

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-156-166>



УДК 547.464.7

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Синтез простых эфиров, содержащих 1,3-диоксолановый
и гем-дихлорциклопропановый фрагменты**

**Ш.Ш. Джумаев¹, Ю.Г. Борисова^{1,@}, Г.З. Раскильдина¹, У.Ш. Кузьмина²,
Р.Р. Даминев³, С.С. Злотский¹**

¹Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 450064 Россия

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, 450054 Россия

³Уфимский государственный нефтяной технический университет, филиал в г. Стерлитамак, Стерлитамак, 453118 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

Аннотация

Цели. Получить простые эфиры, содержащие гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты и оценить их цитотоксические свойства в отношении клеточных линий НЕК293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549.

Методы. Для определения качественного и количественного состава реакционных масс были использованы следующие методы анализа: газожидкостная хроматография (на аппаратно-программном комплексе «Кристалл 2000»), масс-спектрометрия (на приборе «Хроматэк-Кристалл 5000М» с базой NIST 2012), и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия) (на приборе «Bruker AM-500» с рабочими частотами 500 и 125 МГц).

Результаты. Синтезированы простые эфиры, содержащие гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты в присутствии катализатора катамина АВ. Строение полученных веществ было подтверждено с помощью газожидкостной хроматографии, масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Для эфиров изучена цитотоксическая активность в отношении клеточных линий НЕК293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549.

Выводы. С количественными выходами получены простые эфиры, содержащие гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты. Установлено, что цитотоксическую активность в отношении клеточных линий HEK293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549 среди ряда полученных соединений проявляет только 4-((2,2-дихлоро-3-((2,2-дихлорциклопропил)метокси)метил)циклопропил)метокси-2,2-диметил-1,3-диоксолан.

Ключевые слова: 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан, карбенирование, клеточные линии, цитотоксичность

Для цитирования: Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Даминев Р.Р., Злотский С.С. Синтез простых эфиров, содержащих 1,3-диоксолановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты. *Тонкие химические технологии.* 2021;16(2):156–166. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-156-166>

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of ethers containing 1,3-dioxolane and *gem*-dichlorocyclopropane fragments

Shakhobiddin Sh. Dzhumaev¹, Yulianna G. Borisova^{1,@}, Gul'nara Z. Raskil'dina¹, Ulyana Sh. Kuzmina², Rustem R. Daminev³, Simon S. Zlotskii¹

¹Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, 450062 Russia

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

³Ufa State Petroleum Technological University, Branch in Sterlitamak, Sterlitamak, 453118 Russia

@Corresponding author, e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

Abstract

Objectives. This study aimed to obtain ethers containing *gem*-dichlorocyclopropane and 1,3-dioxolane fragments and evaluate their cytotoxic properties against HEK293, SH-SY5Y, MCF-7, and A549 cell lines.

Methods. The qualitative and quantitative compositions of the reaction masses were determined using mass spectrometry (using a Chromatek-Kristall 5000M device with the 2012 National Institute of Standards and Technology, USA database) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (using a Bruker AM-500 device with operating frequencies of 500 and 125 MHz).

Results. Ethers containing *gem*-dichlorocyclopropane and 1,3-dioxolane fragments were synthesized in the presence of a catamine AB catalyst. The structures of the obtained substances were confirmed using gas-liquid chromatography, mass spectrometry, and nuclear magnetic resonance spectroscopy. The cytotoxicity of the esters was studied against HEK293, SH-SY5Y, MCF-7, and A549 cell lines.

Conclusions. Ethers containing *gem*-dichlorocyclopropane and 1,3-dioxolane fragments were obtained in quantitative yields; however, only 4-((2,2-дихлоро-3-((2,2-дихлорциклопропил)метокси)метил)циклопропил)метокси-2,2-диметил-1,3-диоксолан exhibited cytotoxic activity against HEK293, SH-SY5Y, MCF-7, and A549 cell lines.

Keywords: 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane, carbenation, cell lines, cytotoxicity

For citation: Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.Sh., Daminev R.R., Zlotskii S.S. Synthesis of ethers containing 1,3-dioxolane and *gem*-dichlorocyclopropane fragments. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):156–166 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-156-166>

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие циклоацетальные и гем-дихлорциклопропановые фрагменты, широко используются в качестве важных промежуточных и конечных продуктов в фармацевтической, парфюмерной и полимерной промышленности. Согласно литературным данным, вещества, содержащие циклоацетальные и гем-дихлорциклопропановые фрагменты, в зависимости от структуры заместителей проявляют широкий спектр биологической активности [1–10]. Так, например, было показано наличие выраженных антибактериальных свойств в отношении *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, а также противогрибковой активности в отношении *Candida albicans* у 2-[(4R)-4[(бензилокси)метил]-1,3-диоксолан-2-ил]фенола, диизопропил-(4R-5R)-2-(2-гидроксифенил)-1,3-диоксолан-4,5-дикарбоксилата, диизопропил-2-(2-гидроксифенил)-1,3-диоксолан-4,5-дикарбоксилата, диметил-2-(2-гидроксифенил)-1,3-диоксолан-4,5-дикарбоксилата и 2-[(4S,5S)-4,5-бис(бензилокси)метил]-1,3-диоксолан-2-ил]фенола [5].

Fügen Özkanlı и соавторы в результате исследования новых производных 2-ацетилафталина со структурой диоксолана установили, что данные соединения оказывают противосудорожный эффект [11]. Кроме того, показано, что 1,3-диоксолановые гетероциклы, помимо противораковой активности, способны преодолеть феномен множественной лекарственной устойчивости, который является одной из основных проблем успешной терапии рака [12]. Ранее нами были выявлены соединения, содержащие 1,3-диоксолановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты, с потенциальной противоопухолевой активностью [3]. Имеются сведения о гербицидной [1], антиоксидантной [3], противовирусной [13, 14], антикоагуляционной и антиагрегационной [7] активности, а также об анестезирующих [15] свойствах данных гетероциклических соединений. Анализ литературных данных показал, что механизмы действия и мишени изучаемых веществ крайне разнообразны, изучены частично и, прежде всего, определяются конкретной биологической активностью.

Таким образом, синтез новых соединений, содержащих в своем составе 1,3-диоксолановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты, с последующим поиском среди них биологически активных веществ представляется актуальным и перспективным направлением.

В связи с вышеизложенным настоящее исследование посвящено разработке методов получения новых, ранее не описанных в литературе, би- и полициклических соединений, в молекулах которых 1,3-диоксолановый и гем-дихлорциклопропановый фрагменты связывает подвижная и устойчивая в

кислых и щелочных средах $\text{CH}_2\text{—O—CH}_2$ группа, а также оценке цитотоксических свойств новых веществ в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ реакционных масс и запись масс-спектров соединений осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Хроматэк-Кристалл 5000М» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) с базой NIST 2012 (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) ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-500» (Bruker Corporation, США) с рабочими частотами 500 и 125 МГц, соответственно; растворитель – CDCl_3 . Химические сдвиги приведены по шкале δ (м.д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в Гц.

Синтез 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана 1. Смесь 0.49 моль глицерина, 49 моль ацетона и 0.22 г *n*-толуолсульфоновой кислоты интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, далее добавляли 3 г (безводного) K_2CO_3 и продолжали перемешивать в течение 1 ч. Затем смесь фильтровали, концентрировали, остаток перегоняли при пониженном давлении.

Физико-химические константы соответствуют литературным данным [16–22].

Синтез соединений 4–6, 11 и 15. К раствору 0.06 моль 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в 60 мл бензола и 0.22 г катализатора катамин АВ при интенсивном перемешивании при 50 °С (или при 30 °С для хлористого аллила) добавляли 100 г 50%-ного раствора NaOH . Через 2 ч добавляли по каплям 0.30 моль соответствующих галогенпроизводных. По завершению реакции смесь промывали водой, экстрагировали этоксиэтаном (3×30 мл), сушили над безводным MgSO_4 . После удаления растворителя остаток перегоняли при пониженном давлении (подробная методика представлена в [23]).

По данной методике получены:

4-[(Аллилокси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан 4. ЯМР спектр соединения приведен в работе [24]. Выход (4) 90%, т.кип. = 52–54 °С (10 мм рт. ст.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 172 (≤ 2) [M^+], 157/70, 101/100, 73/25, 55/30.

4-((2Z)-4-хлорбут-2-ен-1-ил)окси}-метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан 5. Выход (5) 80%, т.кип. = 81–83 °С (5 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.33 т (3H, CH₃, J = 7.0), 1.40 т (3H, CH₃, J = 7.3), 3.44 т (1H, C⁶H_a, J = 9.9, 5.2), 3.51 д (1H, C⁶H_b, J = 10.0, 3.0), 3.70 т (1H, C⁵H_a, J = 8.2, 6.4), 4.03 д (1H, C⁵H_b, J = 8.2, 6.5), 4.09 д (2H, C⁷H₂, J = 11.8, 7.5), 4.14 д (2H, C¹⁰H₂, J = 11.1, 5.8), 4.22–4.27 м (1H, C⁴H), 5.69–5.81 м (2H, C⁸H, C⁹H). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃), δ_c, м.д.: 25.31 (CH₃), 26.68 (CH₃), 38.98 (C¹⁰), 63.88 (C⁵), 66.62 (C⁶), 71.33 (C⁷), 74.65 (C⁴), 109.44 (C²), 128.37 (C⁸), 130.53 (C⁹). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 220/222 (≤1) [M]⁺, 205/207 (40/15), 115/117 (10/5), 101/100, 89/91 (55/30), 73 (25), 43 (90).

4,4-[(2Z)-бут-2-ен-1,4-диил(оксиметилен)] бис-(2,2-диметил-1,3-диоксолан) 6. Выход (6) 60%, т.кип. = 101–103 °С (3 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.35 с (6H, 2 CH₃), 1.42 с (6H, 2 CH₃), 3.44 т (2H, C^{6+6'}H_a, J = 9.1, 6.9), 3.51 д (2H, C^{6+6'}H_b, J = 10.7, 7.0), 3.72 т (2H, C^{5+5'}H_a, J = 8.0, 6.2), 4.00 д (2H, C^{5+5'}H_b, J = 8.2, 6.1), 4.08 дт (4H, C⁷⁺¹⁰H_a, J = 11.8, 7.5), 4.15 дд (4H, C⁷⁺¹⁰H_b, J = 11.1, 5.8), 4.24–4.29 м (1H, C^{4+4'}H), 5.69–5.81 м (2H, C⁸H, C⁹H). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃), δ_c, м.д.: 25.28 (CH₃), 26.44 (CH₃), 64.23 (C^{5+5'}), 66.62 (C^{6+6'}), 71.35 (C⁷⁺¹⁰), 73.69 (C^{4+4'}), 109.44 (C^{2+2'}), 127.32 (C⁸), 130.55 (C⁹). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 316 (≤1) [M]⁺, 300 (70), 215 (50), 101 (100), 73 (20), 43 (70).

4-((2Z)-4-(аллокси)-бут-2-ен-1-ил)окси}-метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан 11. Выход (11) 40%, т.кип. = 99–101 °С (4 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.41 т (3H, CH₃, J = 7.7), 1.45 т (3H, CH₃, J = 7.5), 3.45 т (1H, C⁶H_a, J = 8.9, 5.9), 3.54 д (1H, C⁶H_b, J = 10.0), 3.74 т (1H, C⁵H_a, J = 8.0, 6.0), 4.11 д (1H, C⁵H_b, J = 8.2), 3.72 т (1H, C¹¹H_a, J = 10.3, 5.8), 4.06 д (3H, C¹¹H_b, J = 5.9), 4.09 д (2H, C⁷H₂, J = 7.7), 4.17 т (2H, C¹⁰H₂, J = 10.4, 5.9), 4.25–4.29 м (1H, C⁴H), 5.18 д (1H, C¹³H_a, J = 1.3, 10.4), 5.26 д (1H, C¹³H_b, J = 15.0), 5.83–5.93 м (1H, C¹²H), 5.70–5.81 м (2H, C⁸H, C⁹H). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃), δ_c, м.д.: 25.31 (CH₃), 26.68 (CH₃), 63.84 (C¹⁰), 65.30 (C⁵), 67.02 (C⁶), 67.77 (C⁷), 69.32 (C¹¹), 71.55 (C⁴), 107.50 (C²), 122.92 (C¹³), 127.93 (C⁹), 131.02 (C⁸), 132.53 (C¹²). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 242 (≤3) [M]⁺, 300 (70), 275 (60), 215 (35), 145 (60), 101 (100), 73 (34), 43 (50).

4-[(бензилокси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан 15. ЯМР спектр соединения описан в работе [25]. Выход (15) 90%, т.кип. = 38 °С (5 мм рт. ст.). Масс-спектр m/z (I_{отн}, %): 222 (≤1) [M]⁺, 207 (27), 164 (34), 101 (41), 91 (100), 43 (23).

4-[(2-хлорметил-бензилокси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан 16. Выход (16) 90%, т.кип. = 138 °С (5 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.33 т (3H, CH₃, J = 7.5), 1.41 т (3H, CH₃, J = 6.8), 3.49 т (1H, C⁶H_a, J = 11.5), 3.54 д (1H, C⁶H_b,

J = 11.2), 3.67 т (1H, C⁵H_a, J = 9.6), 3.78 д (1H, C⁵H_b, J = 10.0), 4.45–4.82 м (1H, C⁴H), 4.89 с (1H, C⁸H_a), 4.91 с (1H, C⁸H_b), 7.07–7.16 м (4H, 4 CH). ¹³C ЯМР, δ_c, м.д.: 25.47 (CH₃), 26.54 (CH₃), 47.13 (C⁸H₂), 66.43 (C⁵H₂), 67.83 (C⁶H₂), 68.37 (C⁷H₂), 68.28 (C₄H), 105.29 (C²), 127.07–139.61 (Ph). Масс-спектр m/z (I_{отн}, %): 270/272 (≤1) [M]⁺, 255/257 (25/5), 101 (40), 73 (56), 91 (70), 77 (100), 41 (30).

Синтез соединений 7–9 и 12. Соединения 7–9 и 12 получены аналогично методике [25–27] с применением хлороформа, 50% раствора щелочи и межфазного катализатора катамина АВ.

4-[(2,2-дихлорциклопропил)метокси]метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан 7. Выход (7) 70%, т.кип. = 74–76 °С (8 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.95–0.104 м (1H, C⁸H), 1.37 т (3H, CH₃, J = 7.0), 1.43 т (3H, CH₃, J = 6.8), 1.62 т (1H, C⁹H_a, J = 5.3), 1.68 д (1H, C⁹H_b, J = 5.4), 3.45 т (1H, C⁷H_a, J = 11.0, 7.0), 3.57 д (1H, C⁷H_b, J = 11.2), 3.61 т (1H, C⁶H_a, J = 9.0, 7.0), 3.69 д (1H, C⁶H_b, J = 8.9), 3.84 д (1H, C⁵H_a, J = 6.0), 4.02 т (1H, C⁵H_b, J = 6.7), 4.33–4.38 м (1H, C⁴H). ¹³C ЯМР, δ_c, м.д.: 24.52 (CH₂), 25.46 (CH₃), 27.34 (CH₃), 28.49 (CH), 61.03 (C), 67.83 (CH₂), 68.58 (CH₂), 69.42 (CH₂), 69.78 (CH), 108.96 (C). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 225/227/229 (≤3) [M]⁺, 219/221 (40/15), 145 (45), 115/117 (30/8), 101 (100), 89/91 (60/35), 43 (80).

4-[(2,2-дихлоро-3-(хлорметил)циклопропил)метокси]метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан 8. Выход (8) 50%, т.кип. = 88–90 °С (8 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.36 т (3H, CH₃, J = 7.0), 1.41 т (3H, CH₃, J = 6.8), 1.54–1.58 м (1H, C⁸H), 1.78–1.85 м (1H, C⁹H), 3.46 т (1H, C⁷H_a, J = 9.0), 3.51 д (1H, C⁷H_b, J = 9.3), 3.63 т (1H, C¹⁰H_a, J = 9.2), 3.71 д (1H, C¹⁰H_b, J = 8.8), 3.88 д (1H, C⁶H_a, J = 6.5), 3.93 т (1H, C⁶H_b, J = 6.6), 4.04 д (1H, C⁵H_a, J = 6.8), 4.07 т (1H, C⁵H_b, J = 6.5), 4.28–4.35 м (1H, C⁴H). ¹³C ЯМР, δ_c, м.д.: 24.48 (CH₃), 25.49 (CH₃), 34.87 (C⁹H), 36.39 (C⁸H), 43.42 (C¹⁰H₂), 63.06 (C), 67.86 (C⁶H₂), 68.73 (C⁷H₂), 69.42 (C⁵H₂), 71.74 (C⁴H), 108.69 (C²). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 304/306/308 (≤2) [M]⁺, 269/271/273 (35/15/4), 219/221 (60/45), 145/65, 101/100, 89/91 (30/15), 41 (70).

4,4-[(3,3-дихлорциклопропан-1,2-диил)бис(метиленоксиметилен)]бис(2,2-диметил-1,3-диоксолан) 9. Выход (9) 60%, т.кип. = 102–104 °С (5 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.29 т (3H, CH₃, J = 6.9), 1.34 т (3H, CH₃, J = 6.7), 2.24 дт (2H, 2 C⁸⁺⁹H, J = 5.9, 8.9), 3.39 т (2H, 2 C⁷⁺¹⁰H_a, J = 10.9), 3.42 д (2H, 2 C⁷⁺¹⁰H_b, J = 10.2), 3.56 т (2H, 2 C^{6+6'}H_a, J = 9.6), 3.63 д (2H, 2 C^{6+6'}H_b, J = 8.2), 3.82 д (2H, 2 C^{5+5'}H_a, J = 6.4), 4.00 т (2H, 2 C^{5+5'}H_b, J = 6.6), 4.45–4.60 м (2H, 2 C^{4+4'}H). ¹³C ЯМР, δ_c, м.д.: 25.45 (CH₃), 26.30 (CH₃), 34.76 (2 C⁸⁺⁹H), 64.55 (C), 67.93 (2 C^{5+5'}H₂), 68.81 (2 C⁷⁺¹⁰H₂), 72.66 (2 C^{6+6'}H₂), 72.75 (2 C^{4+4'}H), 106.44 (C).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 400/402/404 (≤ 10) [M]⁺, 384/386/388 (30/14/6), 298/300/302 (40/22/12), 145/40, 115/117 (32/11), 101/100, 89/91 (80/30), 43 (80), 41 (50).

4-{{(2,2-дихлоро-3-{{(2,2-дихлорциклопропил)метокси}метил}циклопропил)метокси}метил}-2,2-диметил-1,3-диоксолан 12. Выход (**12**) 50%, т.кип. = 134–136 °С (2 мм рт. ст.). ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 0.90–0.1.01 м (1H, C¹²H), 1.26 т (3H, CH₃, $J = 6.4$), 1.31 т (3H, CH₃, $J = 6.3$), 1.57 т (1H, C¹³H_a, $J = 6.9$), 1.62 д (1H, C¹³H_b, $J = 5.9$), 2.05 кв (1H, C⁸H, $J = 9.7$), 2.23 кв (1H, C⁹H, $J = 9.9$), 3.56–3.61 м (4H, 2 C⁷⁺¹⁰H₂), 3.66 т (1H, C¹¹H_a, $J = 10.0$), 3.73 д (1H, C¹¹H_b, $J = 9.9$), 3.85 д (1H, C⁶H_a, $J = 7.9$), 4.00 т (1H, C⁶H_b, $J = 6.9$), 4.22 д (1H, C⁵H_a, $J = 6.9$), 4.25 т (1H, C⁵H_b, $J = 7.8$), 4.42–4.63 м (1H, C⁴H). ¹³C ЯМР, δ_c , м.д.: 24.44 (C¹³H₂), 25.45 (CH₃), 26.30 (CH₃), 28.56 (C¹²H), 35.39 (2 C⁸⁺⁹H), 61.20 (C), 63.91 (C), 67.58 (C⁹H₂), 67.92 (C¹⁰H₂), 69.34 (C¹¹H₂), 70.62 (C⁶H₂), 71.28 (C⁷H₂), 72.55 (C⁴H), 110.29 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408/410/412/414 (≤ 5) [M]⁺, 393/395/397/399 (35/40/16/9/3), 372/374/376/378 (17/25/8/3), 298/300/302 (60/35/18), 154/156/158 (55/36/14), 115/117 (32/11), 101/100, 89/91 (70/25), 41 (70).

Оценка цитотоксических свойств веществ *in vitro*

Для исследования цитотоксичности веществ использовали клеточные линии опухолевого происхождения SH-SY5Y (нейробластома человека), A549 (аденокарцинома легкого человека), MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы человека), а также культуру клеток нормального происхождения НЕК293 (иммортализованные клетки эмбриональной почки человека). Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург). Клетки линии НЕК293 (25 × 10³ клеток на лунку), SH-SY5Y (50 × 10³ клеток на лунку), MCF-7 (12 × 10³ клеток на лунку), A549 (10 × 10³ клеток на лунку) высаживали в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды DMEM, содержащей 10% FBS (*Gibco*, США), 2 mM L-глутамин (*ПанЭко*, Россия), 50 мкг/мл гентамицин (*Биолот*, Россия). Через 24 ч добавляли к клеткам вещества в концентрациях 1, 10, 100 мкМ (0.1% ДМСО) с последующей инкубацией в течение 48 ч при 37 °С, 5% CO₂. Цитотоксические свойства веществ оценивали с помощью витального красителя PrestoBlue[®], согласно протоколу изготовителя (*Invitrogen*, США). Детекцию флуоресценции проводили, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire[®] Multimode Plate Readers (*Perkin Elmer*, США). Расчет величины IC₅₀ (концентрация вещества, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование жизнеспособности клеток) осуществляли с помощью программы GraphPad Prism 4.0 (*GraphPad Software Inc.*, США).

С целью выявления возможной избирательности цитотоксического воздействия исследуемых соединений в отношении опухолевых клеток (потенциальных противоопухолевых свойств) определяли индекс селективности (SI). Клеточная линия НЕК293 служила в качестве контрольных клеток нормального происхождения. SI вещества рассчитывали, как отношение значений IC₅₀ соединения для клеток линии НЕК293 к IC₅₀ – для опухолевых клеток.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования цитотоксических свойств веществ, проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica 6.1 (*StatSoft Inc.*, США). Результаты представлены в виде среднего арифметического значения 3-х независимых экспериментов (M) с указанием стандартной ошибки среднего ($\pm m$). Для выявления значимости различий значений IC₅₀ веществ между клетками нормального и опухолевого происхождения применяли дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием критерия Даннета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате *O*-алкилирования 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана **1** хлористым аллилом **2** и *цис*-1,4-дихлорбутеном-2 **3** были получены с выходами 60–90% соответствующие простые эфиры **4–6**. Дихлоркарбенированием соединений **4–6** по известной методике [25–27] были синтезированы с выходами 50–70% продукты **7–9**, содержащие в молекуле гетеро- и карбоциклические фрагменты (схема 1).

Хлорметилпроизводное **5** использовали для *O*-алкилирования аллилового спирта **10**. В результате было получено с выходом 40% соединение **11**, содержащее две двойные связи. Его исчерпывающее дихлоркарбенирование привело к диэфру **12** (выход 50%), в молекуле которого присутствуют один 1,3-диоксолановый и два гем-дихлорциклопропановых фрагмента (схема 1).

Методом конкурентной кинетики была определена относительная реакционная способность хлоридов **2**, **3** в реакции с 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксоланом **1**. Судя по скорости накопления продуктов **4** и **5** хлористый аллил **2** в 2 раза активнее *цис*-1,4-дихлорбутена-2 **3**. С учетом числа реакционных центров CH₂Cl-группа в олефине **2** в 4 раза активнее аналогичной группы в соединении **3**. Вероятно, атомы хлора в положении 1 и 4 затрудняют подход объемного алкоголята к CH₂-Cl группе. Это предположение подтверждается тем, что при конкурентном *O*-алкилировании 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана **1** бензилхлоридом **13** и 1,2-дихлорметилбензолом **14** (схема 2), судя по накоплению эфиров **15** и **16**, монохлорид **13** также в 1.5 раза активнее дихлорида **14**.

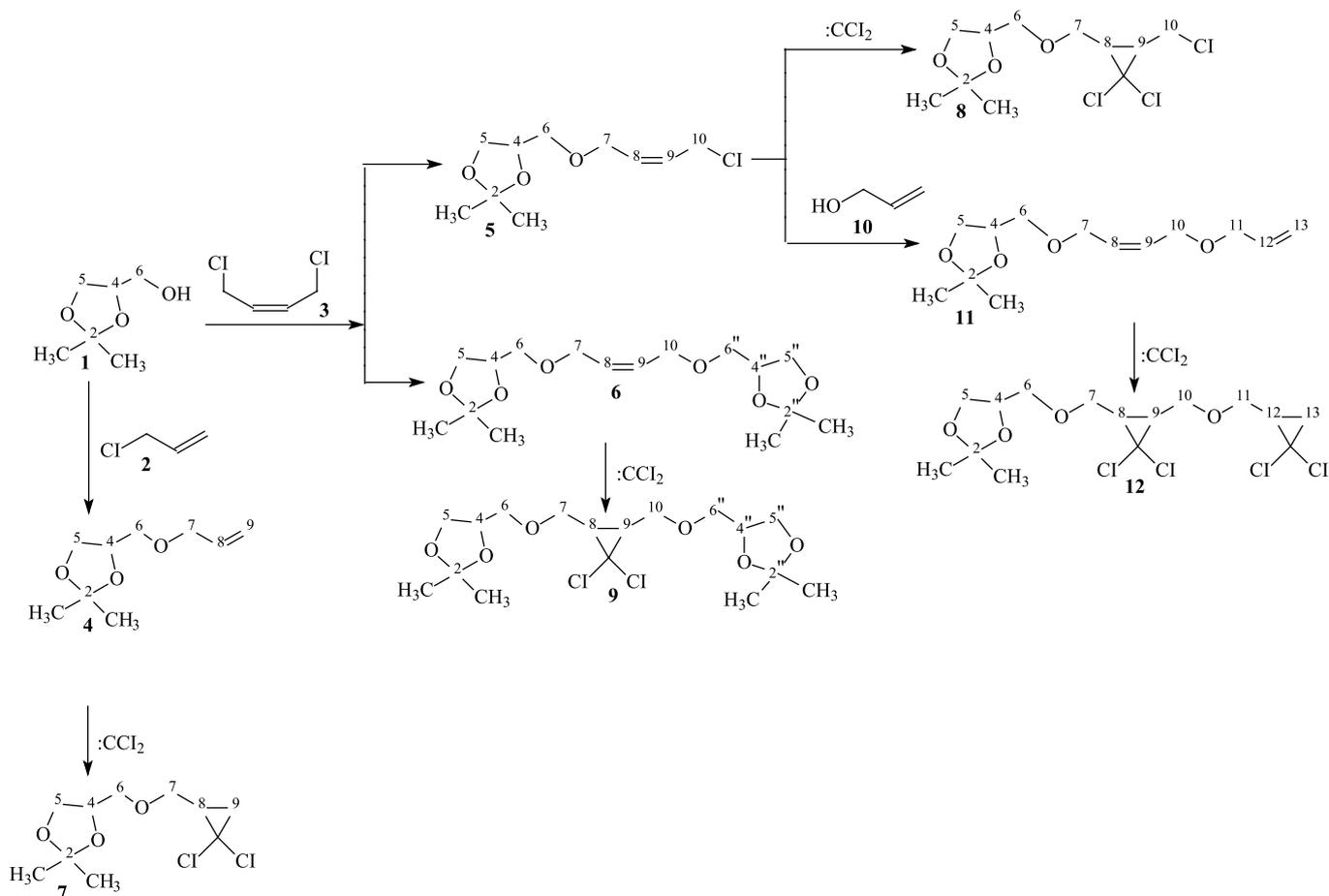


Схема 1. Синтез простых эфиров 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана 1.

Scheme 1. Synthesis of 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane ethers 1.

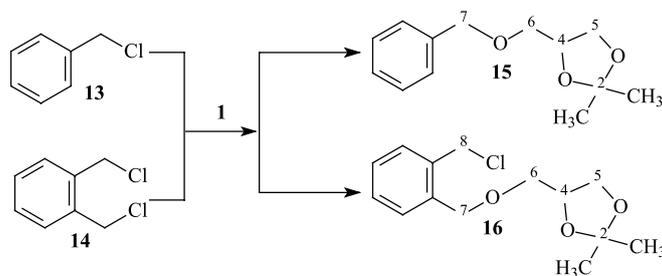


Схема 2. Алкилирование 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана 1 хлоридами 13, 14.

Scheme 2. Alkylation of 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane 1 by chlorides 13 and 14.

Строение полученных веществ 4–9 и 11, 12, 15 и 16 доказано методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и хромато-масс-спектрометрии.

Начальным этапом биологического скрининга новых веществ вне зависимости от их дальнейшего использования является оценка базовой (общей) цитотоксичности *in vitro*, которая выражается в негативном воздействии химических соединений на жизненно важные функции клетки (повреждение клеточных мембран, нарушение метаболической активности клеток, изменение процессов клеточного деления и синтеза белка). В качестве одного

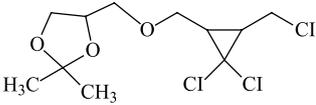
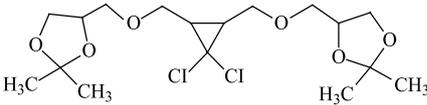
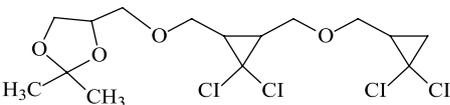
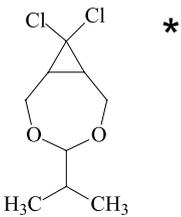
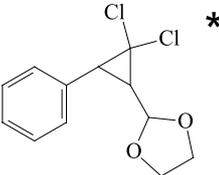
из инструментов для ее анализа используют переливаемые клеточные линии различного происхождения¹. Исследование цитотоксичности *in vitro* для полициклических соединений 7–9 и 12 проводилось с использованием клеточных линий нормального (HEK293) и опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549)

¹ Вахитова Ю.В., Целоусова О.С. *Клеточные механизмы токсичности ксенобиотиков*: учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и допол. Уфа: Изд-во БГПУ, 2015. 104 с. [Vakhitova Yu.V., Tselousova O.S. *Kletochnyye mekhanizmy toksichnosti ksenobiotikov (Cellular mechanisms of xenobiotic toxicity)*. Textbook. 2nd ed., revised and add. Ufa: BSPU, 2015. 104 p.]

происхождения с целью выявления у них не только возможных токсических свойств, но и определения селективности их действия (органоспецифичности, противоопухолевой активности). Оценку базовой цитотоксичности *in vitro* проводили с применением PrestoBlue-теста, который позволяет детектировать изменение метаболической активности клеток на фоне изучаемых веществ. Токсическое действие соединений, нарушающее метаболизм клеток, влияет на жизнеспособность клеток.

Из полученных данных (см. табл.) следует, что умеренную цитотоксическую активность в отношении клеточных линий HEK293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549 проявляет только соединение 12 ($IC_{50} < 100$ мкМ). Вещества 8, 9 не влияют на жизнеспособность клеточных линий в диапазоне концентраций 1–100 мкМ. Отметим, что трициклическое соединение 12 по активности в отношении клеточных линий HEK293, SH-SY5Y и A549 совпадает с ранее изученным бициклическим соединением [28]

Влияние соединений на жизнеспособность клеток (48 ч, $M \pm m$)
Influence of compounds on cell viability (48 h, $M \pm m$)

Формула и номер соединения Formula and compound number	IC_{50} , мкМ / IC_{50} , μМ			
	HeK293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
 <p style="text-align: center;">8</p>	>100	>100	>100	>100
 <p style="text-align: center;">9</p>	>100	>100	>100	>100
 <p style="text-align: center;">12</p>	57.4 ± 4.3	86.2 ± 2.1 SI = 0.67**	72.7 ± 1.7 SI = 0.79**	48.8 ± 2.3 SI = 1.18**
 <p style="text-align: center;">*</p>	73.0 ± 5.7	93.2 ± 9.6 SI = 0.78**	21.0 ± 1.8 SI = 3.45**	56.0 ± 4.2 SI = 1.30**
 <p style="text-align: center;">*</p>	48.0 ± 3.1	58.67 ± 3.6 SI = 0.82**	27.6 ± 0.7 SI = 1.74**	33.7 ± 2.8 SI = 1.42**

Примечание: Результаты представлены в виде среднего арифметического значения 3-х независимых экспериментов (M) с указанием стандартной ошибки среднего ($\pm m$).

* Результаты из работы [10].

** Индекс селективности (SI) – отношение IC_{50} исследуемого соединения для контрольных клеток HEK293 к IC_{50} – для опухолевых клеток.

Note: The results are presented as the arithmetic mean of three independent experiments (M), indicating the standard error of the mean ($\pm m$).

* Results from work [10].

** Selectivity Index (SI) is the ratio of the IC_{50} of the test compound for control HEK293 cells to IC_{50} for tumor cells.

8,8-дихлоро-4-изопропил-3,5-диоксабициклооктаном, и уступает производному коричневого альдегида – 2-(2,2-дихлор-3-фенилциклопропил)-1,3-диоксолану. Выраженной избирательности в цитотоксическом действии соединения **12** по отношению к использованным клеточным линиям опухолевого происхождения выявлено не было (максимальное значение SI составляет 1.18 для клеток A549).

Учитывая сведения о структуре синтезированных веществ и их цитотоксичности, можно предположить, что токсичность соединения **12** обусловлена увеличением количества гем-дихлорциклопропановых фрагментов по сравнению с соединением **8**. Наличие в структуре вещества связи гем-дихлорциклопропановой группы с 1,3-диоксалановым радикалом через кислород, в целом, снижает их негативный эффект на жизнеспособность клеток (соединение **12** по сравнению с веществами из работы [28]).

Таким образом, анализ соединения **12** показал, что увеличение количества гем-дихлорциклопропановых фрагментов в молекуле вещества приводит к появлению токсичности, связанной с изменением метаболической активности клеток. Точный механизм, посредством которого реализуется негативное влияние соединения **12** на клетки, является предметом дальнейших наших исследований. Полученные нами данные расширяют имеющиеся сведения о связи структуры гетероциклических соединений, содержащих гем-дихлорциклопропановые группы и/или 1,3-диоксалановые радикалы, с проявляемой в дальнейшем цитотоксической активностью веществ. Синтезированные нами соединения **8**, **9** и **12** могут быть перспективны для исследования других видов биологической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В присутствии катализатора катамина АВ синтезированы эфиры, содержащие гем-дихлорциклопропановые и 1,3-диоксалановые фрагменты. Строение полученных веществ было подтверждено с помощью масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Установлено, что цитотоксическую активность в отношении клеточных линий НЕК293, SH-SY5Y, MCF-7 и A549 среди ряда полученных

соединений проявляет только 4-{{(2,2-дихлоро-3-{{(2,2-дихлорциклопропил)метокси]метил} циклопропил)метокси]метил}-2,2-диметил-1,3-диоксолан, негативно влияя на метаболическую активность клеток независимо от их происхождения. Анализ полученных данных позволил установить следующую закономерность «структура-активность»: токсические свойства проявляются при увеличении количества гем-дихлорциклопропановых фрагментов в молекуле вещества.

Благодарности

Исследования выполнены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по соглашению № 075-15-2020-900 в рамках программы развития НЦМУ.

Acknowledgments

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the agreement No. 075-15-2020-900 within the framework of the WCRC development program.

Вклад авторов

Ш.Ш. Джумаев – проведение исследований, обзор публикаций по теме статьи;

Г.З. Раскильдина – сбор и обработка материала, статистическая обработка;

Ю.Г. Борисова – сбор и обработка материала, написание текста статьи;

У.Ш. Кузьмина – проведение биологических исследований;

Р.Р. Даминев – консультации по вопросам планирования, методологии и реализации исследования;

С.С. Злотский – разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contribution

Sh.Sh. Dzhumaev – conducting research, reviewing publications on the topic of articles;

Y.G. Borisova – collecting and processing the material, writing the text of the article;

G.Z. Raskil'dina – collecting and processing the material, statistical processing;

U.Sh. Kuzmina – conducting biological research;

R.R. Daminev – consultation on planning, methodology and research implementation;

S.S. Zlotskii – development of the concept of the study, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковенко Е.А., Раскильдина Г.З., Мрясова Л.М., Злотский С.С. Получение и гербицидная активность некоторых сложных эфиров и амидов, включающих насыщенные кислородсодержащие гетероциклы. *Химия и технология органических веществ*. 2019;3(11):4–13.

REFERENCES

1. Yakovenko E.A., Raskil'dina G.Z., Mryasova L.M., Zlotsky S.S. Synthesis and herbicidal activity of some esters and amides that include saturated oxygen-containing heterocycles. *Khimiya i Tekhnologiya Organicheskikh Veshchestv = Chemistry and Technology of Organic Substances*. 2019;3(11):4–13 (in Russ.).

2. Stanislawski P.C., Willis A.C., Banwell M.G. *gem*-Dihalocyclopropanes as building blocks in natural-product synthesis: enantioselective total syntheses of *ent*-erythramine and 3-*epi*-erythramine. *Chem. Asian J.* 2007;2(9):1127–1136. <https://doi.org/10.1002/asia.200700155>
3. Сахабутдинова Г.Н., Раскильдина Г.З., Мещерякова С.А., Шумадалова А.В., Борцова Ю.Л., Кузьмина У.Ш., Злотский С.С., Султанова Р.М. Антиоксидантная и цитотоксическая активность ряда *O*- и *S*-содержащих макроциклов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2020;63(3):82–88. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20206303.6118>
4. Варфоломеев С.Д., Никифоров Г.А., Вольева В.Б. и др. Октаноповышающая добавка к бензину: пат. 2365617 РФ. Заявка 2008121078/04; заявл. 28.05.2008; опубл. 27.08.2009. Бюл. № 24.
5. Kūçük H.B., Yusufoglu A.S., Mataracı E., Döşler S. Synthesis and biological activity of new 1,3-dioxolanes as potential antibacterial and antifungal compounds. *Molecules.* 2011;16(8):6806–6815. <https://doi.org/10.3390/molecules16086806>
6. Genta M.T., Villa C., Mariani E., Loupy A., Petit A., Rizzetto R., Mascarotti A., Morini, F., Ferro M. Microwave-assisted preparation of cyclic ketals from a cineole ketone as potential cosmetic ingredients: solvent-free synthesis, odour evaluation, *in vitro* cytotoxicity and antimicrobial assays. *Int. J. Pharm.* 2002;231(1):11–20. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00821-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00821-3)
7. Раскильдина Г.З., Сахабутдинова Г.Н., Пурьгин П.П., Бондарева Н.А., Борисова Ю.Г., Злотский С.С. Антикоагуляционная и антиагрегационная активности ряда замещенных 1,3-диоксациклоалканов и *O*-, *S*-содержащих макроциклов. *Бутлеровские сообщения.* 2021;65(1):53–58. URL: <https://butlerov.com/files/reports/2021/vol65/1/53/21-65-1-53-.pdf>
8. Ovsyannikova M.N., Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., *et al.* Antibacterial activity of substituted 1,3-dioxolanes. *Pharm. Chem. J.* 2013;47(3):142–145. <https://doi.org/10.1007/s11094-013-0913-6>
9. Kailania M.H., Al-Bakrib A.G., Saadeha H., Al-Hiari Y.M. Preparation and Antimicrobial Screening of Novel 2,2-dichloro-cyclopropane-*cis*-dicarbamates and Comparison to their Alkane and *cis*-Alkene Analogs. *Jordan J. Chem.* 2012;7(3):239–252
10. Солдатенков А.Т., Ань Л.Т., Хиеу Ч.Х., Никитина Е.В., Аларкон Х.Р. *Природные биологически активные вещества.* Ханой: Знания; 2016. 376 с.
11. Ozkanli F, Güney A, Caliş U, Uzbay T. Synthesis and anticonvulsant activity of some new dioxolane derivatives. *Arzneimittel-Forschung.* 2003;53(11):758–762. <https://doi.org/10.1002/chin.200409098>
12. Schmidt M., Ungvári J., Glöde J., Dobner B., Langner A. New 1,3-dioxolane and 1,3-dioxane derivatives as effective modulators to overcome multidrug resistance. *Bioorg. Med. Chem.* 2007;15(6):2283–2297. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.024>
13. Nguyen-Ba N., Lee N., Chan L., Zacharie B. Synthesis and antiviral activities of *N*-9-oxypurine 1,3-Dioxolane and 1,3-oxathiolane nucleosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000;10(19):2223–2226. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00452-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00452-2)
14. Bera S., Malik L., Bhat B., Carrol S.S., MacCoss M., Olsen D.B., Tomassini J.E., Eldrup A.B. Synthesis and evaluation of optically pure dioxolanes as inhibitors of hepatitis C virus RNA replication. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003;13(24):4455–4458. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.09.008>
2. Stanislawski P.C., Willis A.C., Banwell M.G. *gem*-Dihalocyclopropanes as building blocks in natural-product synthesis: enantioselective total syntheses of *ent*-erythramine and 3-*epi*-erythramine. *Chem. Asian J.* 2007;2(9):1127–1136. <https://doi.org/10.1002/asia.200700155>
3. Sakhabutdinova G.N., Raskil'dina G.Z., Meshcheryakova S.A., Shumadalova A.V., Bortsova Yu.L., Kuzmina U.Sh., Zlotsky S.S., Sultanova R.M. Antioxidant and cytotoxic activity of a series of *O*- and *S*-containing macrocycles. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. = Russ. J. Chem. & Chem. Tech.* 2020;63(3):82–88 (in Russ.). <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20206303.6118>
4. Varfolomeev S.D., Nikiforov G.A., Vol'eva V.B., *et al.* Octane-increasing additive to petrol: RF Pat. 2365617. Publ. 27.08.2009. (in Russ.).
5. Kūçük H.B., Yusufoglu A.S., Mataracı E., Döşler S. Synthesis and biological activity of new 1,3-dioxolanes as potential antibacterial and antifungal compounds. *Molecules.* 2011;16(8):6806–6815. <https://doi.org/10.3390/molecules16086806>
6. Genta M.T., Villa C., Mariani E., Loupy A., Petit A., Rizzetto R., Mascarotti A., Morini, F., Ferro M. Microwave-assisted preparation of cyclic ketals from a cineole ketone as potential cosmetic ingredients: solvent-free synthesis, odour evaluation, *in vitro* cytotoxicity and antimicrobial assays. *Int. J. Pharm.* 2002;231(1):11–20. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00821-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00821-3)
7. Raskil'dina G.Z., Sakhabutdinova G.N., Purygin P.P., Bondareva N.A., Borisova Yu.G., Zlotsky S.S. Anticoagulant and antiaggregatory activities of a series of substituted 1,3-dioxacycloalkanes and *O*-, *S*-containing macrocycles. *Butlerovskie Soobshcheniya.* 2021;65(1):53–58 (in Russ.). Available from URL: <https://butlerov.com/files/reports/2021/vol65/1/53/21-65-1-53-.pdf>
8. Ovsyannikova M.N., Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., *et al.* Antibacterial activity of substituted 1,3-dioxolanes. *Pharm. Chem. J.* 2013;47(3):142–145. <https://doi.org/10.1007/s11094-013-0913-6>
9. Kailania M.H., Al-Bakrib A.G., Saadeha H., Al-Hiari Y.M. Preparation and Antimicrobial Screening of Novel 2,2-dichloro-cyclopropane-*cis*-dicarbamates and Comparison to their Alkane and *cis*-Alkene Analogs. *Jordan J. Chem.* 2012;7(3):239–252.
10. Soldatenkov A.T., Anh L.T., Hieu T.H., Nikitina E.V., Alarcon H.R. *Природные биологически активные вещества (Natural biologically active substances).* Hanoi: Znaniya; 2016. 376 p. (in Russ.).
11. Ozkanli F, Güney A, Caliş U, Uzbay T. Synthesis and anticonvulsant activity of some new dioxolane derivatives. *Arzneimittel-Forschung.* 2003;53(11):758–762. <https://doi.org/10.1002/chin.200409098>
12. Schmidt M., Ungvári J., Glöde J., Dobner B., Langner A. New 1,3-dioxolane and 1,3-dioxane derivatives as effective modulators to overcome multidrug resistance. *Bioorg. Med. Chem.* 2007;15(6):2283–2297. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.024>
13. Nguyen-Ba N., Lee N., Chan L., Zacharie B. Synthesis and antiviral activities of *N*-9-oxypurine 1,3-Dioxolane and 1,3-oxathiolane nucleosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000;10(19):2223–2226. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00452-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00452-2)
14. Bera S., Malik L., Bhat B., Carrol S.S., MacCoss M., Olsen D.B., Tomassini J.E., Eldrup A.B. Synthesis and evaluation of optically pure dioxolanes as inhibitors of hepatitis C virus RNA replication. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003;13(24):4455–4458. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.09.008>

15. Zapata-Sudo G., Pontes L.B., Gabriel D., Mendes T.C.F., Ribeiro N.M., Pinto A.C., Trachez M.M., Sudo R.T. Sedative-hypnotic profile of novel isatin ketals. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007;86(4):678–685. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.02.013>
16. Ramazanov D.N., Dzhumbe A., Nekhaev A.I., Samoilov V.O., Maximov A.L., Egorova E.V. Reaction between glycerol and acetone in the presence of ethylene glycol. *Pet. Chem.* 2015;55(2):140–145. <https://doi.org/10.1134/S0965544115020152>
17. Barbosa S.L., Lima P.C. Oxygenated biofuels: Synthesis of fatty acid solketal esters with a mixture of sulfonated silica and (Bu₄N)(BF₄) catalyst. *Catal. Commun.* 2019;120:76–79. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.12.005>
18. Sulistyono H., Huda E.N., Utami T.S., et al. Solketal Production by Glycerol Acetalization Using Amberlyst-15 Catalyst. *ASEAN J. Chem. Eng.* 2020;20(1):67–76. <https://doi.org/10.22146/ajche.52455>
19. Fatimah I., Sahroni I., Fadillah G., et al. Glycerol to Solketal for Fuel Additive: Recent Progress in Heterogeneous Catalysts. *Energies.* 2019;12(15):2872. <https://doi.org/10.3390/en12152872>
20. Ilgen O., Yerlikaya S., Akyurek F.O. Synthesis of Solketal from Glycerol and Acetone over Amberlyst-46 to Produce an Oxygenated Fuel Additive. *Period. Polytech. Chem. Eng.* 2017;61(2):144–148. <https://doi.org/10.3311/PPch.8895>
21. Dmitriev G.S., Zhanavskina L.N., Terekhov A.V., et al. Technologies for processing of crude glycerol from biodiesel production: synthesis of solketal and its hydrolysis to obtain pure glycerol. *Russ. J. Appl. Chem.* 2018;91:1478–1485. <https://doi.org/10.1134/S1070427218090100>
22. Behr A., Eilting J., Irawadi K., Leschinski J., Lindner F., et al. Improved utilisation of renewable resources: New important derivatives of glycerol. *Green Chem.* 2008;10(1):13–30. <https://doi.org/10.1039/B710561D>
23. Raskil'dina G.Z., Valiev V.F., Sultanova R.M., Zlotskii S.S. Selective functionalization of the primary hydroxy group in triols. *Russ. J. Appl. Chem.* 2015;88(10):1599–1604. <https://doi.org/10.1134/S1070427215100079>
24. Валиев В.Ф., Раскильдина Г.З., Мудрик Т.П., Богомазова А.А., Злотский С.С. Синтез полифункциональных вицинальных гликолей. *Баш. хим. журн.* 2014;21(3):25–27. http://bcj.rusoil.net/files/slider/BCJ_3_2014.pdf
25. Thankachan A.P., Sindhu K.S., Krishnan K.K., Anilkumar G. Recent advances in the syntheses, transformations and applications of 1,1-dihalocyclopropanes. *Org. Biom. Chem.* 2015;13(33):8780–8802. <https://doi.org/10.1039/C5OB01088H>
26. Fedoryński M. Syntheses of gem-Dihalocyclopropanes and Their Use in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* 2003;103(4):1099–1132. <https://doi.org/10.1021/cr0100087>
27. Østby R.B., Didriksen T., Antonsen S.G., Nicolaisen S.S., Stenstrøm Y. Two-phase dibromocyclopropanation of unsaturated alcohols using flow chemistry. *Molecules.* 2020;25(10):2364–2376. <https://doi.org/10.3390/molecules25102364>
28. Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. Синтез и цитотоксические свойства некоторых циклических ацеталей диолов и их дихлорциклопропановых производных. *Изв. АН. Сер. хим.* 2021;70(3):475–478.
15. Zapata-Sudo G., Pontes L.B., Gabriel D., Mendes T.C.F., Ribeiro N.M., Pinto A.C., Trachez M.M., Sudo R.T. Sedative-hypnotic profile of novel isatin ketals. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007;86(4):678–685. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.02.013>
16. Ramazanov D.N., Dzhumbe A., Nekhaev A.I., Samoilov V.O., Maximov A.L., Egorova E.V. Reaction between glycerol and acetone in the presence of ethylene glycol. *Pet. Chem.* 2015;55(2):140–145. <https://doi.org/10.1134/S0965544115020152>
17. Barbosa S.L., Lima P.C. Oxygenated biofuels: Synthesis of fatty acid solketal esters with a mixture of sulfonated silica and (Bu₄N)(BF₄) catalyst. *Catal. Commun.* 2019;120:76–79. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.12.005>
18. Sulistyono H., Huda E.N., Utami T.S., et al. Solketal Production by Glycerol Acetalization Using Amberlyst-15 Catalyst. *ASEAN J. Chem. Eng.* 2020;20(1):67–76. <https://doi.org/10.22146/ajche.52455>
19. Fatimah I., Sahroni I., Fadillah G., et al. Glycerol to Solketal for Fuel Additive: Recent Progress in Heterogeneous Catalysts. *Energies.* 2019;12(15):2872. <https://doi.org/10.3390/en12152872>
20. Ilgen O., Yerlikaya S., Akyurek F.O. Synthesis of Solketal from Glycerol and Acetone over Amberlyst-46 to Produce an Oxygenated Fuel Additive. *Period. Polytech. Chem. Eng.* 2017;61(2):144–148. <https://doi.org/10.3311/PPch.8895>
21. Dmitriev G.S., Zhanavskina L.N., Terekhov A.V., et al. Technologies for processing of crude glycerol from biodiesel production: synthesis of solketal and its hydrolysis to obtain pure glycerol. *Russ. J. Appl. Chem.* 2018;91:1478–1485. <https://doi.org/10.1134/S1070427218090100>
22. Behr A., Eilting J., Irawadi K., Leschinski J., Lindner F., et al. Improved utilisation of renewable resources: New important derivatives of glycerol. *Green Chem.* 2008;10(1):13–30. <https://doi.org/10.1039/B710561D>
23. Raskil'dina G.Z., Valiev V.F., Sultanova R.M., Zlotsky S.S. Selective functionalization of the primary hydroxy group in triols. *Russ. J. Appl. Chem.* 2015;88(10):1599–1604. <https://doi.org/10.1134/S1070427215100079>
- [Original Russian Text: Raskil'dina G.Z., Valiev V.F., Sultanova R.M., Zlotskii S.S. Selective functionalization of the primary hydroxy group in triols. *Zhurnal Prikladnoi Khimii.* 2015;88(10):1414–1419 (in Russ.).]
24. Valiev V.F., Raskildina G.Z., Mudrik T.P., Bogomazova A.A., Zlotsky S.S. Synthesis of polyfunctional vicinal glycoles. *Bashkir. khim. zh. = Bashkir Chem. J.* 2014;21(3):25–27 (in Russ.). Available from URL: http://bcj.rusoil.net/files/slider/BCJ_3_2014.pdf
25. Thankachan A.P., Sindhu K.S., Krishnan K.K., Anilkumar G. Recent advances in the syntheses, transformations and applications of 1,1-dihalocyclopropanes. *Org. Biom. Chem.* 2015;13(33):8780–8802. <https://doi.org/10.1039/C5OB01088H>
26. Fedoryński M. Syntheses of gem-Dihalocyclopropanes and Their Use in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* 2003;103(4):1099–1132. <https://doi.org/10.1021/cr0100087>
27. Østby R.B., Didriksen T., Antonsen S.G., Nicolaisen S.S., Stenstrøm Y. Two-phase dibromocyclopropanation of unsaturated alcohols using flow chemistry. *Molecules.* 2020;25(10):2364–2376. <https://doi.org/10.3390/molecules25102364>

28. Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.S., Dzhumaev S.S., *et al.* Synthesis and cytotoxic properties of some cyclic acetals of diols and their dichlorocyclopropyl derivatives. *Russ. Chem. Bull.* 2021;70:475–478. <https://doi.org/10.1007/s11172-021-3111-9>

[Original Russian Text: Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.Sh., Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Ishmetova D.V., Vakhitova Yu.V., Zlotskii S.S. Synthesis and cytotoxic properties of some cyclic acetals of diols and their dichlorocyclopropyl derivatives. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.* 2021;70(475–478 (in Russ.).]

Об авторах:

Джумаев Шахобиддин Шамсидинович, аспирант кафедры общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: shakhob2993@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1938-1478>

Борисова Юлианна Геннадьевна, к.х.н. преподаватель кафедры общей, аналитической и прикладной химии, филиал ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: yulianna_borisova@mail.ru. Scopus Author ID 56526865000, ResearcherID P-9744-2017, <https://orcid.org/0000-0001-6452-9454>

Раскильдина Гульнара Зинуровна, к.х.н., доцент кафедры общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: graskildina444@mail.ru. Scopus Author ID 56069888400, ResearcherID F-1619-2017, <https://orcid.org/0000-0001-9770-5434>

Кузьмина Ульяна Шавкатовна, к.б.н., научный сотрудник, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН (450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября, д. 71). E-mail: ulia-bio@yandex.ru. ResearcherID I-9754-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7056-7895>

Даминев Рустем Рифович, д.т.н., профессор, директор филиала в г. Стерлитамак ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», филиал в г. Стерлитамак (453118, Россия, г. Стерлитамак, Октября пр-т, д. 2). E-mail: daminev@mail.ru. Scopus Author ID 15026168000. <https://orcid.org/0000-0001-8673-5240>

Злотский Семен Соломонович, д.х.н., заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1). E-mail: nocturne@mail.ru. Scopus Author ID 6701508202, ResearcherID W-6564-2018, <https://orcid.org/0000-0001-6365-5010>

About the authors:

Shahobiddin Sh. Dzhumaev, Postgraduate Student, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: shakhob2993@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1938-1478>

Yulianna G. Borisova, Cand. Sci. (Chem.), Teacher, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: yulianna_borisova@mail.ru. Scopus Author ID 56526865000, ResearcherID P-9744-2017, <https://orcid.org/0000-0001-6452-9454>

Gul'nara Z. Raskil'dina, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: graskildina444@mail.ru. Scopus Author ID 56069888400, ResearcherID F-1619-2017, <https://orcid.org/0000-0001-9770-5434>

Ulyana Sh. Kuzmina, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences (71, Oktyabrya pr., Ufa, 450054, Russia). E-mail: ulia-bio@yandex.ru. ResearcherID I-9754-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7056-7895>

Rustem R. Daminev, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Director of Branch in Sterlitamak, Ufa State Petroleum Technological University, Branch in Sterlitamak (2, Oktyabrya pr., Sterlitamak, 453118, Russia). E-mail: daminev@mail.ru. Scopus Author ID 15026168000, <https://orcid.org/0000-0001-8673-5240>

Simon S. Zlotskii, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov ul., Ufa, 450064, Russia). E-mail: nocturne@mail.ru. Scopus Author ID 6701508202, ResearcherID W-6564-2018, <https://orcid.org/0000-0001-6365-5010>

*Поступила: 16.02.2021; получена после доработки: 10.03.2021; принята к опубликованию: 05.04.2021.
The article was submitted: February 16, 2021; approved after reviewing: March 10, 2021; accepted for publication: April 05, 2021.*