли путем анализа их влияния на жизнеспособность клеток НЕК293 – линия эмбриональных почек человека, MCF-7 – линия аденокарциномы протоков молочной железы человека, HepG2 – линия гепатоцеллюлярной карциномы человека, HCT-116 – линия колоректальной карциномы человека помощью МТТ-метода *in vitro*. Для этого клеточные линии (Нек293, HCT-116 и HepG2 по $18 \cdot 10^3$, MCF-7 по $6 \cdot 10^3$ и А-549 по $5 \cdot 10^3$) клеток высаживали на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 ч) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО) и инкубировали 48 ч при 37 °С, 5% CO_2 . По окончании инкубации к клеткам добавляли коммерческий раствор PrestoBlue® в количестве 1/9 объема культуры. Флуоресценцию красителя измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire® Multimode Plate Readers (“Perkin Elmer”, США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по отношению к контролю, который принимали за 100%, где клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0,1%). Вычисление значения IC_{50} , характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50% ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*) и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism v.5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пиридин **1** и его производные **2-4** в результате алкилирования 2- β -бромэтил-1,3-диоксоланом **5а**, бромистым аллилом **5б** или бензилом **5в**

были переведены в соответствующие соли аммония **6а,б; 7а; 8а-в; 9а-в** (схема).



В выбранных условиях (40-100 °С, 8-11 ч) выход солей **6а,б; 7а; 8а-в; 9а-в** составил 70-90%. В качестве растворителя использовали метилизобутилкетон, при его применении, в отличие от ацетонитрила, время синтеза сокращается в 2-4 раза, но выход и селективность остаются прежними ($\geq 95\%$). Лучший выход солей был достигнут при использовании бромистого аллила **5б**, при алкилировании гетероциклических оснований **1а-г** бромидом **2а** выход соответствующих ЧАС снижался (табл. 1).

Таблица 1

Условия синтеза* и выход (%) ЧАС конденсацией аминов 1-4 бромидами 5а-в

Table 1. Synthesis conditions* and yield (%) of QAS by condensation of amines 1-4 bromides 5а-в

Исходные реагенты	ЧАС	τ , ч	t , °С	Выход, %	
1	5а	6а	10	70	80
	5б	6б	8	40	95
2	5а	7а	11	70	70
		8а	10		90
3	5б	8б	9	40	95
	5в	8в	11	100	75
	5а	9а	10	70	90
4	5б	9б	9	40	95
	5в	9в	11	100	75

Примечание: *растворитель-метилизобутилкетон
Note: *solvent - methyl isobutyl ketone

Ранее нами было установлено, что соединения, содержащие в своем строении 1,3-диоксолановый фрагмент проявляют широкий спектр биологической активности [18, 19], а также оказывают влияние на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза [20]. В этой связи мы

оценили цитотоксическую активность полученных солей **6а,б**; **8а-в** и **9б,в** *in vitro* (табл. 2) по методике [21].

Среди изученного ряда соединений **6а,б**; **8а,в** и **9б,в** соли **6а,б**; **8а** и **9б,в** не токсичны по отношению к условно-нормальным клеточным линиям Нек293 (эмбриональные клетки почки человека) и к опухолевым линиям: НТС-116 (колоректальная карцинома человека), МСF-7 (аденокарци-

нома молочной железы человека), НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека). 1-Бензил-4-винилпиридиниум бромид **8в** проявляет умеренную цитотоксическую активность ко всем исследованным клеточным линиям: для клеток НЕК293 концентрация IC50 составила $75,48 \pm 9,26$ мкМ, IC50 = $46,16 \pm 5,76$ для клеток МСF-7, IC50 = $61,85 \pm 3,41$ для клеток НерG2, IC50 = $58,88 \pm 2,59$ для клеток НТС-116.

Таблица 2

Результаты цитотоксической активности ЧАС **6а,б**; **8а-в** и **9б,в** *in vitro*
Table 2. Results of cytotoxic activity of QAS **6a,b**; **8a-b** and **9b,b** *in vitro*

Соединение	IC50, мкМ				
	Нек293	НТС-116	НерG2	МСF-7	A549
6а	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
6б	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
8а	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
8б	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
8в	$75,48 \pm 9,26$	$58,88 \pm 2,59$	$61,85 \pm 3,41$	$46,16 \pm 5,76$	$68,14 \pm 3,29$
9б	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
9в	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

ВЫВОДЫ

Таким образом, в условиях термического нагрева получены новые четвертичные аммонийные соли, содержащие аллильный, бензильный или 1,3-диоксолановый фрагменты и оценена их цитотоксическая активность. Найдено, что среди синтезируемого ряда соединений цитотоксичностью по отношению к условно-нормальным клеточным линиям Нек293 (эмбриональные клетки почки человека) и к опухолевым линиям: НТС-116 (колоректальная карцинома человека), МСF-7 (аденокарцинома молочной железы человека), НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) обладает 1-бензил-4-винилпиридиниум бромид. Эти результаты указывают на перспективность разработки и создания на ЧАС активных лекарственных препаратов.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России в сфере научной деятельности FEUR-2023-0006 «Разработка и создание малотоннажных продуктов и реагентов (ингибиторы коррозии и солеотложения, антиоксиданты, биоциды, присадки и др.) для процессов нефтегазохимии и очистки водных сред от загрязнений, замещающих импортные вещества и материалы. Теоретические и экспериментальные подходы».

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 Russia in the field of scientific activity FEUR-2023-0006 «Development and creation of small-scale products and reagents (corrosion and scale inhibitors, antioxidants, biocides, additives, etc.) for petrochemical processes and purification of aquatic environments from contaminants that replace imported substances and materials. Theoretical and experimental approaches».

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

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Madaan P., Tyagi V.K. Quaternary pyridinium salts: A Review. *J. Oleo Sci.* 2008. V. 57. N 4. P. 197–215. DOI: 10.5650/jos.57.197.
2. Blake L.C., Roy A., Neul D., Schoenen F.J., Aubé J., Scott E.E. Benzylmorpholine analogs as selective inhibitors of lung cytochrome p450 2a13 for the chemoprevention of lung cancer in tobacco users. *Pharm. Res.* 2013. V. 30. N 9. P. 2290–2302. DOI: 10.1007/s11095-013-1054-z.
3. 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. *Russ. J. Appl. Chem.* 2020. V. 93. N 7. P. 967–972. DOI: 10.1134/s1070427220070046.
4. Macchia B., Cervetto L., Demontis G.C., Domiano P., Longoni B., Macchia M. Synthesis and dopaminergic properties of the two enantiomers of 3-(3,4-dimethylphenyl)-1-propylpiperidine, a potent and selective dopamine D4 receptor ligand. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001. V. 11. N 2. P. 223–226. DOI: 10.1016/s0960-894x(00)00633-8.

5. **Kushnazarova R.A., Mirgorodskaya A.B., Kuznetsov D.M., Vasilieva E.A., Amerhanova S.K., Voloshina A.D., Zakharova L.Ya.** Piperidinium surfactants functionalized with carbamate fragment: Aggregation, antimicrobial activity and cytotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2024. V. 1868. N 3. P. 130562. DOI: 10.1016/j.bbagen.2024.130562.
6. **Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Voloshina A.D., Amerhanova S.K., Lenina O.A., Petrov K.A., Zakharova L.Ya.** Improvement of aggregation behavior, toxicity and antimicrobial properties of hydroxypiperidinium surfactants by the formation of mixed micelles with tween 80. *J. Molec. Liq.* 2023. V. 384. P. 122289. DOI: 10.1016/j.molliq.2023.122289.
7. **Kwaśniewska D., Chen Y.L., Wieczorek D.** Biological Activity of Quaternary Ammonium Salts. *Pathogens.* 2020. V. 9. N 6. P. 459. DOI: 10.3390/pathogens9060459.
8. **Conejo-García A., Pisani L., del Carmen Núñez M., Catto M., Nicolotti O., Leonetti F., Carotti A.** Homodimeric bis-quaternary heterocyclic ammonium salts as potent acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors: a systematic investigation of the influence of linker and cationic heads over Affinity and selectivity. *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. N 8. P. 2627–2645. DOI: 10.1021/jm101299d.
9. **Li T.H., Jing C.Q., Gao K.L., Yue W.Y., Li S.F.** Cytotoxicity of 1-dodecyl-3-methylimidazolium bromide on HepG2 cells. *Genet. Molec. Res.* 2015. V. 14. N 4. P. 13342–13348. DOI: 10.4238/2015.october.26.3.
10. **Nadagouda M.N., Vijayasathy P., Sin A., Nam H., Khan S., Parambath J. B.M., Mohamed A.A.** Antimicrobial activity of quaternary ammonium salts: structure-activity relationship. *Med. Chem. Res.* 2022. V. 31. N 10. P. 3110. DOI: 10.1007/s00044-022-02924-9.
11. **Gollagani V.B., Kondapuram S.K., Shamsudeen A.F., Coumar M.S., Selvin J., Kannan T.** Synthesis, antitubercular evaluation, and molecular docking studies of hybrid pyridinium salts derived from isoniazid. *Drug Dev Res.* 2023. V. 84. N 3. P. 470–483. DOI: 10.1002/ddr.22039.
12. **Хуснутдинова Н.С., Сахабутдинова Г.Н., Раскильдина Г.З., Мещерякова С.А., Злотский С.С., Султанова Р.М.** Синтез и цитотоксическая активность сложных эфиров дитерпеновых кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 4. С. 6–12. **Khusnutdinova N.S., Sakhabutdinova G.N., Raskil'dina G.Z., Meshcheryakova S.A., Zlotsky S.S., Sultanova R.M.** Synthesis and biological activity of diterpenic acids esters containing a cycloacetal fragment. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2022. V. 65. N 4. P. 6–12. DOI: 10.6060/ivkkt.20226504.6516.
13. **Goebel T., Ulmer D., Projahn H., Kloeckner J., Heller E., Glaser M., Holzgrabe U.** In search of novel agents for therapy of tropical diseases and human immunodeficiency virus. *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. N 2. P. 238–250. DOI: 10.1021/jm070763y.
14. **Hobson S.T., Boecker J.D., Gifford J.H., Nohe T.L., Wierks C.H.** Synthesis and unusual stability of pyridine and n-methyl pyridinium 1,3-dioxolanes. *J. Heterocycl. Chem.* 2003. V. 40. N 2. P. 277–282. DOI: 10.1002/jhet.5570400212.
15. **Sikora K., Jędrzejczak J., Bauer M., Neubauer D., Jaśkiewicz M., Szaryńska M.** Quaternary ammonium salts of cationic lipopeptides with lysine residues-synthesis, antimicrobial, hemolytic and cytotoxic activities. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2023. V. 15. N 6. P. 1465–1483.
16. **Raskil'dina G.Z., Borisova Yu.G., Vereshchagin A.N., Detusheva E.V., Sultanova R.M., Zlotskii S.S.** Biological Activity of Quaternary ammonium salts containing 1,3-dioxolane or gem-dichlorocyclopropane fragment. *Rev. Adv. Chem.* 2024. V. 14. N 1. P. 16–21. DOI: 10.1134/S2634827624600105.
17. **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. **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.
18. **Sultanova R.M., Borisova Yu.G., Khusnutdinova N.S., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S.** 1,3-Dioxacyclanes: synthesis based on petrochemicals, chemical transformations, and applications. *Russ. Chem. Bull.* 2023. V. 72. N 10. P. 2297–2318. DOI: 10.1007/s11172-023-4027-3.
19. **Sultanova R.M., Khusnutdinova N.S., Borisova Yu.G., Raskildina G.Z., Meshcheryakova S.A., Zlotsky S.S., Valiullina Z.A., Karamova E.V., Samorodov A.V.** Synthesis and in vitro study of the anticoagulation and antiplatelet activity of abietic and maleopimaric acid amides. *Pharmaceut. Chem. J.* 2024. V. 57. N 11. P. 1712–1716. DOI: 10.1007/s11094-024-03070-9.
20. **Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Нурланова С.Н., Баширов И.И., Фахретдинова А.К., Пурьгин П.П., Злотский С.С., Зарубин Ю.П.** Антикоагуляционная и антиагрегационная активности ряда замещенных гемдихлорциклопропанов и 1,3-диоксациклоалканов. *Буллеров. сообщ.* 2022. Т. 70. № 5. С. 86–91. **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 Commun.* 2022. V. 70. N 5. P. 86–91 (in Russian).
21. **Kuz'mina U.Sh., Raskil'dina G.Z., Ishmetova D.V., Sakhabutdinova G.N., Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Vakhitova Yu.V., Zlotskii S.S.** Cytotoxic activity against SH-SY5Y neuroblastoma cells of heterocyclic compounds containing gem-dichlorocyclopropane and/or 1,3-dioxacycloalkane fragments. *Pharm. Chem. J.* 2021. V. 55. N 2. P. 1–6. DOI: 10.1007/s11094-022-02574-6.

Поступила в редакцию 19.08.2024

Принята к опубликованию 30.09.2024

Received 19.08.2024

Accepted 30.09.2024