

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)



На правах рукописи

ФРОЛОВ НИКИТА АНДРЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
БИСПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ БИФЕНИЛА И
ДИФЕНИЛОВОГО ЭФИРА**

1.4.3 – Органическая химия (химические науки)

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., ведущий научный сотрудник

ВЕРЕЩАГИН АНАТОЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ

Москва – 2021

Оглавление

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Введение | 4 |
| Глава 1. Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) как биоциды широкого спектра действия (литературный обзор)..... | 9 |
| 1.1. Общие понятия о ЧАС. | 9 |
| 1.2 Коммерческие ЧАС | 13 |
| 1.3 Структурное разнообразие и микробиологическая активность ЧАС | 19 |
| 1.3.1 Моно-ЧАС | 21 |
| 1.3.2 Бис-ЧАС..... | 33 |
| 1.3.3 Мульти-ЧАС | 51 |
| 1.3.4 Поли-ЧАС | 55 |
| 1.4 Заключение | 61 |
| Глава 2. Синтез и микробиологические исследования биспиридиновых солей на основе бифенила, дифенилового эфира и диоксибензольных производных (Обсуждение результатов)..... | 63 |
| 2.1 Синтез и микробиологические исследования <i>мета</i> -замещенных биспиридиновых солей на основе бифенила, дифенилового эфира и терфенила. | 65 |
| 2.2 Синтез и микробиологические исследования <i>орто</i> - и <i>пара</i> -замещенных биспиридиновых солей на основе бифенила и дифенилового эфира. | 76 |
| 2.3 Синтез и микробиологические исследования биспиридиновых солей на основе диоксибензолов. | 85 |
| 2.4 Микробиологические исследования соединений-лидеров среди новых биспиридиновых солей. | 89 |
| Глава 3. Экспериментальная часть..... | 104 |
| 3.1. Приборы, методы и описание полученных соединений. | 104 |
| 3.1.1 Экспериментальная часть к главе 2.1..... | 105 |
| 3.1.2 Экспериментальная часть к главе 2.2..... | 125 |
| 3.1.3 Экспериментальная часть к главе 2.3..... | 141 |
| 3.2. Микробиологические исследования. | 159 |
| 3.2.1 Методы определения бактериостатических и бактерицидных свойств. | 160 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.2 Методы определения чувствительности биопленок микроорганизмов. | 162 |
| 3.2.2 Методы определения фунгистатических свойств. | 163 |
| 3.2.3 Методы определения нефротоксичности и гемотоксичности. | 164 |
| Выводы | 167 |
| Список сокращений и условных обозначений. | 169 |
| Список литературы | 171 |

Введение

Актуальность. Четвертичные аммониевые соли (ЧАС) являются одним из наиболее часто используемых классов дезинфицирующих средств, которые находят применение в больницах, для обработки воды, текстильной, лакокрасочной и пищевой промышленности, благодаря их относительно низкой токсичности для человека и животных и широкого спектра противомикробного действия. Среди них четвертичные соли пиридиния и биспиридиния представляют важную группу химических веществ, широко применяемых в качестве биоцидов и обладающих сильным разрушающим действием даже при очень низких концентрациях на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и некоторых вирусов. Данные соли могут применяться в медицинских целях при контакте с кожей человека (обработка кожи, ран, повязок, хирургических и зубоврачебных инструментов и пр.).

Современная пандемия COVID-19 увеличила спрос на дезинфицирующие средства, с целью сдерживания распространения инфекции. Однако, повсеместное использование антисептических средств может привести к развитию бактериальной резистентности, что ставит под угрозу их эффективность в будущем. Таким образом, создание новых высокоэффективных антисептиков и дезинфектантов, обладающих широким спектром противогрибкового, антибактериального и противовирусного действия при низкой токсичности и экономичности производства, является крайне актуальной задачей на текущий момент.

Диссертационная работа направлена на разработку и развитие методов синтеза новых типов биспиридиниевых солей (БПС), обладающих антибактериальной активностью, на основе которых впоследствии станет возможным расширить спектр медицинских препаратов отечественного производства.

Цель работы – разработка методов синтеза и получение нового класса БПС, содержащих новые типы двухвалентных нелинейных спейсеров на основе ароматических структур, и обладающих высокой антибактериальной и противогрибковой активностью.

В соответствии с поставленной целью в работе решались следующие задачи:

- разработка методов синтеза целевых БПС из доступных «бивалентных» ароматических структур (бифенил, дифениловый эфир, терфенил и производные фенола);
- изучение физико-химических свойств полученных соединений с использованием спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, хроматографического анализа и т. д.;
- проведение микробиологического анализа полученных веществ на грамположительных и грамотрицательных патогенных бактериях (в том числе на мультирезистентных клинических штаммах и бактериальных биопленках) и грибах, изучение зависимости активности от структуры БПС, выявление соединений-лидеров и составление лекарственных композиций на их основе.

Научная новизна и практическая значимость работы заключаются в следующем:

- Разработаны подходы к синтезу БПС с нелинейными спейсерами на основе «бивалентных» ароматических систем, соединенных с пиридиновым ядром в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях по отношению к атому азота, а также с различной длиной алкильной цепи, варьирующейся от 7 до 16 атомов углерода. Изучены их физико-химические и микробиологические свойства.
- Расширен класс катионных биоцидов (а именно бис-четвертичных аммониевых соединений) более чем 70 соединениями, 80% из которых обладают широким спектром антибактериального и противогрибкового действия. Соединения-лидеры показали большую активность одновременно с меньшей токсичностью по сравнению с современными коммерческими

антисептиками и дезинфектантами. Также на основе полученных биспиридиниевых солей были разработаны и исследованы новые варианты лекарственных композиций, которые смогут впоследствии заменить существующие коммерческие санитайзеры.

- Проведен анализ зависимости микробиологической активности от структуры полученных веществ. Установлен ряд закономерностей: 1) При удалении заряженных атомов азота друг от друга биоцидное действие увеличивалось. Так, активность росла у *мета*-замещенных солей в ряду спейсеров: фенил, БФ, терфенил (ТФ). Однако, соединения-лидеры среди всех полученных биспиридиниевых солей с различными замещениями были примерно одинаковы по значениям минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для всех спейсеров. 2) Самой высокой активностью по отношению к бактериям обладали *пара*-замещенные пиридиниевые соли, в то время как *мета*- и *орто*-аналоги были менее эффективны в качестве биоцидов. 3) Оптимальный промежуток длины хвоста составил от 8 до 11 атомов углерода в цепи и варьировался в зависимости от длины биспиридиниевой платформы – чем больше длина, тем меньше хвост. 4) Противоион не оказывал существенного влияния на активность, но бромиды были самыми удобными в получении.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 5 статей и 1 обзор в ведущих международных журналах, 8 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях, а также получен 1 патент.

Опубликованы статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

A. N. Vereshchagin, **N. A. Frolov**, V. Y. Konyuhova, K. A. Hansford, M. P. Egorov, Synthesis and microbiological properties of novel bis-quaternary ammonium compounds based on 4,4'-oxydiphenol spacer, *Mendeleev Communications*, **2019**, 29(5), 523-525. Doi: 10.1016/j.mencom.2019.09.015

A. N. Vereshchagin, A. M. Gordeeva, **N. A. Frolov**, P. I. Proshin, K. A. Hansford, M. P. Egorov, Synthesis and Microbiological Properties of Novel Bis-

Quaternary Ammonium Compounds Based on Biphenyl Spacer, *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 26, 4123-4127. Doi: 10.1002/ejoc.201900319

A. N. Vereshchagin, **N. A. Frolov**, V. Y. Konyuhova, E. O. Dorofeeva, K. A. Hansford, M. P. Egorov, Synthesis and biological evaluation of novel bis-quaternary ammonium compounds with p-terphenyl spacer, *Mendeleev Communications* **2020**, 30(4), 424-426. Doi: 10.1016/j.mencom.2020.07.006

A. N. Vereshchagin, **N. A. Frolov**, V. Y. Konyuhova, E. A. Kapelistaya, K. A. Hansford, M. P. Egorov, Investigations into the structure–activity relationship in gemini QACs based on biphenyl and oxydiphenyl linker, *RSC Advances* **2021**, 11(6), 3429-3438. Doi: 10.1039/D0RA08900A

A. N. Vereshchagin, **N. A. Frolov**, K. S. Egorova, M. M. Seitkalieva, V. P. Ananikov, Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials, *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, 22(13), 6793. Doi: 10.3390/ijms22136793

N. Frolov, K. Fedoseeva, K. Hansford, A. Vereshchagin, Novel phenyl based bis-quaternary ammonium compounds as broad-spectrum biocides, *ChemMedChem*, Accepted, **2021**. Doi: 10.1002/cmdc.202100284

A. N. Vereshchagin, **N. A. Frolov**, M. P. Egorov, Dimeric pyridinium quaternary salts, having biocidal action, RU2689419, **2019**.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, Россия, стендовый доклад), VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, Россия, 1 устный доклад, 2 стендовых доклада), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, Россия, 3 стендовых доклада), Catalysis and Organic Synthesis ICCOS-2019 (Москва, Россия, стендовый доклад).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 188 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка литературы. Библиографический список состоит из 150 наименований.

Личный вклад автора. Личный вклад соискателя заключается в получении, выделении и очистке всех обсуждаемых в диссертации соединений. Автор принимал участие в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель производил поиск, анализ и обобщение литературных данных, участвовал в постановке задач, обсуждении полученных результатов и написании статей, обзоров и патентов.

Глава 1. Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) как биоциды широкого спектра действия (литературный обзор).

1.1. Общие понятия о ЧАС.

Уже на протяжении многих лет ЧАС входят в состав большинства антисептиков и дезинфектантов и применяются в самых различных сферах: от бытовой и сельскохозяйственной до больничной и производственной [1].

ЧАС представляют собой структуру, включающую положительно заряженный атом азота с четырьмя заместителями или с тремя заместителями и одной двойной связью. Основная структура ЧАС может содержать один (моно-ЧАС), два (бис-ЧАС) или более (мульти-ЧАС) заряженных атомов азота, в том числе в составе гетероциклических соединений (пиперидина, пиридина, имидазола и т. д.). Один или несколько заместителей обычно являются длинными алкильными цепями, содержащими обычно не менее 10 атомов углерода. В случае бис-ЧАС и мульти-ЧАС структуру, соединяющую заряженные атомы азота (фрагмент голова или ядро), называют спейсером или линкером, а отходящие от голов алкильные цепи (если они есть в молекуле), хвостами (Рис. 1). ЧАС, как правило, водорастворимы и стабильны. Противоион в данных соединениях практически не влияет на биологическую активность, но зачастую влияет на растворимость биоцида. Большинство зарегистрированных ЧАС содержат хлорид или бромид анионы. Из-за их амфифильной природы ЧАС являются поверхностно-активными веществами (ПАВ).

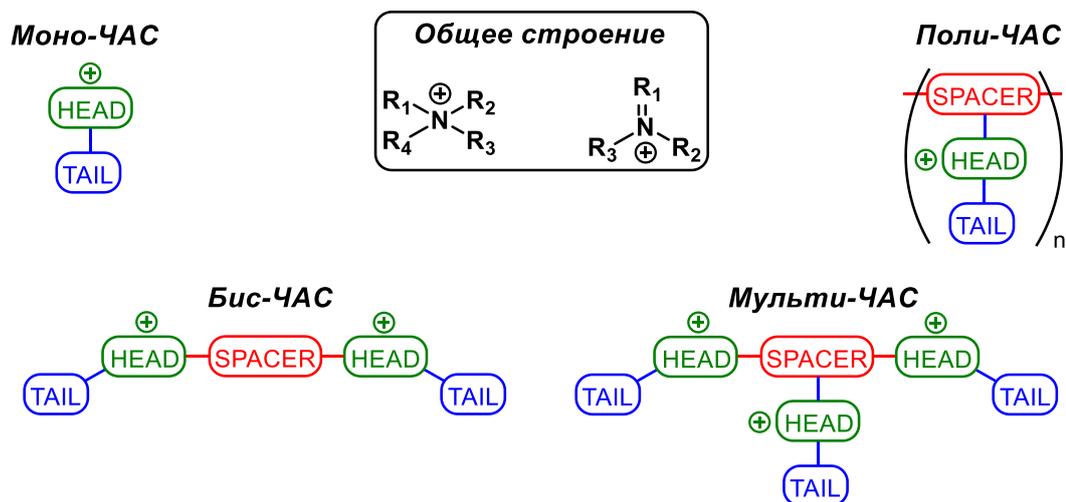


Рисунок 1. Общее строение ЧАС.

Первые исследования ЧАС на антибактериальную активность были проведены еще в начале XX века. Производные гексаметилентетрамина оказывали бактерицидный эффект *in vitro* на *Bacillus typhosus* [2-4]. С открытием бензалконий хлорида (БАХ) в 1935 году [5] ЧАС получили применение в медицинской практике. В дальнейшем, изучение данного класса соединений привело к открытию множества полезных свойств ЧАС, благодаря которым они нашли применение в качестве ПАВ, средств личной гигиены, косметических средств, смягчителей, красителей, биологических красителей и, конечно, антисептиков и дезинфектантов широкого спектра действия [6].

Таким образом, ЧАС относятся к группе катионных биоцидов - химических веществ, предназначенных для обезвреживания, сдерживания или предотвращения действия любого вредоносного организма химическим или биологическим путем [7]. Согласно данным, полученным на 2019 год, ЧАС занимает около 15% от всего рынка биоцидов в США, который составляет около 1.8 млрд \$ (Рис. 2) [8].

Рост рынка биоцидов США, по классам, 2016-2027 (Млн долл.)

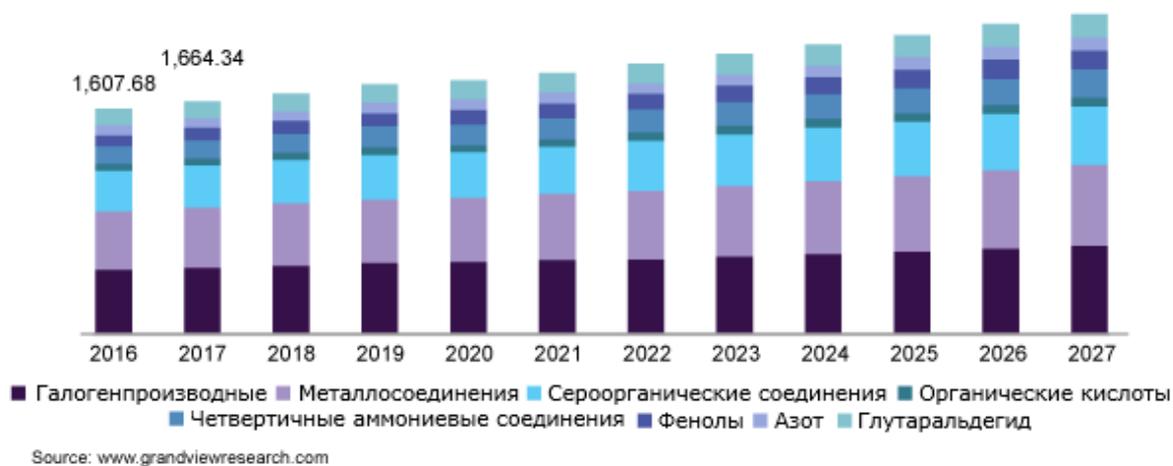


Рисунок 2. Рынок биоцидов в США.

Как видно из рисунка 2 рынок биоцидов увеличился с 2016 года примерно на 12%. Согласно прогнозам аналитиков, общемировая торговля биоцидами, в том числе и ЧАС, будет продолжать расти на 3.9% ежегодно с 2020 по 2027 год и достигнет отметки в 10.5 млрд \$ к тому времени, что является очередным подтверждением актуальности и популярности данной темы.

Биоциды используются в самых различных областях. Около 50% приложений биоцидов на глобальном рынке приходится на очистку воды и лакокрасочную промышленность (Рис. 3) [8]. Однако, они играют большую роль и в медицинской сфере [9].

Мировой рынок биоцидов, по применению, 2019 (%)

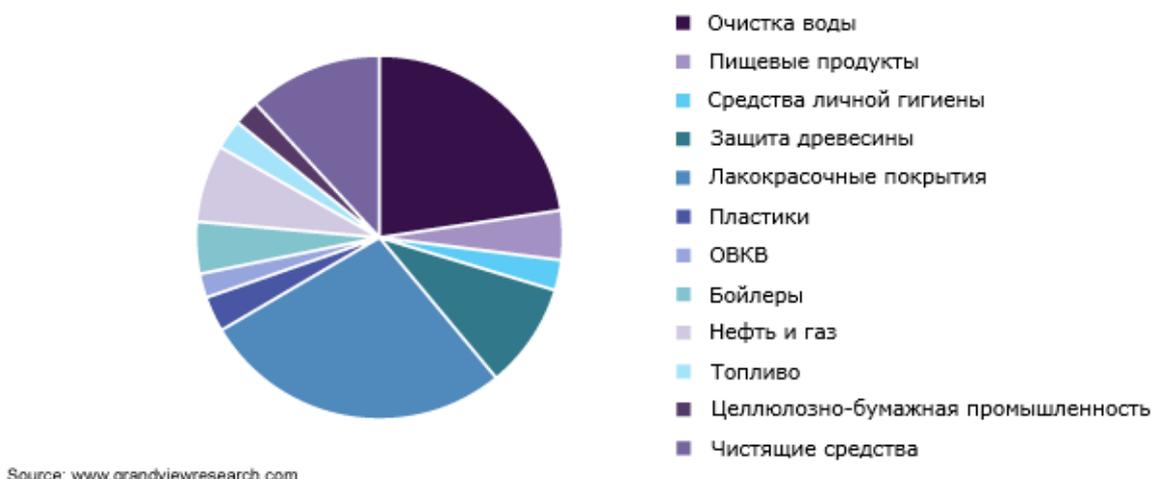


Рисунок 3. Области применения биоцидов. Примечание: ОВКВ - отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха

Данный литературный обзор сосредоточен на основных ЧАС, проявляющих свойства биоцидов, последних открытиях и проблемах этой области, и разделен на две части. В первой будут отображены основные коммерческие ЧАС, используемые в качестве действующих веществ в антисептиках и дезинфектантах на данный момент. Во второй рассказано о последних научных исследованиях этого класса соединений.

1.2 Коммерческие ЧАС

Самым значимым шагом в развитии биологически активных ЧАС было открытие БАХ 1 Domagk в 1935 году. БАХ представляет из себя смесь моно-ЧАС с бензильным, метильными и алкильными заместителями с различной длиной цепи от C₈ до C₁₈ (Рис. 4). Данный препарат является первым активным соединением ЧАС, одобренным Агентством по охране окружающей среды США в 1947 году, широко используемым и по сей день [10]. Подробнее с самыми важными открытиями того времени в области ЧАС можно ознакомиться в обзоре Rahn и Van Eseltine [11].

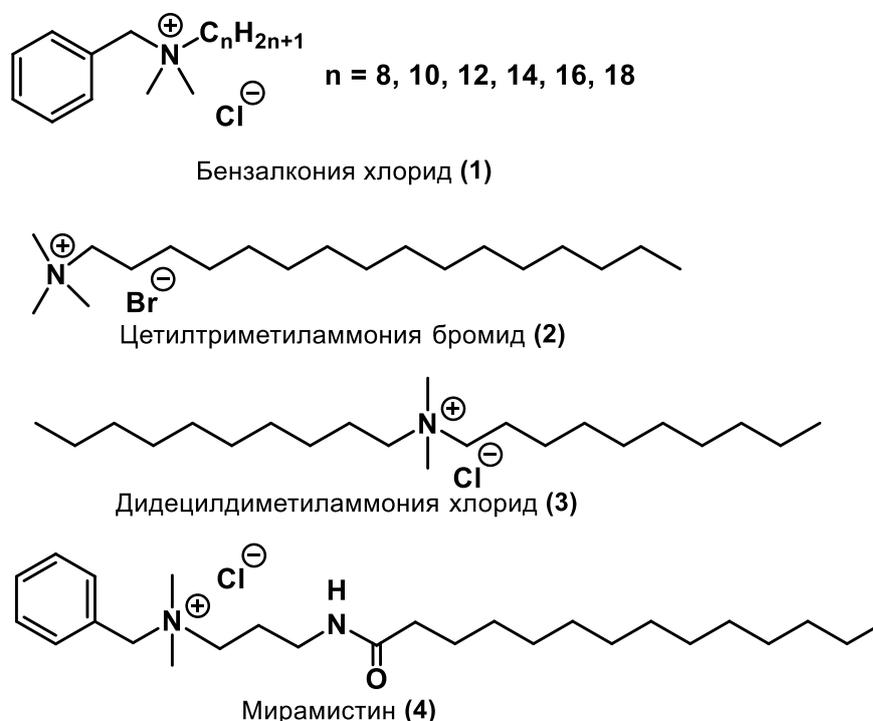


Рисунок 4. Коммерческие алкильные ЧАС.

Биологическая активность солей бензалкония зависит от изменения длины боковой цепи. Известно, что гомологи C₁₂-C₁₄ проявляют более сильное бактерицидное действие [12]. Благодаря широкой антибактериальной активности и низкой токсичности смесь производных бензалкония нашла применение в качестве действующего вещества в дезинфицирующих составах для мытья рук и лица, жидкостях для полоскания рта, кремах и различных других чистящих и дезинфицирующих средствах. БАХ проявляет

бактерицидную активность в отношении стафилококков, стрептококков, грамотрицательных бактерий (кишечной и синегнойной палочек, протей, клебсиеллы и др.), анаэробных бактерий, грибов и плесеней; действует на штаммы бактерий, устойчивых к антибиотикам и другим химиотерапевтическим лекарственным средствам; подавляет плазмокоагулазу и гиалуронидазу стафилококков; предупреждает вторичное инфицирование ран госпитальными штаммами [13]. Исследования ноября 2020 года показали, что 0.2% водный раствор БАХ инактивирует вирус SARS-CoV-2 в течении 15 секунд контакта [14].

Дальнейшее изучение данного класса соединений привело к открытию еще нескольких широко известных на текущий момент ЧАС похожей структуры: алкилтриметиламмоний бромидов, самым известным из которых является цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ) 2, и диалкилдиметиламмоний хлоридов, с основным представителем диметидидециламмоний хлоридом (ДДАХ) 3. Добавление второй длинной алкильной цепи усилило биологическую активность в 8 раз на *S. aureus*, но в тоже время увеличилась токсичность на красных кровяных тельцах [6].

Мирамистин (МИР) 4 – ЧАС алкильной не гетероциклической структуры, один из самых популярных антибактериальных агентов в составе антисептиков, используемых в России [15]. МИР проявляет умеренные антисептические свойства против патогенных грибов и вирусов. Его водные растворы применяются при лечении гнойно-воспалительных заболеваний в хирургии, акушерстве и гинекологии, дерматологии, урологии, стоматологии, офтальмологии [16, 17]. Препараты на основе МИР оказывают выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* и др.), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и др.), аэробных и анаэробных бактерий, определяемых в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к

антибиотикам. Помимо этого, МИР может проявлять себя, как противовирусный препарат (вирус гепатита, ВИЧ). Останавливает заражение ран, ожогов, ускоряет и восстанавливает поврежденные ткани [18].

Наряду с преобладающим большинством ЧАС не гетероциклической структуры на рынке антисептиков и дезинфектантов, существуют также примеры ЧАС с гетероциклами в составе, а именно с пиридином (Рис. 5).

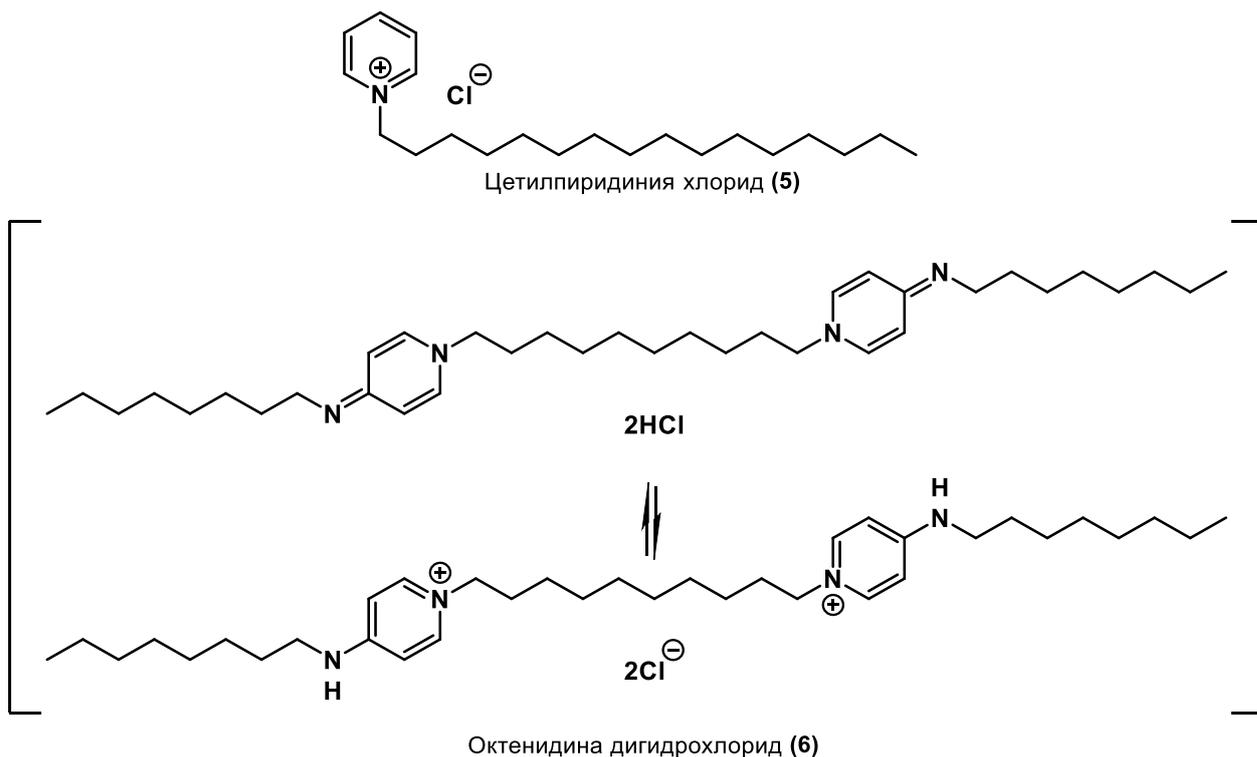


Рисунок 5. Коммерческие ЧАС, содержащие пиридиновые фрагменты

Первым из таких представителей является моно-ЧАС цетилпиридиния хлорид **5** (ЦПХ). Будучи впервые описанным незадолго после БАХ в 1939 году [19], ЦПХ до сих пор активно используется в составе множества препаратов для полоскания рта и средств для чистки зубов [20]. Кроме того, ЦПХ применяется в качестве консерванта из-за его превосходных свойств ингибирования роста бактерий [21].

Второй антисептик из этой подгруппы – октенидина дигидрохлорид **6** (ОКТ) – представляет собой димерную структуру, где два пиридиновых атома азота соединены алкильным мостиком, с алкиламино-заместителями в

para-положении. ОКТ существует в пиридиновой и иминной форме. ОКТ проявляет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на самые различные бактерии, включая *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. Aeruginosa* и др. [22]. Это связано со строением молекулы: два катион-активных центра, которые разделены длинной алифатической углеродной цепью, способствуют его более эффективному связыванию с отрицательно заряженной поверхностью микробных клеток. Исследования показали наличие взаимодействия октенидина с липидными компонентами бактериальной клеточной мембраны (в особенности с кардиолипинами). ОКТ проявляет сильное остаточное действие на коже, которое наблюдается даже через 24 часа после последнего нанесения. Благодаря своим антимикробным свойствам и совместимости с тканями ОКТ может быть использован для различных местных применений, где требуется быстрое действие и длительный эффект. Примерами может служить обеззараживание кожи пациентов, лечение острых и хронических ран, сильно колонизированных или локально инфицированных патогенными бактериями, Другим направлением в применении ОКТ является обработка хирургического оборудования, уход за местом введения центральных венозных катетеров, обработка инфицированных корневых каналов зубов, лечение кандидозов, терапий акне, профилактика и лечение ногтевых инфекций и т.д. [23-26].

Стоит упомянуть еще ряд биоцидов, играющих важную роль на современном рынке антисептиков и дезинфектантов. Хлоргексидин **7** (ХГ), алексидин **9** (АЛ) и полигексанид **8** (ПГ) – антисептики производные гуанидина, также относящиеся к семейству катионных биоцидов (Рис. 6) [27].

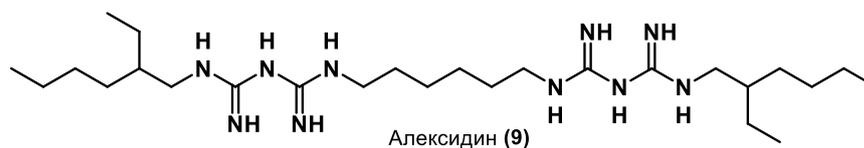
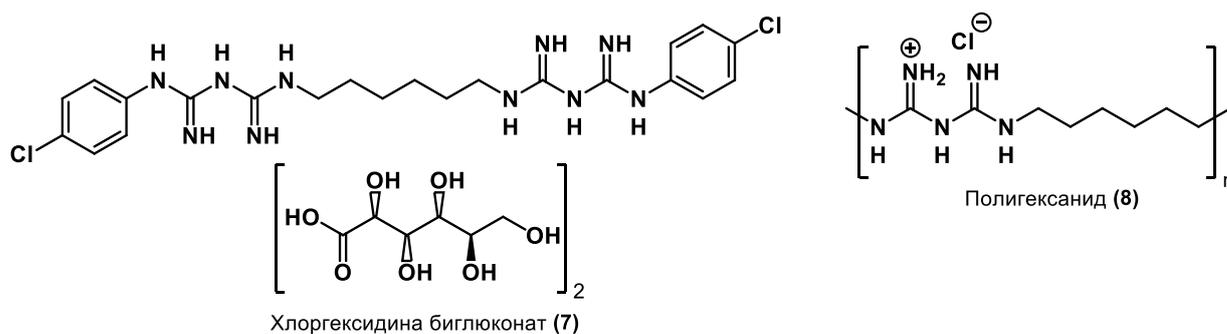


Рисунок 6. Коммерческие ЧАС производные бигуанида.

ХГ – симметричный бис-бигуанид, соединенный алкильной цепью, несет два положительных заряда при физиологическом рН (рН 5-8.5). ХГ разработан в начале 1950-х годов в рамках скрининга при поиске лекарственных препаратов от малярии, и был в дальнейшем описан как антибактериальный препарат широкого спектра действия. ХГ один из первых антисептиков, использованных на коже и для обезвреживания ран. Обычно он используется в форме солей биглюконата, глюконата, дихлорида, ацетата и т. д. Антисептические препараты, в состав которых в качестве действующего вещества входит хлоргексидин биглюконат, имеют достаточно широкий спектр действия. Они активны в отношении грамположительных бактерий, оказывают незначительное действие на грибы, но малоактивны в отношении грамотрицательных бактерий и микобактерий. ХГ широко применяется в хирургии, средствах для мытья рук, как антисептик для лечения раневого сепсиса. ХГ также используется в составе различных препаратов для гигиены полости рта, как средство против зубного налета и в составе средств для лечения пародонтоза. АЛ – бис-бигуанид, проявляет близкую к ХГ активность [28-31].

ПГ – полимер алкилбигуанида, может использоваться в растворимой форме в виде хлорида. Представляет собой эффективную альтернативу

традиционным антисептиком, благодаря низкой токсичности и превосходящей антибактериальной и противогрибковой активности [32].
Используется для обработки бассейнов, тканей, общей очистки окружающей среды, как дезинфицирующее средство для контактных линз и жидкостей для полоскания рта [33].

1.3 Структурное разнообразие и микробиологическая активность ЧАС

Благодаря простоте синтеза, широкому структурному разнообразию и высокой биологической активности, ЧАС занимают большую нишу в классе катионных биоцидов. За последние 85 лет, с момента открытия катионных биоцидов как класса, количество публикаций по этой тематике значительно выросло и продолжает расти (рис. 7). Так, по данным SciFinder в 2020 году было опубликовано более 700 работ, посвященных изучению свойств ЧАС.

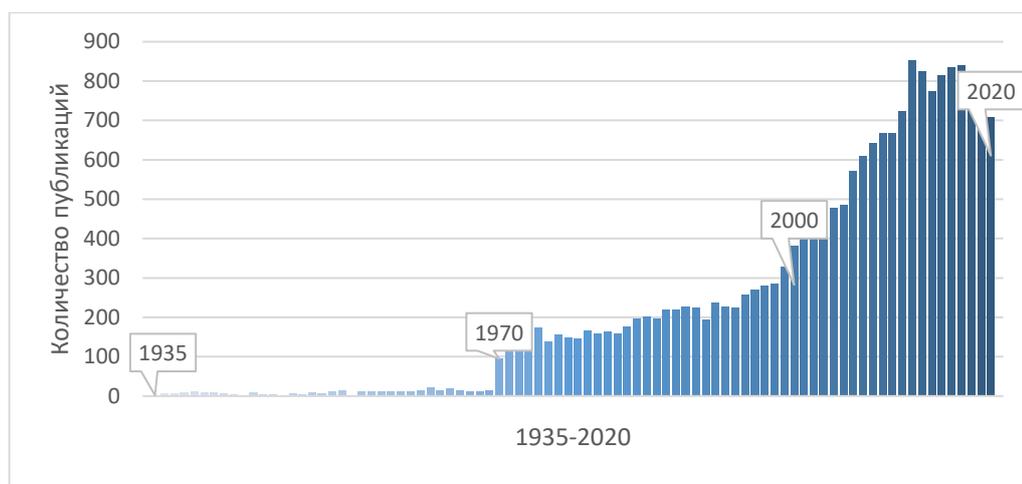


Рисунок 7. Количество публикаций по ЧАС с 1935 по 2020 гг (поиск по SciFinder, январь 2021).

Научным сообществом предлагаются самые различные пути синтеза и использования ЧАС, проводится анализ структурных фрагментов, формулируются критерии зависимости активности от структуры веществ [34, 35]. Данный подход известен еще с середины XIX века [36]. Впоследствии появился математический метод количественного изучения активности, называемый QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), о котором подробнее можно ознакомиться в книге K. Roy et al. [37].

Исходя из общей структуры (Рис. 1), в ЧАС можно менять несколько фрагментов, чтобы определить их влияние на активность:

1. Голова. Можно изменить количество заряженных атомов азота (моно-, бис-, мульти-ЧАС) и структуру головы (не гетероциклическая, гетероциклическая, ароматическая и т. д.);
2. Спейсер. Изменение структуры спейсера (алифатическая, ароматическая, насыщенная, ненасыщенная, смешанная и т.д.);
3. Хвост. Изменение структуры (насыщенная, ненасыщенная, разветвленная, неразветвленная) и длины алкильной цепи.
4. Заместители. Могут быть введены в любой вышеупомянутый фрагмент молекулы ЧАС.

Благодаря широкому структурному разнообразию, выделить общий подход к синтезу ЧАС представляется сложной задачей. Единственной закономерностью для получения всех типов ЧАС является реакция кватернизации атома азота, также известная как реакция алкилирования или реакция Меншуткина [38-40] (схема 1).

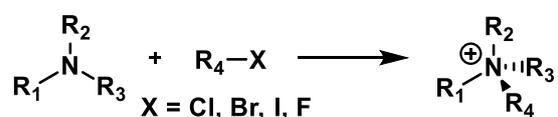


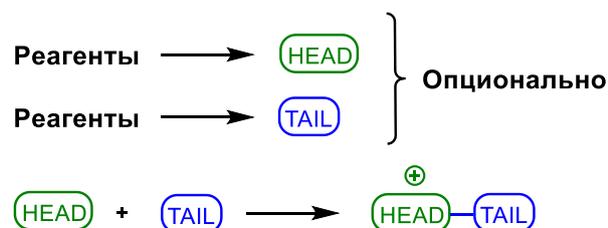
Схема 1. Реакция Меншуткина

Кватернизация является реакцией нуклеофильного замещения и проводится в полярных растворителях (ацетонитрил, диметилформамид (ДМФА), спирты и т. д.) при нагревании. В качестве алкилирующей компоненты обычно выступают алкилгалогениды (преимущественно бромиды или хлориды), в таком случае реакция идет по механизму S_N2 . Однако, процесс кватернизации может проходить и с арилгалогенидами по механизму S_NAr . По такому же принципу проводится алкилирование гетероциклов. Например, коммерчески доступное моно-ЧАС цетилпиридиния хлорид **5** получается из пиридина и 1-хлоргексадекана [41], а бис-ЧАС октенидина дигидрохлорид **6** из пара-октиламинопиридина и 1,10-дихлордекана [22].

Далее в настоящем обзоре будут рассмотрены некоторые примеры синтетических биоцидных ЧАС, полученных различными научными группами за последние годы. Также будет рассмотрено влияние фрагментов биоцида на биологическую активность. Материал изложен последовательно в зависимости от зарядности ЧАС (моно-ЧАС, бис-ЧАС, мульти-ЧАС, поли-ЧАС). Дополнительная информация по исследованиям микробиологической активности, поверхностно-активных свойств, использованию и подходам к синтезу ЧАС отображена в указанных обзорах [6, [42-52](#)].

1.3.1 Моно-ЧАС

Моно-ЧАС представляет собой структуру, содержащую в своем составе один заряженный атом азота (голова) с четырьмя заместителями или тремя заместителями и одной двойной связью. За редким исключением по крайней мере одним из заместителей является алкильная цепь (хвост). Данный подкласс катионных биоцидов стал известен раньше прочих ЧАС, благодаря простоте строения и синтеза. Таким образом, многие из ныне применяемых коммерческих антисептиков содержат в своем составе именно моно-ЧАС (БАХ, ЦПХ, МИР и т. д.). Исследование подходов к синтезу моно-ЧАС происходит и по сей день. В большинстве случаев синтетическая цепочка для получения моно-ЧАС состоит из одной-трех стадий (схема 2), включающих в себя реакцию Меншуткина, упомянутую выше (схема 1).



Примеры

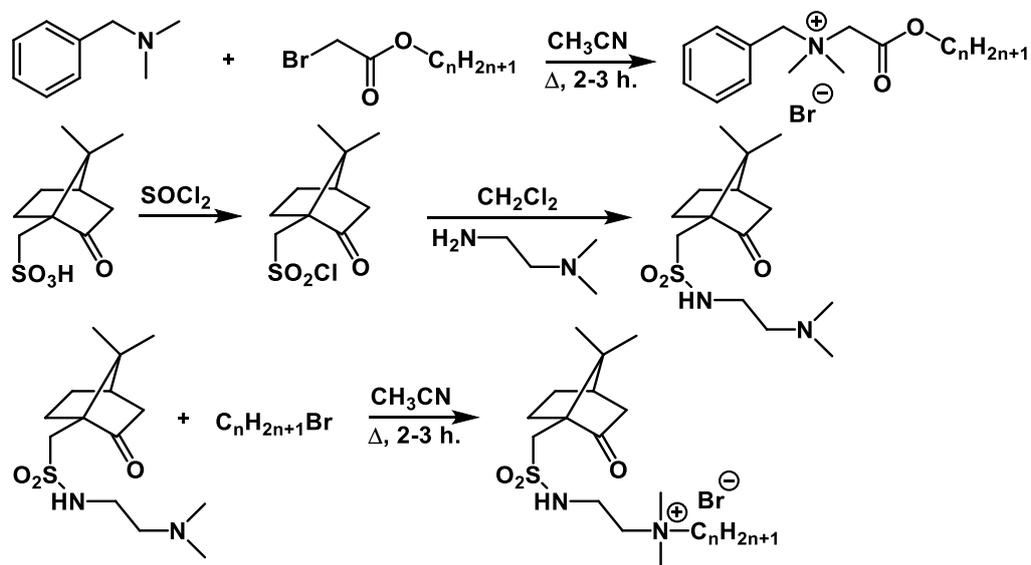


Схема 2. Общая схема получения моно-ЧАС.

В то время как «твердые лекарства» (hard drugs) определяются как биологически активные соединения, не подвергающиеся переработке *in vivo*, «мягкие лекарства» (soft drugs), после того как выполнили свою терапевтическую роль, распадаются на нетоксичные соединения в процессе метаболизма [44]. Такие ЧАС как БАХ и ЦПХ относят к «твердым» антибактериальным агентам. В связи с этим Thorsteinsson с коллегами разработали более «мягкие» аналоги существующих ЧАС-биоцидов [53] (рис. 8).

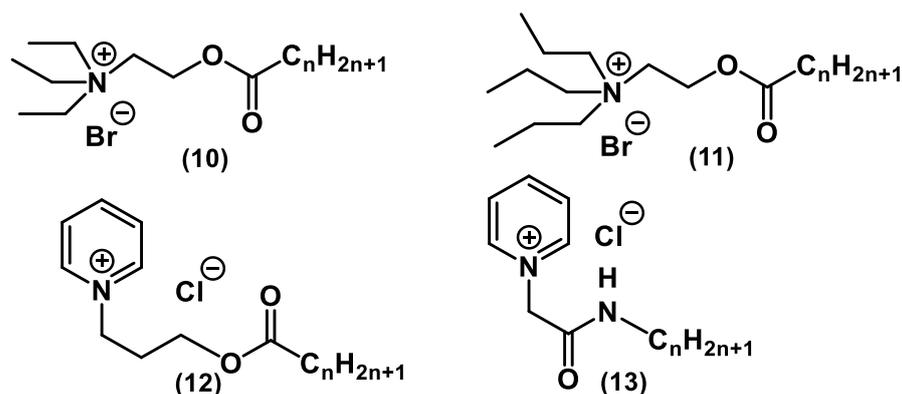


Рисунок 8. «Мягкие» моно-ЧАС

За счет введения амидных и эфирных групп, синтезированные молекулы ЧАС **10-13** подвергаются деактивации и распадаются на амиды, жирные кислоты и спирты. Соединения без алкильных цепей или с короткими цепями (C_2 , C_3) оказались неактивными. Вещества с алкильными хвостами C_{12} – C_{18} проявили сравнимую с известными аналогами антибактериальную активность на *E. coli*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Также некоторые соединения из серии **11** обладали способностью дезактивировать вирус простого герпеса (HSV-1).

В серии публикаций Miklas с коллективом осуществили синтез и изучили биологические свойства ЧАС на основе камфорсульфонокислоты **14-16** (КСК) [54, 55] (рис. 9).

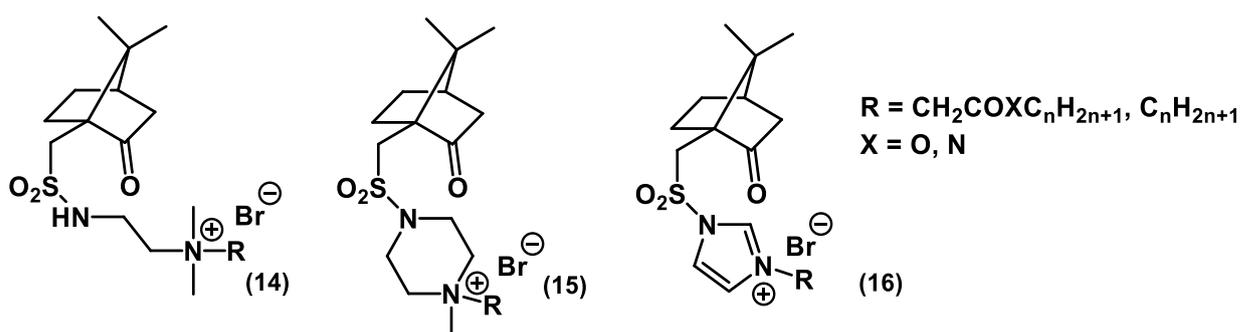


Рисунок 9. Моно-ЧАС на основе КСК.

При изменении ядра ЧАС от аммониевой к более ненасыщенной гетероциклической структуре (имидазолу), микробиологическая активность соединений постепенно уменьшалась. Соли с алкильными хвостами проявили

лучшую активность, чем их эфирные и амидные аналоги. Оптимальная длина цепи составила C₁₂-C₁₄.

В недавней работе Ali с коллегами разработали новые ЧАС на основе пиридина из оснований Шиффа никотиновых гидразидов [56] (рис. 10).

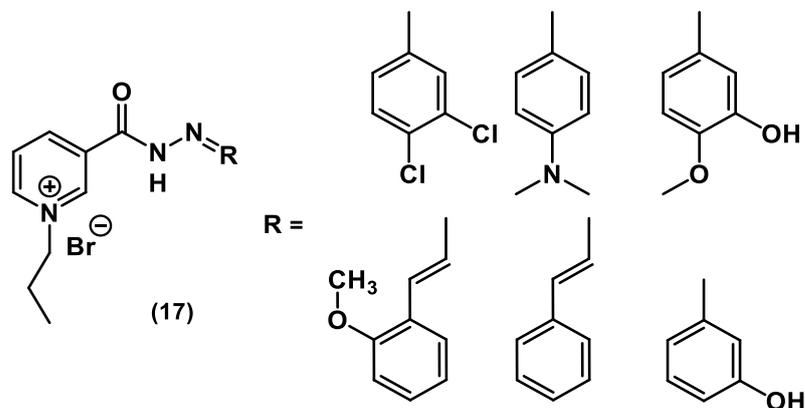


Рисунок 10. Моно-ЧАС с гидразидными мостиками.

Данные соединения хорошо растворяются в воде благодаря гидразидной группе. Несмотря на более короткие алкильные цепи (по сравнению с широко известными ЧАС), серии веществ **17** проявили высокую активность против колоний и биопленок *E. coli* и *S. aureus*. Это исследование показало, что наличие донорных групп в фенильном кольце заместителя R увеличивает бактерицидную активность.

В работах профессора Liu изучено влияние объединения двух биоцидных фрагментов (N-хлораминов и алкильных ЧАС) в одной молекуле **18-19** на бактерицидные свойства [57-59] (рис 11).

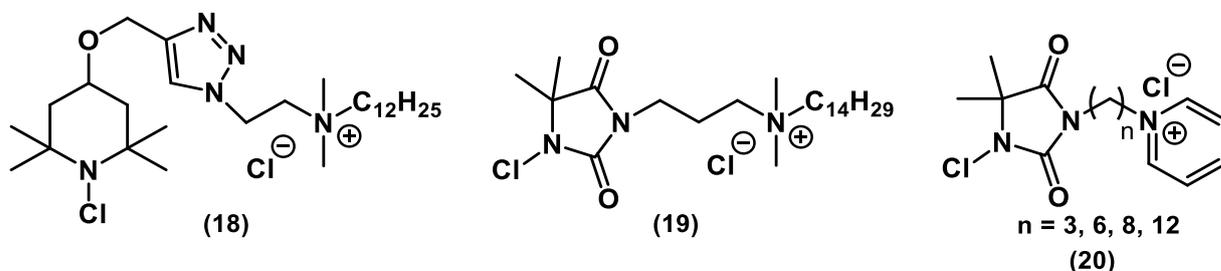


Рисунок 11. Моно-ЧАС с N-хлорамином.

Хлорамины действуют на бактериальную клетку посредством окислительного переноса хлора на биологический рецептор, что ведет к лизису. Присоединение молекулы ЧАС с положительным зарядом позволило зафиксировать N-хлорамин на поверхности бактерии, что усилило эффект [57]. Введение в соединение длинной алкильной цепи ведет к разрыву бактериальной мембраны и проникновению биоцида внутрь патогена, что увеличивает бактерицидное действие еще сильнее [58, 59]. В тоже время Li с коллегами совместили пиридиновые ЧАС с N-хлорамином **20** (рис. 11). Антибактериальные исследования показали схожие результаты с работами Liu [60].

В работах Wang и Hou отображен похожий подход к изменению структуры ЧАС путем добавления биологически активных фрагментов к молекуле [61, 62] (рис. 12).

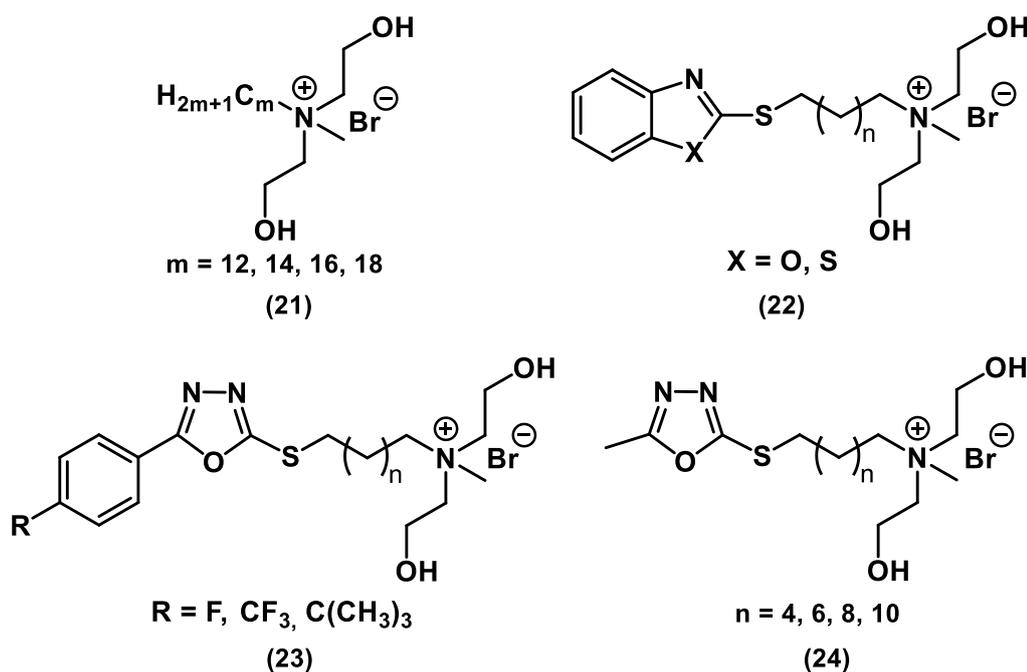


Рисунок 12. Моно-ЧАС с гидроксильными группами.

Изначально, руководствуясь гипотезой, что гидроксильные группы будут стимулировать проникновение через мембрану и уничтожение клетки, была синтезирована серия гидрокси-ЧАС **21** с различной длиной алкильных цепей. Все полученные соединения проявили немногим меньшую

антибактериальную активность, чем ХГ, а также противогрибковую активность с оптимальной длиной хвоста C₁₂. Стоит отметить, что токсичность соединений коррелировалась с их активностью [61]. Затем был введен фрагмент производных бензотиазола **22**, бензооксазола **22** и оксадиазола **23-24**, в молекулу ЧАС, что привело к усилению бактерицидной и фунгицидной активности и снижению токсичности на эпителиальных клетках и эритроцитах [62].

Богданов и сотрудники в своих трудах изучали микробиологические свойства ЧАС на основе изатина [63] (рис. 13).

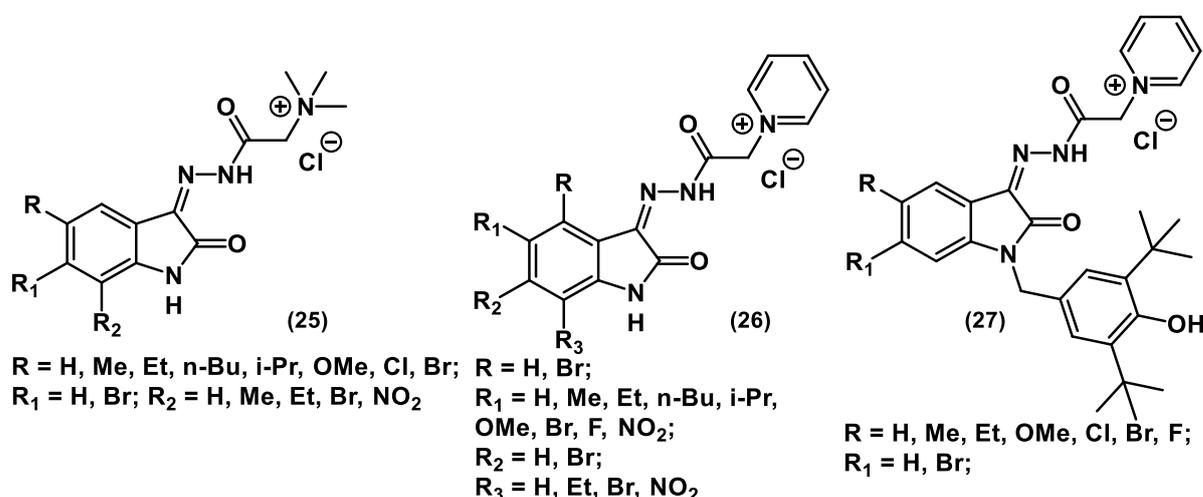


Рисунок 13. Моно-ЧАС на основе изатина.

Как можно видеть из рисунка 13, структура аммониевых **25** и пиридиновых **26-27** солей не несет в себе длинных алкильных заместителей. Благодаря этому цитотоксичность соединений значительно меньше, чем у длинноцепочечных ЧАС. Однако, антибактериальная активность заметно падает в отсутствие хвостов у четвертичного азота. Таким образом ни одно соединение из этой серии не проявило биоцидное действие в отношении грамотрицательных бактерий *E. coli* и *P. aeruginosa*. С другой стороны, данные соли ингибируют рост грамположительных бактерий (*S. aureus* и *B. cereus*) и грибов (*C. albicans*) на концентрациях сравнимых с современными антибиотиками (хлорамфениколом и норфлоксационом). В целом, ЧАС с

пиридиновые ядра и донорными заместителями в ароматической части изатина **27** оказались более активными по сравнению с остальными.

Rusew с коллегами представили работу, в которой длинные липофильные хвосты в ЧАС заменены на более компактные арилсодержащие заместители [64] (рис. 14).

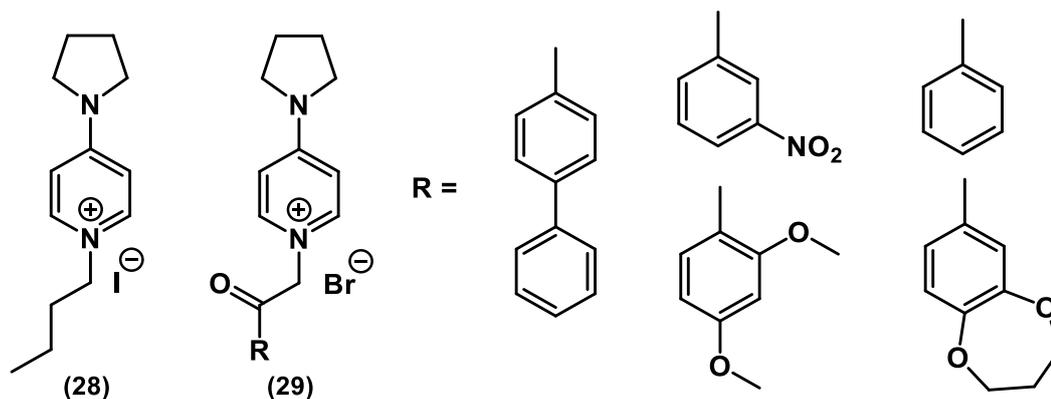


Рисунок 14. Моно-ЧАС с арильными заместителями.

Результаты широкого антибактериального скрининга оказались не типичны для катионных биоцидов. Было обнаружено, что соединения с бифенильным и 1,3-диметоксифенильным **29** заместителем избирательно ингибируют рост *E. coli* (грам-) и *S. aureus* (грам+) и не активны против остальных грамположительных и грамотрицательных бактерий. В количественном отношении зоны ингибирования соединений были сравнимы с действием препарата канамицина.

Куса и Soukup в своей работе изучали биологическую активность пиколиновых ЧАС **30** [65] (рис. 15).

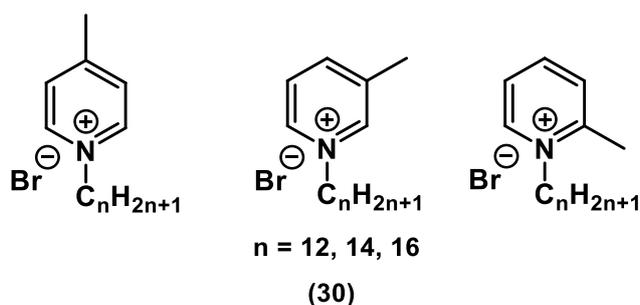


Рисунок 15. Пиколиновые моно-ЧАС.

Было установлено, что положение замещения незначительно влияет на биоцидное действие. Возможно, размер метильного заместителя слишком мал и не вызывает изменение биологической активности соли. В целом, пиколиниевые моно-ЧАС проявили сравнительное или даже превосходящее бактериостатическое действие, чем БАХ, на широкий спектр патогенов с оптимальной длиной хвоста C_{14} - C_{16} , и большей активностью на грамположительные бактерии, чем на грамотрицательные, как и в большинстве случаев с использованием ЧАС.

Штирлин с коллегами создали библиотеку ЧАС на основе пиридоксина, включающую в себя в том числе и бис-производные, о которых будет сказано в соответствующем разделе обзора [66-71].

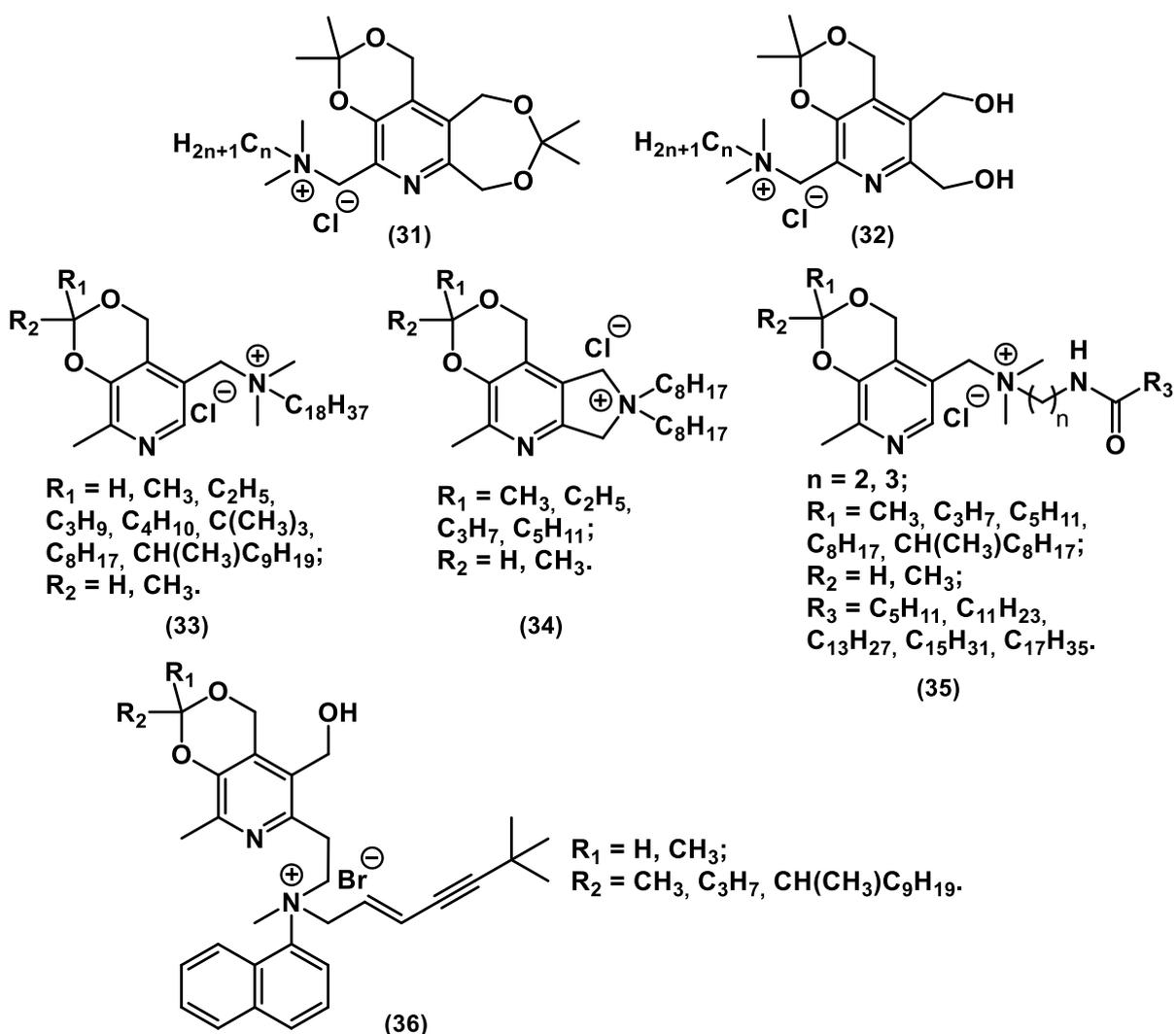


Рисунок 16. Моно-ЧАС на основе пиридоксина.

Функциональные производные пиридоксина **31-36** (рис. 16) проявляют широкий спектр антибактериальной и противогрибковой активности. Установлено, что они имеют большую биоцидную активность против грамположительных бактерий, чем грамотрицательных. Стоит отметить, что комбинация противогрибкового препарата тербинафина и ЧАС на основе пиридоксина **36** была эффективна против смешанных колоний патогенных бактерий и грибов. Это является очередным примером эффективности подхода комбинирования двух разных биоцидных фрагментов в одной молекуле.

Значительный вклад в развитие ЧАС как класса катионных биоцидов внес коллектив лабораторий Wuest и Minbiole [72-77] (рис. 17).

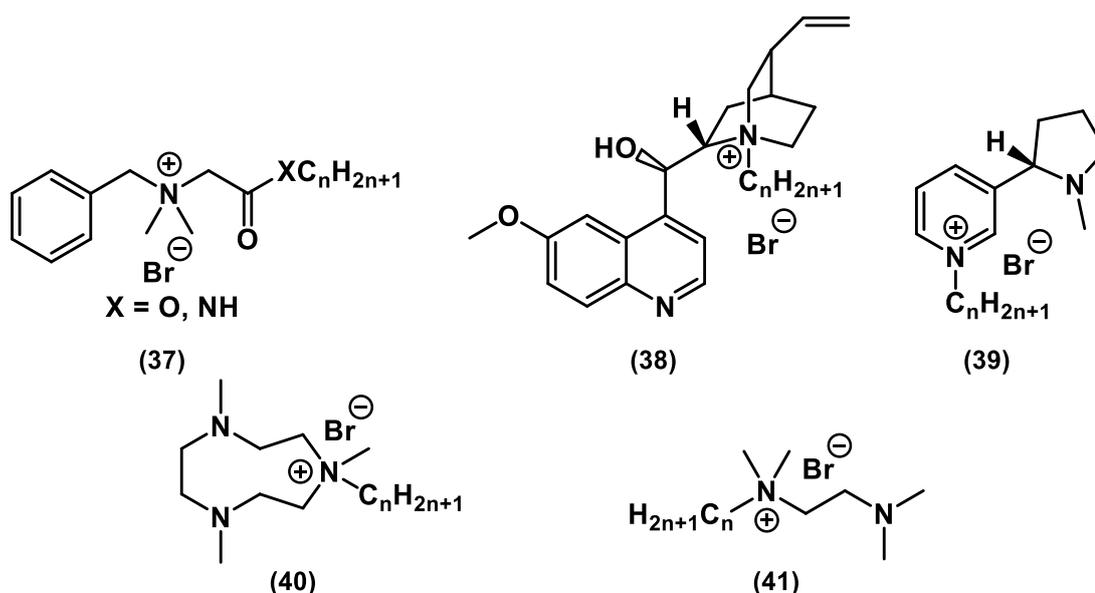


Рисунок 17. Моно-ЧАС из работ Wuest и Minbiole.

Установлено, что близкие структурные аналоги БАХ **37**, содержащие амидные и сложно-эфирные группы, проявляют сравнимую с ним активность и меньшую токсичность [77]. ЧАС производные природных соединений (хинина **38** и никотина **39**) были получены и оказали широкий спектр антибактериального действия, что дает основания для поиска других платформ природного происхождения с целью расширения библиотеки биологически активных ЧАС [75].

Сравнительная характеристика микробиологической активности моно-ЧАС указана в таблице 1.

Таблица 1. Микробиологическая активность моно-ЧАС

| Серия/ соединение | Микробиологическая активность | Метод анализа | Дополнения | Источник |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------|
| 10 | 2 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 64 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Microtiter dilution | Биоразлагаемы | [53] |
| 11 | 2 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 125 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Microtiter dilution | Биоразлагаемы, активны против вируса простого герпеса | [53] |
| 12 | 0.25 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 32 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Microtiter dilution | Биоразлагаемы | [53] |
| 13 | 0.25 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 125 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Microtiter dilution | | [53] |
| 14 | 1.05 μ М/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 2.2 μ М/л (МИК, <i>E. coli</i>) 1.05 μ М/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | Оптически активные соединения | [55] |
| 15 | 5.2 μ М/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 41.2 μ М/л (МИК, <i>E. coli</i>) 2.45 μ М/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | | [55] |
| 16 | 5.4 μ М/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 144.1 μ М/л (МИК, <i>E. coli</i>) 5.4 μ М/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | | [54] |
| 17 | 70% (процент ингибирования, 100 мг/л, <i>S. aureus</i>) 72% (процент ингибирования, 100 мг/л, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | Активны против бактериальных био пленок | [56] |

| | | | | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|------|
| | | | | |
| 18 | 3 мин (Тк, 141 μМ, methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)) 3 мин (Тк, 141 μМ, <i>E. coli</i>) <1 мин (Тк, 141 μМ, multidrug-resistant (MDR) <i>P. aeruginosa</i>) | | Проявляют активность в присутствии биологических жидкостей | [59] |
| 19 | 3 мин (Тк, 141 μМ, MRSA) 3 мин (Тк, 141 μМ, <i>E. coli</i>) 5 мин (Тк, 141 μМ, MDR <i>P. aeruginosa</i>) | | | [59] |
| 20 | 99% (reduction, contact time – 5 min, 20 ppm, <i>S. aureus</i>) 100% (reduction, contact time – 5 min, 20 ppm, <i>E. coli</i>) | AATCC test | | [60] |
| 21 | 34.2 мм (Зона ингибирования, 2500 ppm, <i>S. aureus</i>) 36.3 мм (Зона ингибирования, 2500 ppm, <i>E. coli</i>) | A broth tube dilution | | [62] |
| 22 | 12.5 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 25 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 12.5 мг/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | A broth tube dilution | | [61] |
| 23 | 6.25 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 12.5 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 6.25 мг/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | A broth tube dilution | | [62] |
| 24 | 12.5 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 25 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 12.5 мг/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | A broth tube dilution | | [62] |
| 25 | 42 μМ (МИК, <i>S. aureus</i>) 167 μМ (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | | |

| | | | | |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------|
| 27 | 6.3 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 59 μM (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | | [63] |
| 29 | 14.3 мм (Зона ингибирования, <i>S. aureus</i>) 18.0 мм (Зона ингибирования, <i>E. coli</i>) | Disk diffusion | | [64] |
| 30 | 0.49 $\mu\text{M}/\text{л}$ (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.74 $\mu\text{M}/\text{л}$ (МИК, <i>MRSA</i>) 5.86 $\mu\text{M}/\text{л}$ (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | Активны против вируса ветряной оспы | [65] |
| 32 | 2 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) >64 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [67] |
| 33 | 2 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) >64 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [67] |
| 34 | 0.5 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 2 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [67] |
| 35 | 0.5 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 8 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | Не генотоксичны и не мутагенны | [71] |
| 36 | 4 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 16 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 0.38 мг/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | Активны против бактериальных, грибковых и смешанных биопленок | [70] |
| 37 | 1 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 8 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [77] |
| 38 | 0.5 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 2 μM (МИК, <i>MRSA</i>) 8 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | Природные производные | [75] |
| 39 | 1 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 4 μM (МИК, <i>MRSA</i>) 4 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | Природные производные | [75] |
| 40 | 0.25 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 8 μM (МИК, <i>MRSA</i>) | Broth microdilution | | [73] |

| | | | | |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|--|------|
| | 4 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) | | | |
| 41 | 1 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 16 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [76] |

Прим.: в таблице отображены соединения-лидеры из серий

1.3.2 Бис-ЧАС

Бис-ЧАС – подкласс синтетических амфифилов, содержащих в своем составе два катионных азота, спейсер, соединяющий их, и два липофильных алкильных заместителя [78]. Это определение отображает общие параметры для типичных бис-ЧАС, которые могут варьироваться самым разным образом. Активное развитие бис-ЧАС началось гораздо позже моно-ЧАС, в 1980-х годах с открытием ОКТ (см. коммерческие ЧАС). К настоящему времени существует множество публикаций о синтезе и биоцидных свойствах бис-ЧАС.

Бис-ЧАС по своей структуре можно разделить на симметричные («ПАВ-близнецы») и несимметричные. Симметричные обладают двумя идентичными частями с заряженными атомами азота. Широко известным примером симметричных бис-ЧАС является ОКТ (рис. 6). Несимметричные бис-ЧАС, соответственно, могут обладать разными по строению катионными головами, хвостами, и/или спейсером, соединяющим их неравноценно. В настоящее время на рынке биоцидов нет представителей подобных ЧАС, но существует множество публикаций на эту тему.

Можно выделить несколько основных подходов к синтезу бис-ЧАС.

Метод 1 (схема 3): Алкилирование коммерчески доступной платформы, имеющей строение по принципу «голова-спейсер-голова». Самый простой метод, состоящий из одной (при одинаковых хвостах) или двух (при разных хвостах) стадий. Единственная проблема этого способа – поиск подходящей платформы, способной к кватернизации.

Метод 1



Пример

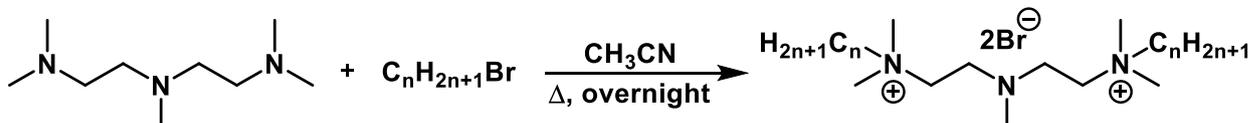


Схема 3. Общая схема получения бис-ЧАС по методу 1.

Метод 2 (схема 4): Сборка платформы «голова-спейсер-голова» с последующим алкилированием. Может состоять из двух и более стадий в зависимости от сложности структуры. Метод отличается от первого гораздо большей вариативностью с возможностью полноценного анализа зависимости активности от структуры. Однако, реализация синтетической схемы является более сложной и затратной.

Метод 2



Пример

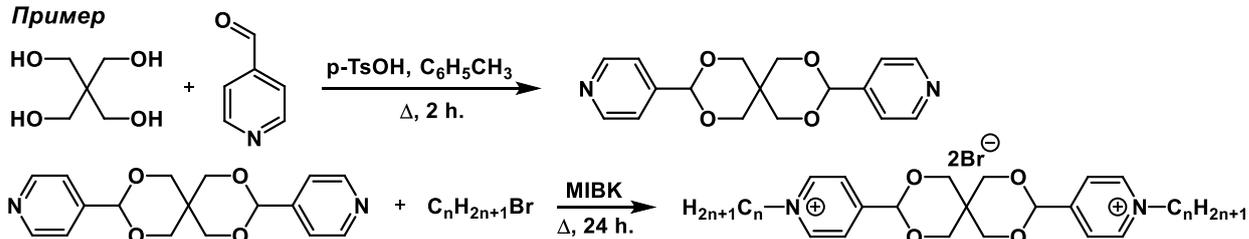
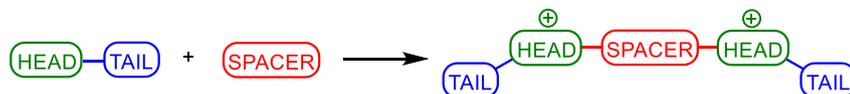
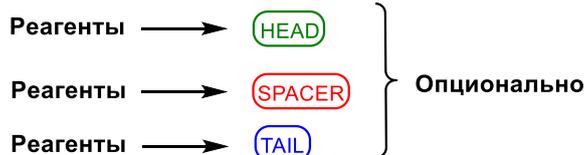


Схема 4. Общая схема получения бис-ЧАС по методу 2.

Метод 3 (схема 5): Сборка платформы «голова-хвост» с дальнейшим соединением их между собой с помощью спейсера. Применяется в основном для получения симметричных бис-ЧАС.

Метод 3



Пример

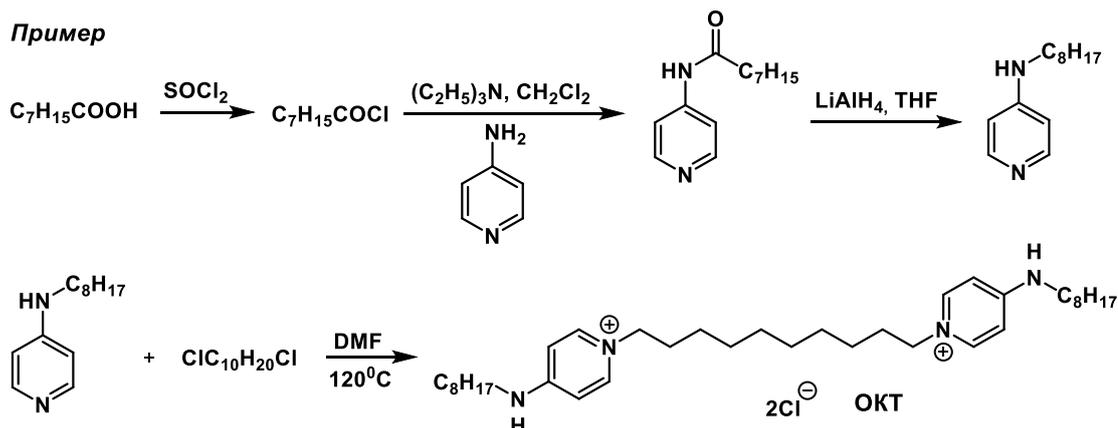


Схема 5. Общая схема получения бис-ЧАС по методу 3.

Таким образом, было синтезировано значительное количество алкильных бис-ЧАС с целью проверить влияние общего заряда молекулы на активность (рис. 18).

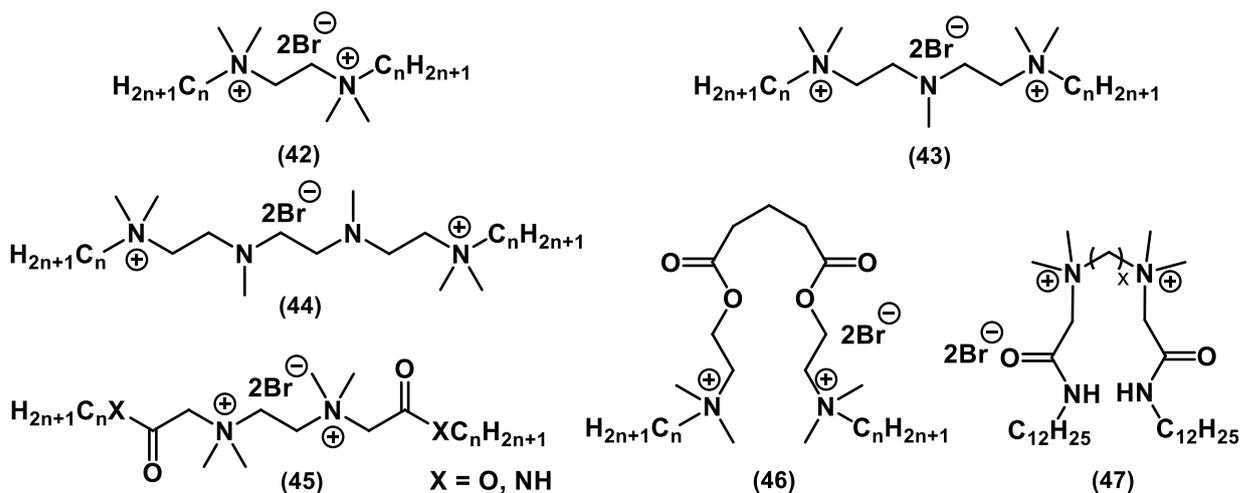


Рисунок 18. Алкильные бис-ЧАС.

Бис-ЧАС с эфирным спейсером **46** более активны, чем моно-аналоги, как на грамположительных, так и на грамотрицательных бактериях и грибах [79]. Стоит отметить, что активность на *E. coli* была нелинейной и резко падала при переходе от C₁₂ к C₁₄ алкилу. Такая зависимость, известная для биоцидного действия амфифилов на грамотрицательные бактерии, называется «cut-of» эффект и была описана Devinsky, как последствия проникновения через мембрану [80]. Добавление второго заряженного атома азота увеличило активность в 3 раза на *S. aureus*, и в 4 раза на *E. coli* в работе Ноуе **47**. Активность также коррелировалась с расстоянием между головами, при оптимальной длине спейсера C₆ [81]. Wuest и Minbiole с коллегами изучали биоцидное действие ЧАС на основе полиаминов **43-44** [72, 82]. Производные тетраметилэтилендиамина **42** показали себя крайне перспективным классом биоцидов с легким синтезом, дешевыми исходными веществами и высокой активностью [76]. Во всех упомянутых работах биологическое действие на патогенные бактерии увеличивалось в 3-4 раза, в особенности для грамотрицательных штаммов, по сравнению с моно-ЧАС.

Изменение спейсера в структуре бис-ЧАС – один из ключевых факторов при дизайне целевых молекул. Так, вышеупомянутые алкильные бис-ЧАС, могут содержать ароматические спейсеры (рис. 19).

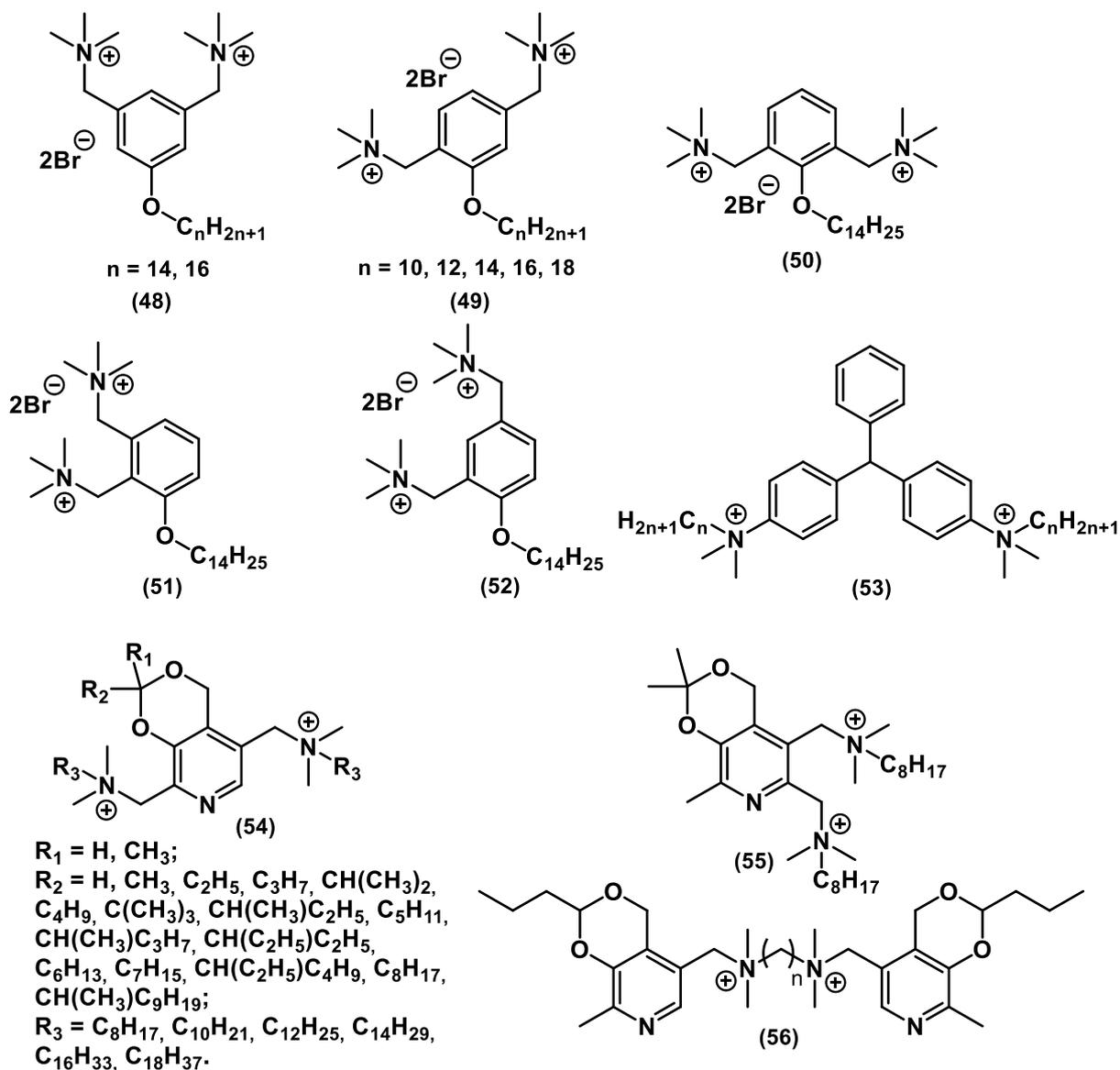


Рисунок 19. Алкильные бис-ЧАС с ароматическими спейсерами.

Исследование LaDow показало, что бис-ЧАС **48-52** ингибируют рост грамположительных бактерий примерно при таких же концентрациях, как и моно-аналоги. Однако, бис-ЧАС оказывали в разы более сильный эффект на грамотрицательные бактерии, что подтверждается и другими исследованиями [83]. В продолжение работы по исследованию ЧАС производных пиридоксина Штирлин с коллегами отметили четкую зависимость активности соединений **54** от липофильности. Таким образом, значение коэффициента липофильности ($\log P$) у самых активных соединений (C_{10} , C_{12}) лежало в промежутке от 1 до 3, и активность резко уменьшалась при значениях коэффициента больше 6 и меньше 0 [84]. В работе Forman изучались ЧАС производные малахитового

зеленого **53**, сравнивая его моно- и бис-производные. Аналоги с двумя длинными алкильными цепями в целом сравнимы с моно-ЧАС, но более действенны на резистентные бактерии [85].

Как и моно-ЧАС, бис-ЧАС могут иметь в своем составе в качестве головы насыщенную гетероциклическую структуру (рис. 20).

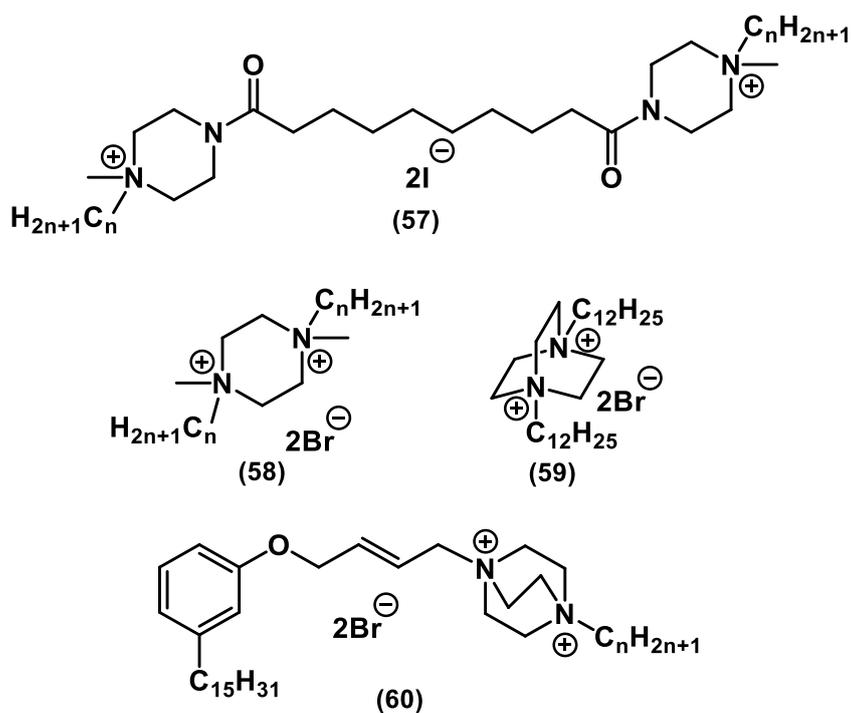


Рисунок 20. Бис-ЧАС с насыщенными гетероциклами.

Kougaï в своем исследовании бис-ЧАС производных пиперазина **57** обнаружил, что соединения с разной структурой спейсера, но одинаковой липофильностью, проявляют разную активность. Этот факт говорит о том, что утверждение о зависимости биоцидного действия от липофильности справедливо в сериях ЧАС, различающихся только длиной хвоста [86]. Kontos с коллегами проверяли зависимость активности **58-59** от жесткости структуры. Изначальное предположение, что более подвижная структура обеспечит более легкое прохождение через бактериальную мембрану и ускорит лизис клетки, оказалось ошибочным. Так, производные амина более жесткой структуры **59** diazobicyclooctана (DABCO) были самыми активными в серии [87]. Серия гетероциклических ЧАС на основе карданола **60** была разработана

коллективом Ма [88]. Соединения проявили среднюю антибактериальную активность.

Существует несколько примеров смешанных бис-ЧАС, несущих в себе сразу 2 разных гетероцикла или гетероциклическую и алкильную часть (рис. 21).

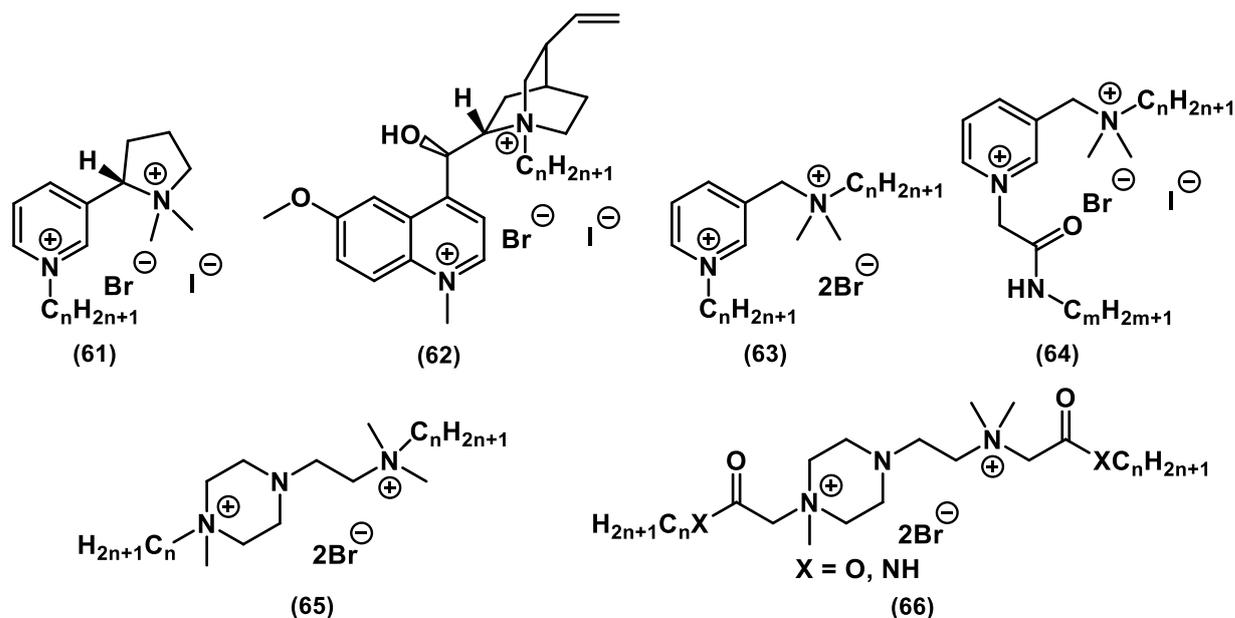


Рисунок 21. Смешанные бис-ЧАС.

В продолжении работы по получению ЧАС производных хинина и никотина, упомянутой выше, обычная «активация» второго азотного заряженного центра не привела к существенному увеличению биоцидных свойств **61-62**. Предположительно, общий заряд молекулы не влияет на активность также сильно, как добавление второй алкильной цепи [75]. Гибридные бис-ЧАС **63-64**, объединяющие в себе ЦПХ **5** и БАХ **1**, в работе Schallenhammer et al проявили большую активность на грамотрицательные бактерии, чем каждый из коммерческих «препаратов-исходников» в отдельности. В то время как гибридные-монопроизводные такого результата не показали [89]. Бис-ЧАС производные пиперазина **65** и их «мягкие» аналоги **66** показали похожие зависимости с предыдущими бис-ЧАС [73, 90].

Также ряд интересных работ демонстрируют разработку ЧАС с гетероциклами, содержащие более одного гетероатома (рис. 22).

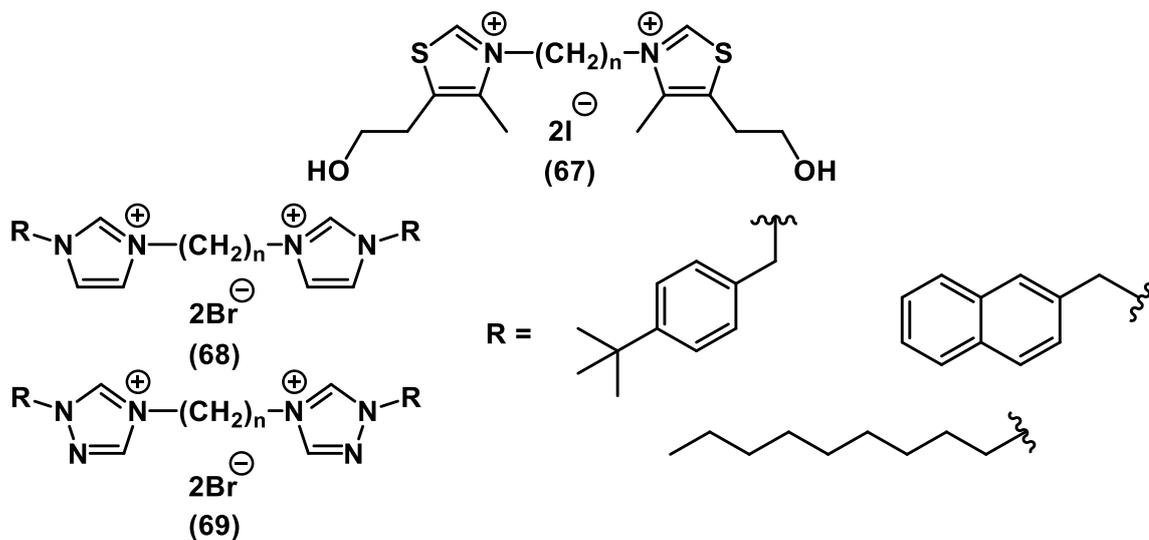


Рисунок 22. Бис-ЧАС с ненасыщенными гетероциклами.

В коллективе Thomas синтезировали ЧАС на основе бис-тиазола **67**, бис-имидазола **68** и бис-триазола **69**. В то время как тиазольные производные с алкильным спейсером и без липофильных хвостов **67** не проявили высокой активности, бис-ЧАС с азотными гетероциклами **68-69** показали значения МИК меньше, чем у ХГ [91].

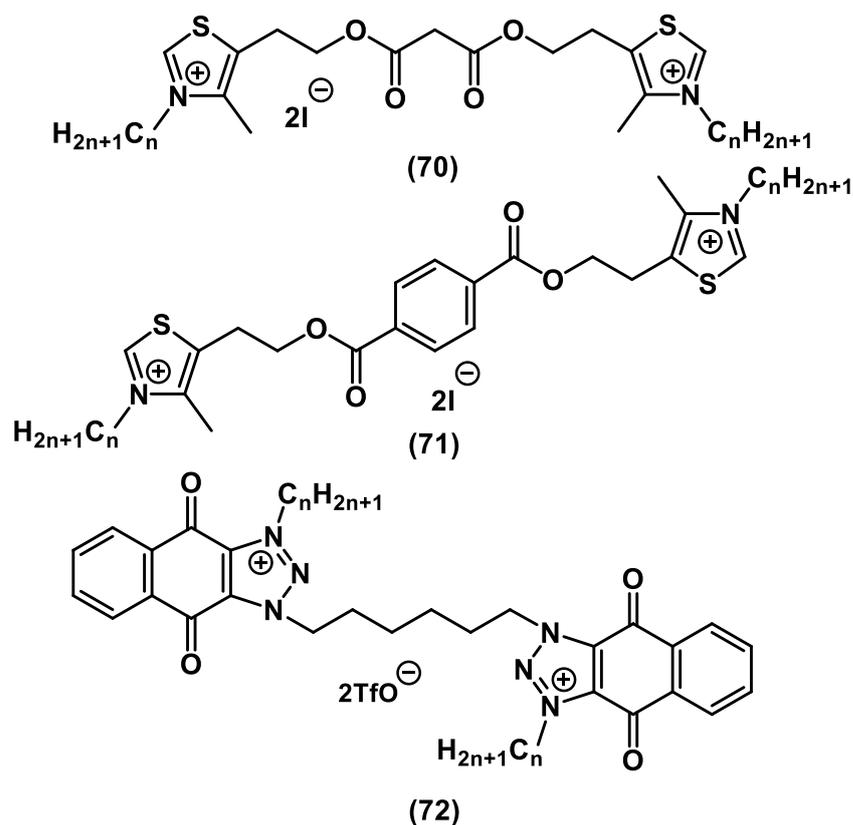


Рисунок 23. Бис-ЧАС с ненасыщенными гетероциклами.

Напротив, тиазольные бис-ЧАС с алкильными хвостами **70-71** в работе Shirai et al проявляли широкий спектр антибактериального и противогрибкового действия [92]. Это в очередной раз доказывает, что наличие хвостов в структуре ЧАС является сильным индуктором биологического действия на патогены. Shrestha et al изучали антибактериальную и противогрибковую активность бис-триазольных ЧАС на основе бензохинона **72** [93] (рис. 23).

Вдохновленные успехом октенидина на рынке катионных биоцидов, ученые начали активно развивать класс БПС с различными типами спейсеров. БПС делятся на три типа по взаимному расположению соединений хвостов и спейсера с головами (рис. 24).

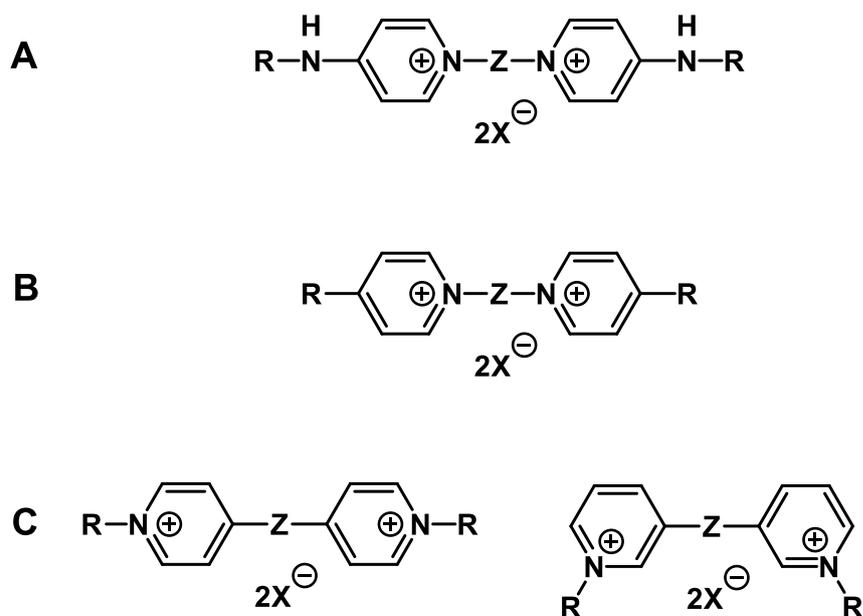


Рисунок 24. Основные типы БПС

- Тип **A**. Голова – 4-аминопиридин, линейный спейсер присоединен к атомам азота ароматического кольца, линейные хвосты присоединены к аминогруппам головы [22].
- Тип **B**. Голова – пиридиновый цикл, линейный спейсер присоединен к атомам азота головы, линейные хвосты расположены в пара-положении относительно спейсера [94].
- Тип **C**. Голова – пиридиновый цикл, линейный спейсер присоединен в мета- или пара-положения относительно атома азота, линейные хвосты присоединены к атомам азота пиридинового цикла [95].

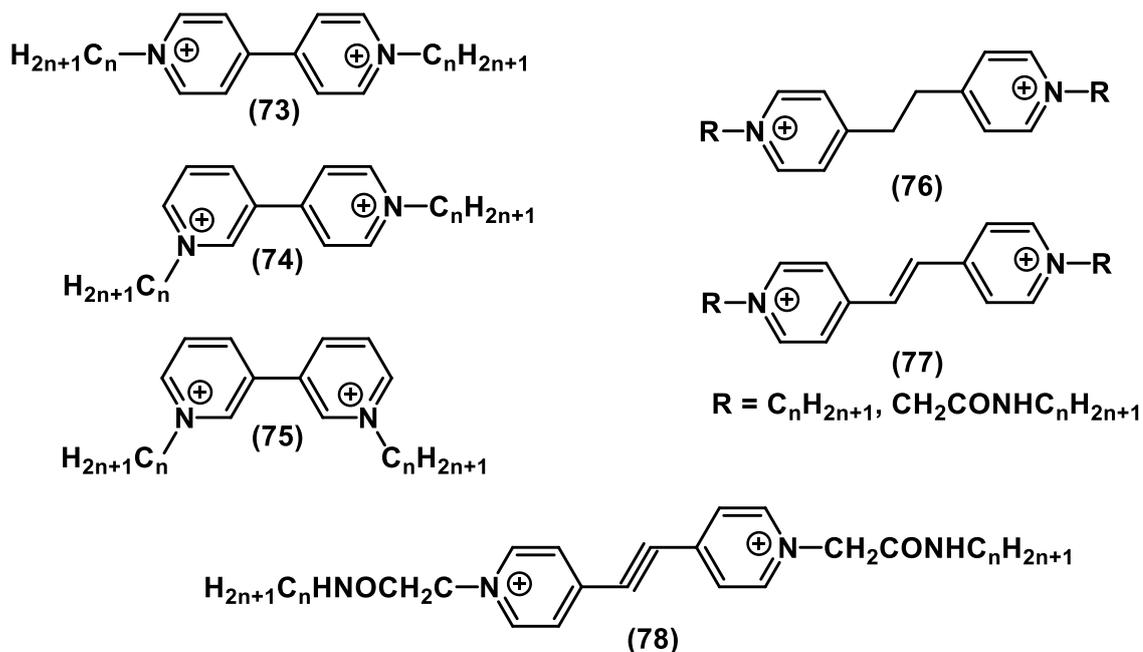


Рисунок 25. Бис-ЧАС на основе пиридина без спейсера и с алкильными спейсерами.

В работе Minbiole исследовались биспиридиновые ЧАС производные паракватов **73-75**, бис-ЧАС без спейсера между пиридиновыми головками (рис. 25). Активность *мета*-**75** и *парамета*-аналогов **74**, была более выражена. Цикловольтамперометрический анализ показал предрасположенность паракватов **73** к обратимым окислительно-восстановительным процессам и образованию «супероксида», что предположительно увеличивает токсичность, тогда как у метакватов **75** и параметакватов **74** такая возможность не проявляется, и они могут быть менее токсичны для организма. Плюс ко всему, учитывая большую активность парамета-производных **74**, это говорит о несвязности увеличения биоцидного действия ЧАС с их окислительно-восстановительной способностью [96, 97]. Исследование зависимости активности от жесткости структуры для биспиридиновых-ЧАС с алкильными спейсерами разной насыщенности **76-78**, показало неоднозначные результаты. В то время как для ЧАС с алкильными цепями в качестве хвостов данная зависимость не наблюдалась, и показатели МИК оставались примерно на одном уровне, у бис-ЧАС с амидными мостиками в хвостах была четкая обратная зависимость с резким падением активности при

увеличении жесткости структуры. Авторы показали, что в таких жестких структурах бис-ЧАС активность падает при удалении заряженных голов друг от друга [98] (рис. 25).

Существует большое разнообразие структур БПС со смешанными спейсерами, включающие в свой состав ароматические и алкильные фрагменты, а также гетероатомы (рис. 26).

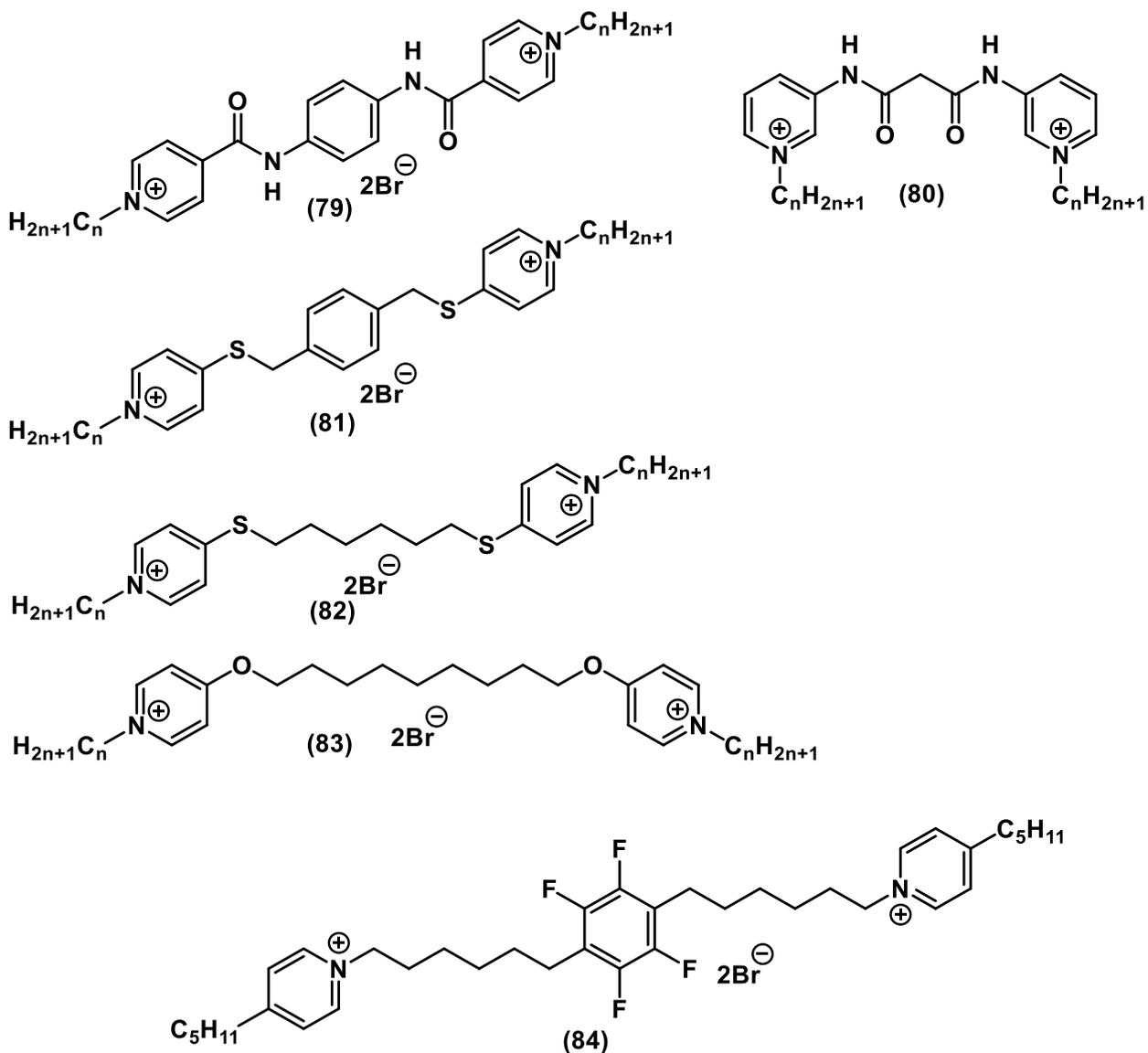


Рисунок 26. Бис-ЧАС на основе пиридина со смешанными спейсерами.

Одни из первых работ по БПС были выполнены Kourai et al **79, 81-83** [95, 99-103]. Obando с коллегами предложили подход к синтезу биологически

активных бис-ЧАС со смешанными алкил-ароматическими спейсерами **84** [104]. В недавней работе НАО et al провели полный физико-химический и биологический анализ бис-ЧАС с амидными мостиками **80** [105].

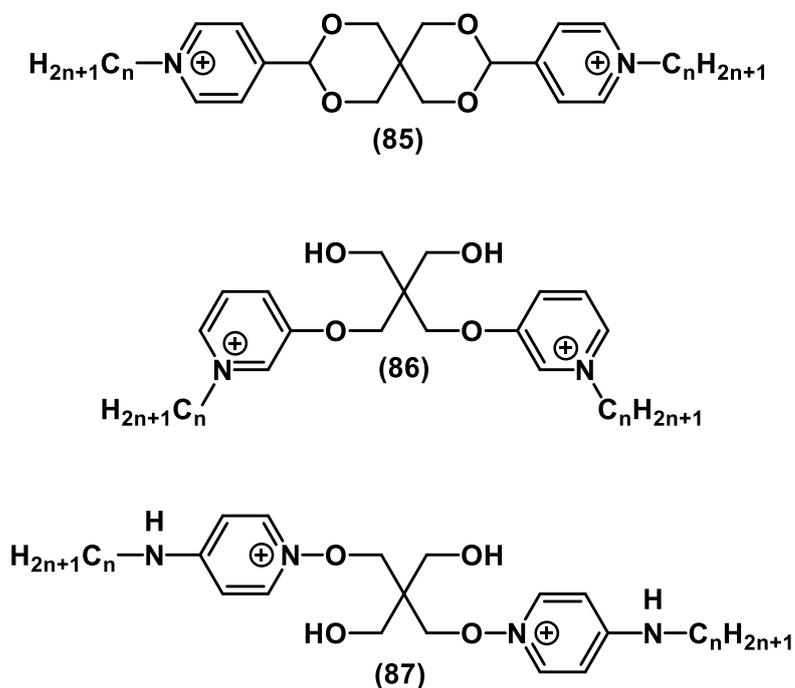


Рисунок 27. Бис-ЧАС на основе пиридина с пентаэритритным спейсером.

Разработанные Yamamoto с коллегами Бис-ЧАС на основе пентаэритрита **85-86** проявили широкий спектр антибактериальной и противогрибковой активности [106]. Соединения со свободными гидроксигруппами **86** показали в целом менее высокую активность по сравнению с конденсированными **85**. Соединения-лидеры в сериях проявляли сравнимую или превосходящую биосовместимость по сравнению с существующими антисептиками (БАХ, ЦПХ, ОКТ, ПГ). Также, в работе Верещагина отображен синтез и микробиологическая активность пентаэритритных бис-ЧАС аналогов ОКТ **87** [107]. Соли обладали активностью на *MRSA* и *E. Coli* (рис. 27).

Сравнительная характеристика микробиологической активности бис-ЧАС указана в таблице 2.

Таблица 2. Микробиологическая активность бис-ЧАС.

| Серия/ соединение | Микробиологическая активность | Метод анализа | Дополнения | Источник |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------|----------|
| 42 | 1 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 2 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [76] |
| 43 | 1 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 2 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 4 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [72] |
| 44 | 1 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 4 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [72] |
| 46 | 0.4 $\mu\text{M}/\text{л}$ (МИК, <i>S. aureus</i>) 3.1 $\mu\text{M}/\text{л}$ (МИК, <i>E. coli</i>) 0.8 $\mu\text{M}/\text{л}$ (МИК, <i>C. albicans</i>) | Suspension micromethod | | [79] |
| 47 | 10 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 13 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [81] |
| 48 | 4 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 31 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [83] |
| 49 | 16 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 63 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [83] |
| 50 | 16 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 125 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [83] |
| 51 | 6 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 63 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [83] |
| 52 | 6 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 31 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [83] |
| 53 | 0.5 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 μM (МИК, MRSA) 1 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [85] |

| | | | | |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|------|
| | 2 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | | | |
| 54 | 0.25 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 2 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 8 мг/л (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 2 мг/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | Эффективны in vivo | [84] |
| 55 | 4 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) | Broth microdilution | | [66] |
| 57 | 0.3 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.8 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 1.6 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 4 μ M (МИК, <i>A. niger</i>) | Broth microdilution | | [86] |
| 58 | 1 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 8 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 8 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [87] |
| 59 | 0.25 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 2 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 8 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [87] |
| 60 | 64 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 16 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | Поверхностно активны | [88] |
| 61 | 0.5 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 μ M (МИК, MRSA) 2 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 8 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | Природные производные | [75] |
| 62 | 0.5 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 4 μ M (МИК, MRSA) 4 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | Природные производные | [75] |

| | | | | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--|----------------------|
| | 32 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | | | |
| 63 | 2 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 4 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [89] |
| 64 | 2 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 2 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 4 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [89] |
| 65 | 2 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 2 μM (МИК, MRSA) | Broth microdilution | | [90] |
| 66 | 0.5 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.5 μM (МИК, MRSA) 1 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 2 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [73] |
| 67 | 16 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 16 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [91] |
| 68 | 0.25 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.5 мг/л (МИК, MRSA) 0.5 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 4 мг/л (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 16 мг/л (МИК, MDR <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [91] |
| 69 | 0.5 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.5 мг/л (МИК, MRSA) 0.5 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 2 мг/л (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 2 мг/л (МИК, MDR <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [91] |

| | | | | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--|----------------------|
| 70 | 0.23 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.78 μM (МИК, <i>MRSA</i>) 1.6 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 13 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 25 μM (МИК, <i>A. niger</i>) | Broth microdilution | | [92] |
| 71 | 0.33 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 1.3 μM (МИК, <i>MRSA</i>) 1.6 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 13 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 50 μM (МИК, <i>A. niger</i>) | Broth microdilution | | [92] |
| 72 | 4 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 8 мг/л (МИК, <i>MRSA</i>) 2 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 4 мг/л (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 3.91 мг/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | | [93] |
| 73 | 2 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 2 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 16 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [97] |
| 74 | 0.5 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.5 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 1 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [97] |
| 75 | 0.5 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 2 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [97] |
| 76 | 1 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 μM (МИК, <i>MRSA</i>) 1 μM (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [98] |

| | | | | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--|-----------------------|
| | 4 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | | | |
| 77 | 1 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.5 μM (МИК, MRSA) 1 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 2 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [98] |
| 78 | 16 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 32 μM (МИК, MRSA) 32 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 63 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [98] |
| 79 | 0.39 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 3.1 μM (МИК, MRSA) 3.1 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 6.3 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 12.5 μM (МИК, <i>A. niger</i>) | Broth microdilution | | [99] |
| 80 | 2.7 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 3.86 μM /л (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [105] |
| 81 | 0.39 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 6.3 μM (МИК, MRSA) 6.3 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 13 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 6.3 μM (МИК, <i>A. niger</i>) | Broth microdilution | | [99] |
| 82 | 8 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [103] |
| 83 | 0.46 μM (МИК, <i>S. aureus</i>) 1.1 μM (МИК, MRSA) 1.8 μM (МИК, <i>E. coli</i>) 6.3 μM (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 25 μM (МИК, <i>A. niger</i>) | Broth microdilution | | [101] |

| | | | | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--|-----------------------|
| | 29 μ M (МИК, <i>C. albicans</i>) | | | |
| 84 | 1.3 μ M (МИК, <i>C. neoformans</i>) 1.3 μ M (МИК, <i>C. albicans</i>) 88 μ M (МИК, <i>A. fumigatus</i>) | Broth microdilution | | [104] |
| 85 | 0.83 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 1.7 мг/л (МИК, MRSA) 1.0 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 9.3 мг/л (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 16 мг/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | | [106] |
| 86 | 1.7 мг/л (МИК, <i>S. aureus</i>) 8.0 мг/л (МИК, MRSA) 1.7 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) 2.1 мг/л (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 27 мг/л (МИК, <i>C. albicans</i>) | Broth microdilution | | [106] |
| 87 | 2 ppm (МИК, MRSA) 4 ppm (МИК, <i>E. coli</i>) 16 ppm (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | | [107] |

Прим.: в таблице отображены соединения-лидеры из серий

1.3.3 Мульти-ЧАС

Мульти-ЧАС считают соли с тремя и более заряженными атомами азота в неполимерной молекуле [6]. Данная группа биоцидов изучена крайне мало по сравнению с моно- и бис-ЧАС, что может быть связано с более сложным подходом к синтезу и поиском дешевых платформ для получения три и более

зарядных структур ЧАС. Синтетические модели для получения мульти-ЧАС схожи с подходами и методами разработки бис-ЧАС (схемы 3-5).

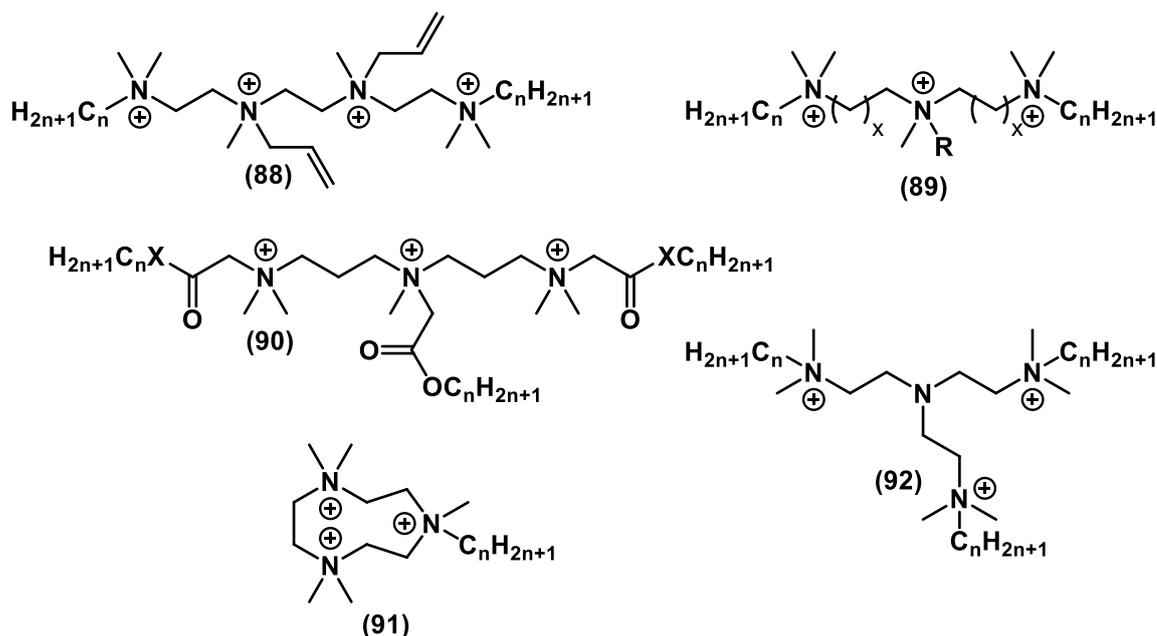


Рисунок 28. Алкильные мульти-ЧАС.

В лаборатории Wuest и Minbiole разработали легкий подход к синтезу трис- и тетра-ЧАС на основе алкильных полиаминных платформ **88-92** [72, 73, 77, 108] (рис. 28). Мульти-час показали значительное увеличение активности по сравнению с моно-ЧАС. Однако, такого увеличения не наблюдалось по сравнению с бис-ЧАС.

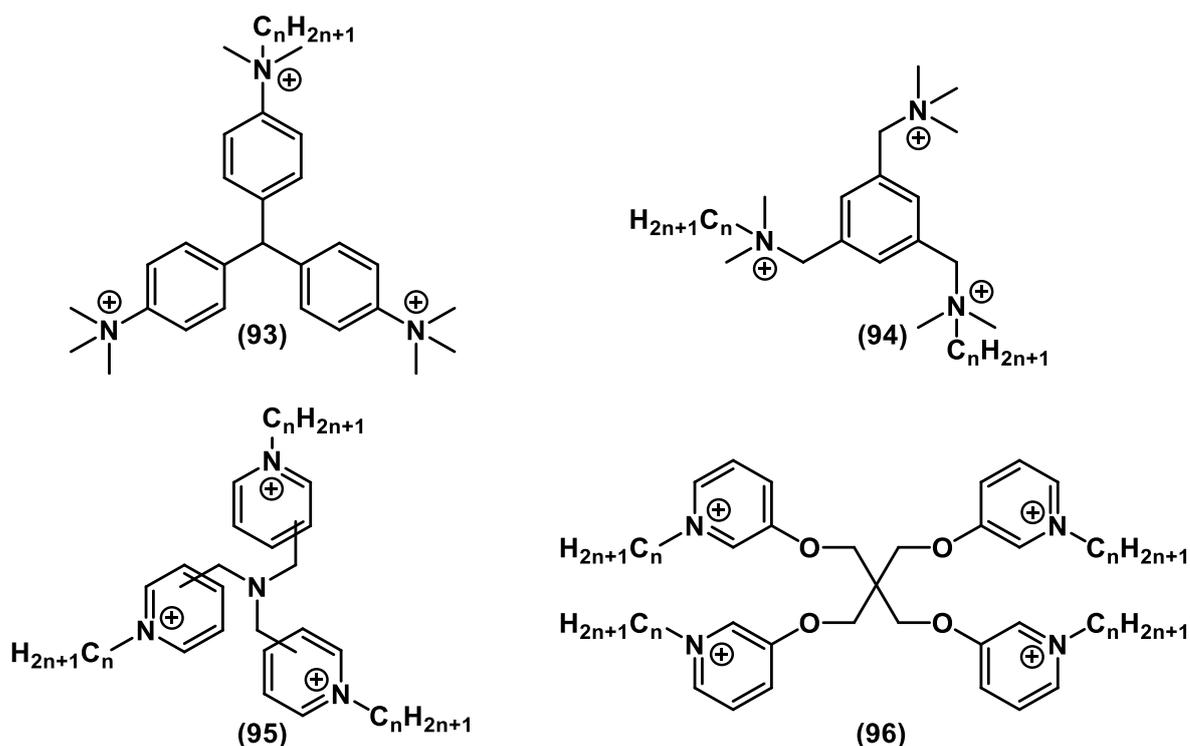


Рисунок 29. Мульти-ЧАС с ароматическими фрагментами.

Также было получено несколько мульти-ЧАС с ароматическими фрагментами в структуре. В работе Forman et al. было показано, что трис-производные кристаллического фиолетового с одним алкильным хвостом **93** обладают меньшей активностью по сравнению с моно-ЧАС. Однако, аналоги с этильными группами при заряженном азоте вместо метильных обладают большей активностью [85]. Gallagher et al установили, что трис-ЧАС с двумя алкильными хвостами **94** более эффективны против грамотрицательных бактерий, чем трис-ЧАС с одним алкильным хвостом [109, 110]. Трис-пиридиновые соли **95** [111] и тетра-пиридиновые соли **96** [112] также показали себя эффективной группой биоцидов широкого спектра действия и превзошли в несколько раз по активности известный пиридиновый антисептик ЦПХ **5** (рис. 29).

Сравнительная характеристика микробиологической активности мульти-ЧАС указана в таблице 3.

Таблица 3. Микробиологическая активность мульти-ЧАС.

| Серия/ соединение | Микробиологическая активность | Метод анализа | Источник |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| 88 | 1 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 2 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | [72] |
| 89 | 0.25 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.5 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 1 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | [72] |
| 90 | 4 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 4 μ M (МИК, MRSA) | Broth microdilution | [90] |
| 91 | 1 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 μ M (МИК, MRSA) 2 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 4 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | [73] |
| 92 | 0.5 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 μ M (МИК, MRSA) 1 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 2 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | [108] |
| 93 | 1 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.5 μ M (МИК, MRSA) 0.5 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 4 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | [85] |
| 94 | 2 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) 4 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) 8 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | Broth microdilution | [109] |

| | | | |
|----|----------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| 95 | 0.5 μ M (МИК, <i>S. aureus</i>) | Broth microdilution | [111] |
| | 0.5 μ M (МИК, MRSA) | | |
| | 1 μ M (МИК, <i>E. coli</i>) | | |
| | 2 μ M (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) | | |
| 96 | 2 мг/л (МИК, MRSA) | Broth microdilution | [112] |
| | 1 мг/л (МИК, <i>E. coli</i>) | | |

Прим.: в таблице отображены соединения-лидеры из серий

1.3.4 Поли-ЧАС

Полимерные структуры с четвертичным азотом в составе занимают большую нишу в области катионных биоцидов. ЧАС, обладающие микробиологической активностью, могут быть инкорпорированы в полимерные структуры несколькими способами [\[50\]](#):

- Полимеризация с открытием цикла - полимеризация с ростом цепи, при которой один конец полимерной цепи несет активный центр для добавления циклических мономеров. Полученный полимер будет содержать концевые группы в зависимости от применяемого инициатора и протекающих реакций обрыва [\[113\]](#).
- Контролируемая радикальная полимеризация – постоянная полимеризация, включающая в себя несколько стадий: инициация, рост и обрыв цепи [\[114\]](#).
- Клик реакции – полимеризация, использующая методы клик химии [\[115\]](#).

Поли-ЧАС, как и остальные типы ЧАС, могут иметь различную структуру в зависимости от состава мономера (гомогенные поли-ЧАС (рис. 30) при одинаковых мономерах, сополимерные поли-ЧАС (рис. 31) при разных) и типа полимеризации.

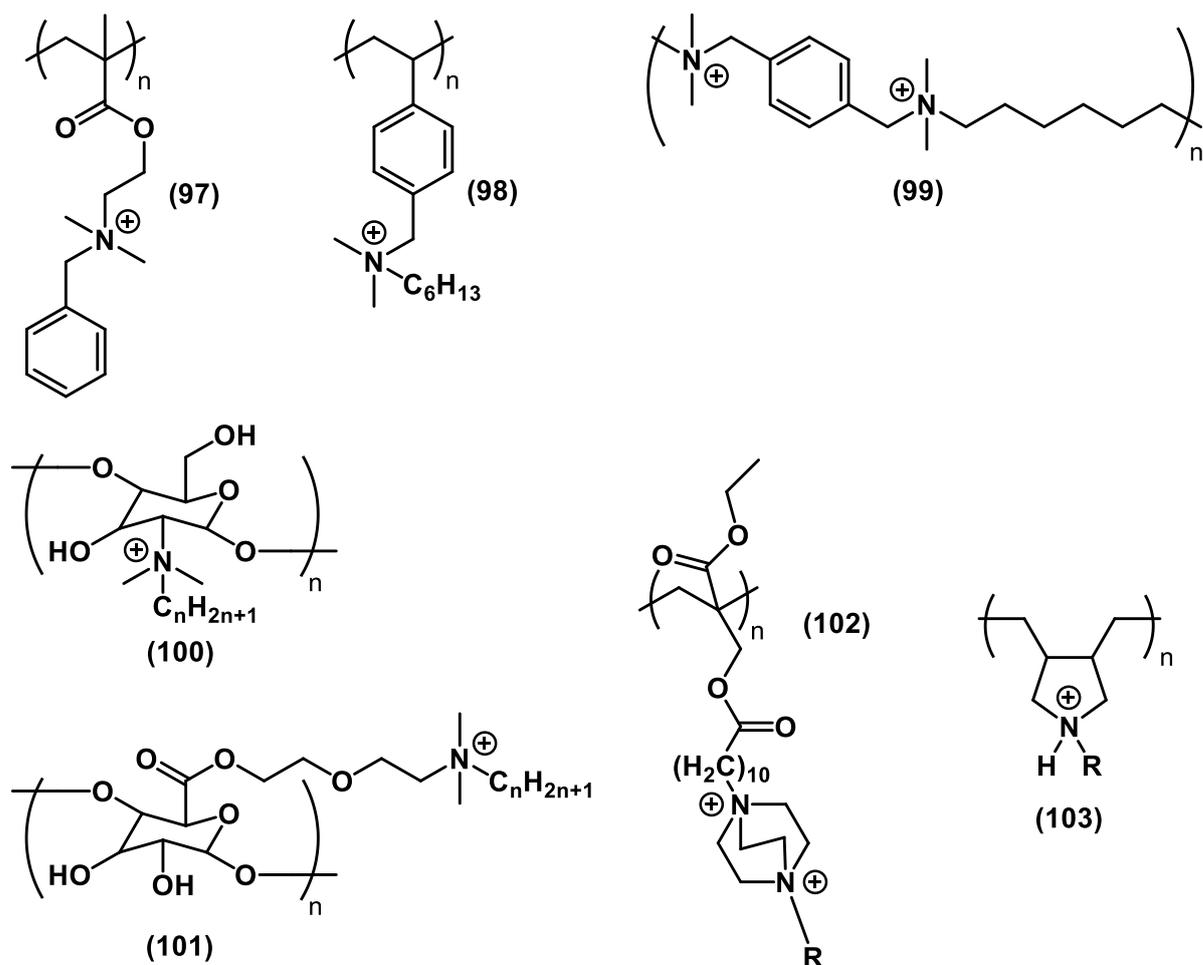


Рисунок 30. Спектр биологически активных гомогенных Поли-ЧАС.

Lu с коллегами изучали биологические свойства поли-ЧАС с бензильными, алкильными заместителями и эфирными группами в боковой цепи **97** [116]. Активность поли-производных значительно выше, чем у соответствующих мономеров, и увеличивалась с удлинением алкильного заместителя. Работа Guo et al демонстрирует сравнение полимеров с четвертичным азотом в боковой **98** и основной **99** цепях [117]. Исследование показало, что нахождение заряженных атомов азота в основной цепи полимера увеличивает антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии в несколько раз. Поли-ЧАС на основе углеводов, полученные группами Badawy **100** [118] и Shaban **101** [119] также проявили биоцидную активность. Полимерные соли, состоящие из мономеров с гетероциклическими ЧАС содержащими DABCO **102**, были получены группой Mathias [120]. Исследователи наблюдали увеличение бактерицидной

активности с ростом алкильной цепи. Стоит отметить, что мономер не проявлял антибактериальной активности. Возможно, полимеризация является ключом к достижению необходимого биоцидного эффекта для неактивных молекул ЧАС. Научный коллектив Тимофеевой разработал подход к синтезу четвертичных поли(диаллилдиалкиламмониевых) солей с различными заместителями **103** [121]. Исследователи отметили, что антибактериальное действие проявляется сильнее с увеличением массы полимера, в то время как противогрибковое действие не зависит от этого фактора.

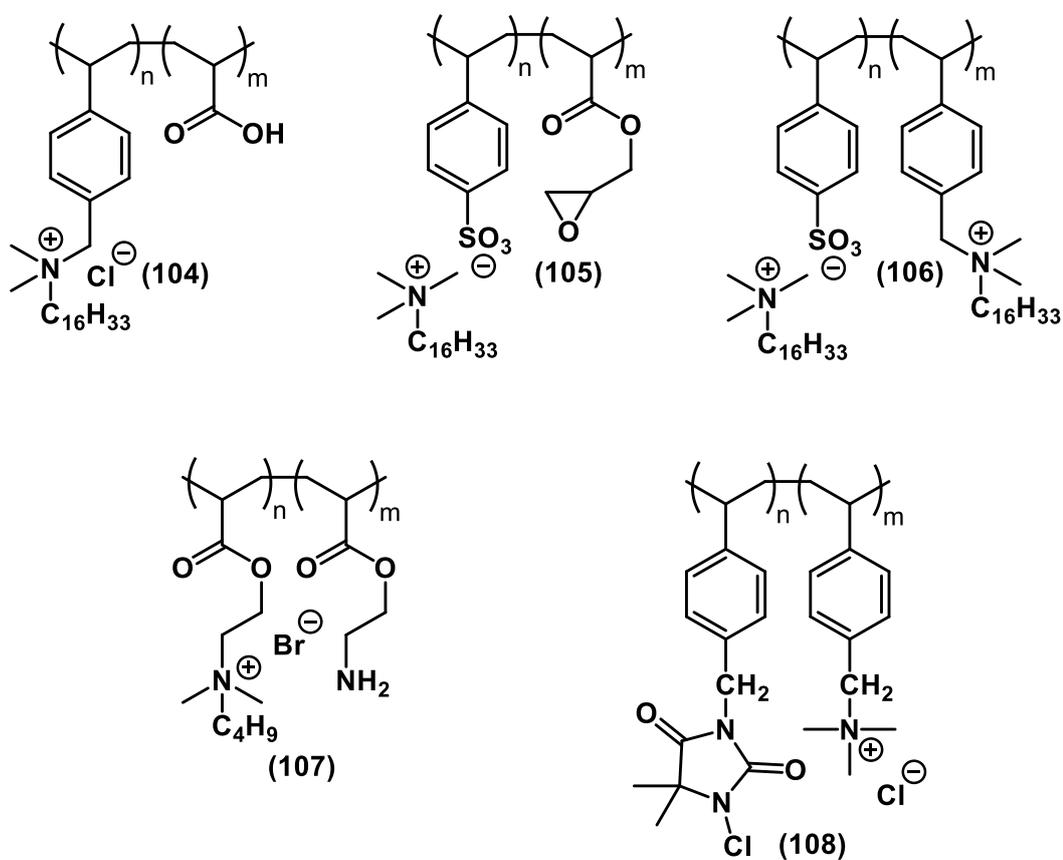


Рисунок 31. Сополимерные поли-ЧАС

Kallitsis с коллегами в своих работах изучали одно **104-105** и двух зарядные **106** сополимерные ЧАС [122, 123]. Необычность данного исследования заключается в том, что полимерная цепь в одном из целевых соединений **105** является анионом, в то время как катион – обычный алкильный моно-ЧАС по типу ЦТАБ 2. В то время как соединение **106** – смешанный поли-ЧАС, несущий в себе сразу катион и анион. Такое

взаимодействие положительно повлияло на биоцидный эффект против широкого спектра бактерий при оптимальном составе: 75% ионного взаимодействия полимера с ЧАС и 25% ковалентного. Jie et al соединили в одном полимере молекулу ЧАС и N-хлорамина **108** [124]. Подобный успешный подход осуществляли Liu et al, о котором рассказывалось выше [57-59]. Bai и коллеги синтезировали комбинированный полимер с амино и ЧАС группами **107**, показавший отличный потенциал в качестве бактериостатика [125].

Разнообразие гомогенных и сополимерных ЧАС очень велико и не укладывается в рамки данного обзора, поэтому здесь представлена выборка из нескольких биологически активных представителей данного класса. Более подробная информация по поли-ЧАС отображена в обзорах [45, 48, 50, 51, 126-128].

Сравнительная характеристика микробиологической активности поли-ЧАС указана в таблице 4.

Таблица 4. Микробиологическая активность поли-ЧАС.

| Серия/ соединение | Микробиологическая активность | Метод анализа | Дополнения | Источник |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|----------|
| 97 | 1.56 µg/ml (МБК, <i>S. aureus</i>) 1.56 µg/ml (МБК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [116] |
| 98 | 0.91 µg/ml (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.78 µg/ml (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [117] |
| 99 | 0.28 µg/ml (МИК, <i>S. aureus</i>) 0.3 µg/ml (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth microdilution | | [117] |

| | | | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-----------------------|
| 100 | 106 µg/ml (МИК, <i>B. cinerea</i>) 164 µg/ml (МИК, <i>P. debaryanum</i>) | Radial growth technique | | [121] |
| 101 | 20 мм/мг (Зона ингибирования, <i>S. aureus</i>) 22 мм/мг (Зона ингибирования, <i>E. coli</i>) 24 мм/мг (Зона ингибирования, <i>P. aeruginosa</i>) 13 мм/мг (Зона ингибирования, <i>C. albicans</i>) 12 мм/мг (Зона ингибирования, <i>A. niger</i>) | Disk diffusion | | [120] |
| 102 | 1 µg/ml (МИК, <i>S. aureus</i>) 1 µg/ml (МИК, <i>E. coli</i>) | Broth dilution | Проявляют антикоррозийную активность | [119] |
| 103 | 7 µg/ml (МИК, <i>S. aureus</i>) 7 µg/ml (МИК, <i>E. coli</i>) 31 µg/ml (МИК, <i>P. aeruginosa</i>) 3.5 µg/ml (МИК, <i>C. albicans</i>) | A broth tube dilution | Активны против грибковых спор | [118] |
| 104 | 5.3 (log reduction, 24 часа контакта, <i>S. aureus</i>) 5.4 (log reduction, 24 часа контакта, <i>P. aeruginosa</i>) | | Предотвращают биологическое обрастание | [123] |
| 105 | 1.7 (log reduction, 24 часа контакта, <i>S. aureus</i>) | | | [123] |

| | | | | |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--|-----------------------|
| | 1.9 (log reduction, 24 часа контакта, <i>P. aeruginosa</i>) | | | |
| 106 | 6 (log reduction, 24 часа контакта, <i>S. aureus</i>) 6 (log reduction, 24 часа контакта, <i>E. coli</i>) 4.5 (log reduction, 24 часа контакта, <i>P. aeruginosa</i>) | | | [122] |
| 107 | 128 µg/ml (МИК, <i>S. aureus</i>) 256 µg/ml (МИК, <i>E. coli</i>) | Plate count | | [125] |
| 108 | 7.26 (log reduction, 1 минута контакта, <i>S. aureus</i>) 8.26 (log reduction, 1 минута контакта, <i>E. coli</i>) | | | [124] |

Прим.: в таблице отображены соединения-лидеры из серий

1.4 Заключение

Несмотря на огромное разнообразие структур ЧАС, можно выделить несколько критериев, определяющих биоцидную активность соединения.

Длина алкильной цепи в хвосте обычно оптимальна в интервале C10-C14 и варьируется в зависимости от количества зарядов: для моно-ЧАС – C12 и более, для бис-ЧАС – C10-C12. Однако, в некоторых отдельных сериях соединения с хвостами C10 и менее были самыми активными. Это говорит о том, что оптимальный диапазон длины является специфичным для каждого ряда структур и коррелируется с другими фрагментами молекулы.

В целом двух и более зарядные ЧАС (бис-ЧАС, мульти-ЧАС, поли-ЧАС) обладают превосходящим биоцидным действием по сравнению с моно-ЧАС. Более того, множество моно-ЧАС почти не проявляет активность на грамотрицательных бактериях. Однако, добавление второго заряженного атома азота без алкильной цепи не всегда ведет к увеличению активности. В то время как добавление второй и третьей алкильной цепи ведет к увеличению токсичности. Введение в ЧАС эфирных или амидных мостиков приводит к снижению токсичности, но в то же время и к снижению активности.

Комбинирование в ЧАС двух биоцидных фрагментов, обладающих различными механизмами действия на бактерию, оказалось успешным подходом. Данные биоциды обладают антибактериальным и противогрибковым действием на широкий спектр патогенов.

Четкое влияние наличия ароматических и гетероциклических фрагментов/заместителей в молекулах ЧАС на активность определить сложно, так как это очень специфический фактор для отдельных структур. В целом, можно сказать, что пиридиниевые ЧАС самый активный и перспективный класс среди всех гетероциклических ЧАС. В особенности БПС, которые проявляют широкий спектр антибактериального и противогрибкового действия. В свою очередь, ароматические структуры являются одним из самых

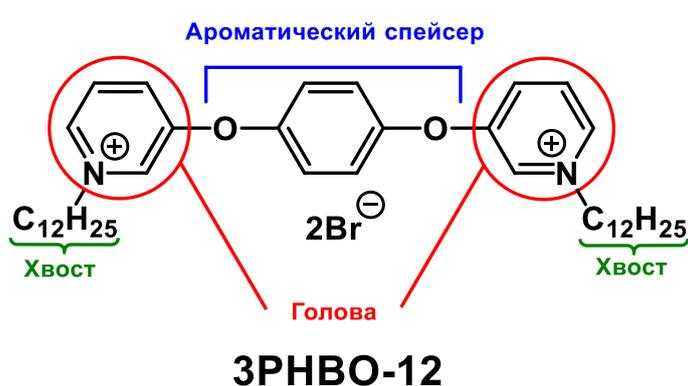
часто встречающихся фрагментов в ЧАС, благодаря своей сильной реакционной способности. Они используются в качестве спейсеров, заместителей, вместо хвостов, как часть головы и т. д.

Еще в 2016 году O'Neill в своём докладе по антибактериальной резистентности предрек, что к 2050 году от так называемых «супербактерий» будет умирать 10 млн человек ежегодно [129]. Более того, текущая пандемия Sars-Cov-2 ухудшила эффект, и теперь антибактериальные препараты используются повсеместно и без разбора. Следует ожидать, что в ближайшие годы количество резистентных бактерий возрастет в разы. Для предотвращения данной угрозы необходимо уже сейчас разрабатывать следующее поколение антибактериальных препаратов, в том числе и ЧАС.

В данном обзоре были разобраны основные понятия, области применения, современные подходы к синтезу и зависимости активности от структуры ЧАС и описаны текущая ситуация в научном сообществе по этой теме.

Глава 2. Синтез и микробиологические исследования биспиридиниевых солей на основе бифенила, терфенила, дифенилового эфира и диоксибензольных производных (Обсуждение результатов)

Целью диссертационной работы являлась разработка методов синтеза и получение класса БПС, содержащих новые типы двухвалентных нелинейных спейсеров на основе ароматических структур, и обладающих высокой антибактериальной и противогрибковой активностью.



| Бактерии/ Грибки | МИК мкг мл ⁻¹ |
|----------------------|-----------------------------|
| <i>MRSA</i> | <0.25 |
| <i>E. coli</i> | 4 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 16 |
| <i>A. baumannii</i> | 4 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 8 |
| <i>C. albicans</i> | <0.25 |
| <i>C. neoformans</i> | <0.25 |

Рисунок 32. БПС на основе 1,4-диоксибензола.

Ранее нашей научной группой были разработаны и изучены *мета-*замещенные БПС с новым нелинейным ароматическим спейсером (1,4-диоксибензолом), которые показали себя как эффективные вещества с высокой антибактериальной активностью. По результатам работы был получен патент [130] (рис. 32). Обнаруженная эффективность дала толчок для дальнейшего исследования подобных структур, а конкретно симметричных БПС с различными ароматическими спейсерами.

Нами были выбраны следующие ароматические спейсеры для исследования зависимости микробиологической активности от структуры: бифенил, дифениловый эфир, терфенил и производные фенола (рис. 33).

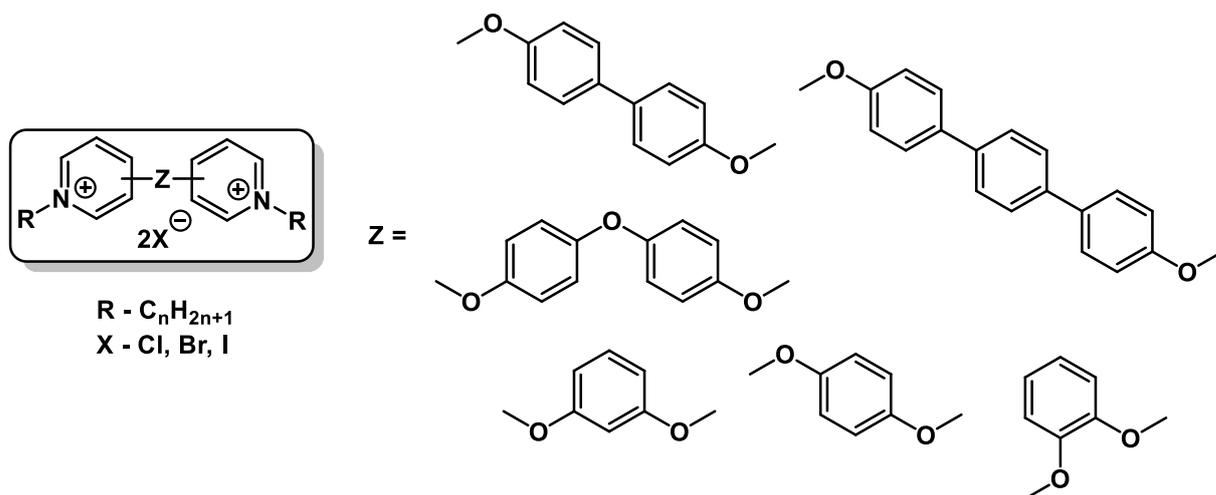


Рисунок 33. Новые ароматические спейсеры.

Логика выбора заключается в исследовании влияния введения дополнительных ароматических колец на активность соединений, а для ДФЭ также и в увеличении подвижности структуры. Более того, были разработаны методики синтеза *para*- и *ortho*-замещенных БПС, что позволило подробнее изучить влияние конформации пиридиновых циклов на активность. В качестве хвостов использовались насыщенные алкильные неразветвленные цепи. Также мы более подробно изучили влияние пространственного расположения голов пиридина в фенильных БПС на микробиологические свойства молекул.

Для всех полученных соединений был проведен анализ на антибактериальную и противогрибковую активность, нефротоксичность и гемотоксичность. На основе первичных испытаний были выявлены соединения-лидеры. Далее они были протестированы на мультирезистентных клинических штаммах, бактериальных биопленках, образование бактериальной резистентности. Также на их основе были составлены лекарственные композиции и проведено сравнение с современными антисептическими препаратами.

В разделе обсуждения результатов используется независимая от литературного обзора нумерация соединений.

2.1 Синтез и микробиологические исследования *мета*-замещенных биспиридиновых солей на основе бифенила, дифенилового эфира и терфенила.

На первом этапе диссертационного исследования был разработан подход к получению *мета*-замещенных БПС.

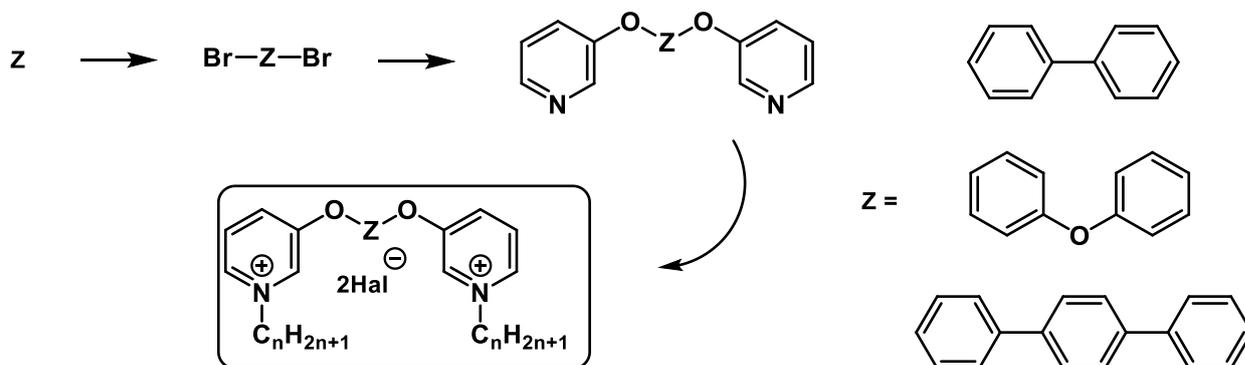


Схема 6. Синтез *мета*-замещённых БПС на основе БФ, ДФЭ и ТФ.

Нами был предложен трехстадийный метод синтеза новых БПС:

1. Бромирование коммерчески доступных БФ, ДФЭ и ТФ.
2. Сочетание дибромпроизводных ароматических структур с 3-гидроксипиридином посредством реакции по типу Ульмана.
3. Кватернизация полученных платформ галогеналканами по реакции Меншуткина.

На первой стадии за основу реакции была взята методика получения дибромпроизводного **4** с использованием брома и пероксида водорода в хлористом метиле и воде (схема 8) [131].

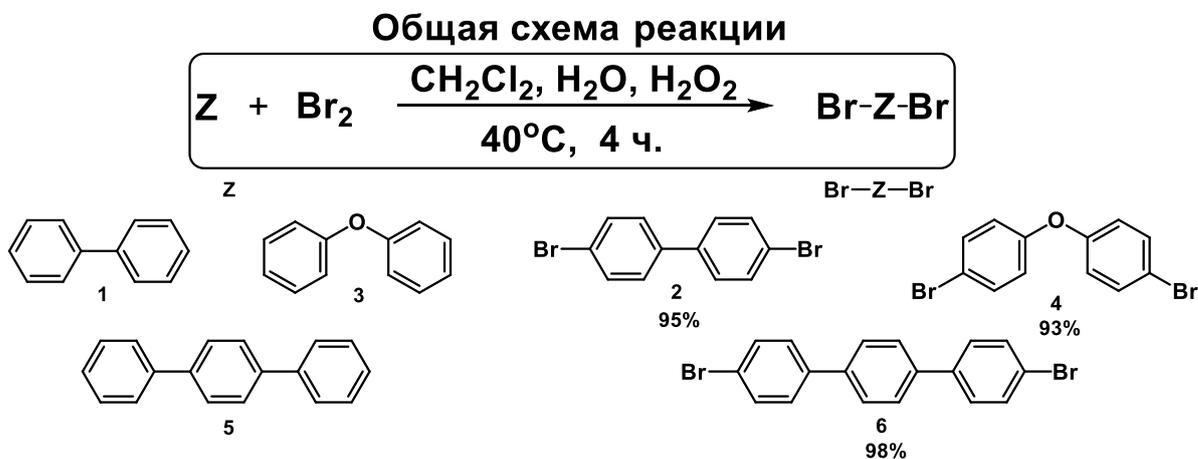


Схема 7. Бромирование БФ, ДФЭ и ТФ.

Присутствие перекиси в реакции обеспечивает регенерацию брома из образующегося в процессе бромоводорода, что позволяет избежать использования избытка брома (схема 9). Вода обеспечивает полноту и высокую скорость протекания реакции. Отсутствию воды увеличивает время процесса почти вдвое и уменьшает выход на 20%.

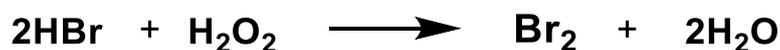


Схема 8. Регенерация брома.

Нами была осуществлена оптимизация условий бромирования – времени, количества эквивалентов брома, перекиси, воды и растворителя (таблица 5).

Таблица 5. Оптимизация условий бромирования БФ (схема 8).

| № | N, ммоль | | H ₂ O ₂ (25%), мл | H ₂ O, мл | CH ₂ Cl ₂ , мл | Время, ч | Выход |
|----|----------|-----------------|-----------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------|--------|
| | БФ | Br ₂ | | | | | |
| 1 | 10 | 20 | 0 | 0 | 40 | 2 | Смесь* |
| 2 | 10 | 20 | 0 | 0 | 40 | 4 | 40% |
| 3 | 10 | 20 | 3,6 | 3,9 | 40 | 2 | 55% |
| 4 | 10 | 25 | 3,6 | 3,9 | 40 | 2 | 67% |
| 5 | 10 | 25 | 3,6 | 3,9 | 40 | 3 | 69% |
| 6 | 10 | 25 | 3,6 | 3,9 | 50 | 3 | 73% |
| 7 | 10 | 25 | 3,6 | 3,9 | 50 | 4 | 95% |
| 8 | 10 | 25 | 3,6 | 3,9 | 50 | 5 | 94% |
| 9 | 10 | 25 | 3,6 | 3,9 | 50 | 6 | 96% |
| 10 | 10 | 25 | 3,6 | 0 | 50 | 4 | 75% |
| 11 | 10 | 25 | 3,6 | 0 | 50 | 8 | 84% |

*Трудноразделимая смесь моно- и дибромпроизводного.

Из полученных результатов был сделан вывод, что оптимальным временем является 4 часа кипячения реакционной смеси. Дальнейшее кипячение не приводит к существенному увеличению выхода продукта **2**. Низкий выход при времени реакции меньше 4 часов связан с образованием

примеси монозамещенного бромпроизводного. Продукт отделяется от примеси путем дробной кристаллизации в петролейном эфире или гексане.

БромированиеДФЭ и ТФ осуществили по такой же методике с высокими выходами. Методики синтеза и характеристики соединений изложены в экспериментальной части.

На второй стадии дибромпроизводные подвергаются конвертации в бипиридиниевые платформы посредством кросс-сочетания с использованием элементарной меди. Данный процесс является частным случаем реакции Ульмана, которая заключается во взаимодействии арилгалогенидов с медными катализаторами (в том числе и порошковой медью) при высокой температуре (~200°C). Метод находит применение для синтеза симметричных и несимметричных ди-, три- и полиариллов [132-138].

Для нашего случая для получения бипиридиниевых платформ 7-9 в качестве основания использовался карбонат калия, а в роли нуклеофильного агента – 3-гидроксипиридин (схема 9) [130].

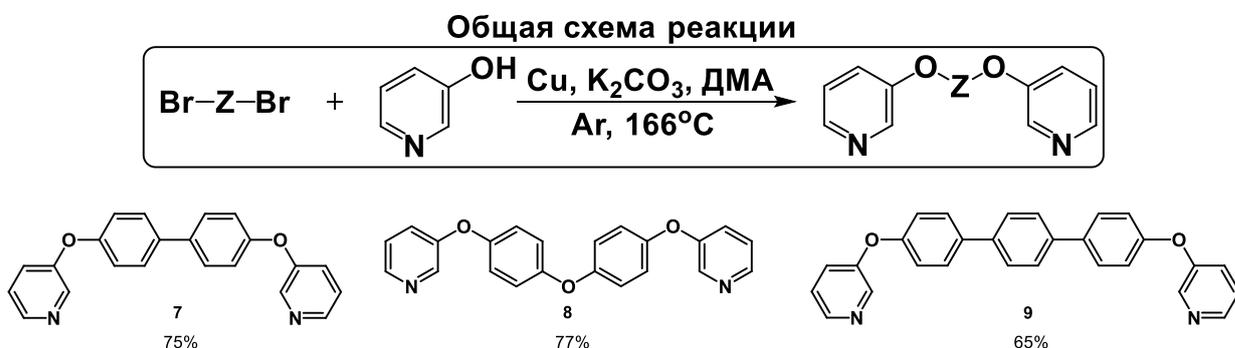


Схема 9. Реакция Ульмана.

Реакцию проводили в среде аргона в сухих условиях, так как кислород и вода ингибируют процесс. Мы осуществили оптимизацию условий проведения реакции Ульмана (таблица 6).

Таблица 6. Оптимизация условий реакции Ульмана на примере БФ спейсера (схема 9).

| № | N, ммоль | | | | Р-ль, мл | t, °C | Время, ч | Выход |
|---|----------|-------|----|--------------------------------|----------|-------|----------|-------|
| | 2 | 3-Пуr | Cu | K ₂ CO ₃ | | | | |
| 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | ДМФА, 10 | 153 | 24 | 47% |
| 2 | 10 | 20 | 30 | 30 | ДМФА, 50 | 153 | 24 | 45% |
| 3 | 10 | 22 | 30 | 30 | ДМФА, 50 | 153 | 48 | 53% |
| 4 | 10 | 22 | 44 | 44 | ДМФА, 50 | 153 | 48 | 65% |
| 5 | 10 | 22 | 44 | 44 | ДМА, 50 | 165 | 48 | 74% |
| 6 | 10 | 22 | 44 | 44 | NMP, 50 | 200 | 48 | 54% |

Проведение реакции при кипячении в ДМФА в течении суток приводит к образованию бипиридиниевого производного **7** с выходами 45-47% (табл. 6, эксп. 1-2). Мониторинг реакции проводили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). При использовании избытка 3-гидроксипиридина выход продукта **7** увеличился до 53%. При этом время реакции увеличилось вдвое (табл. 6, эксп. 3). Увеличение количества меди и основания в реакции приводит к увеличению выхода до 65% (табл. 6, эксп. 4). Во всех экспериментах 1-4 помимо бипиридинового продукта **7** наблюдалось образование полупродукта **7a**, что значительно затрудняло выделение платформы. При повышении температуры реакции до 165°C (температура кипения ДМА) выход продукта составил 75% (табл. 6, эксп. 5). При этом полупродукт **7a** присутствовал в реакционной системе в следовых количествах, а бипиридин выделялся перекристаллизацией из гептана. Дальнейшее увеличение температуры до 200°C (при использовании N-метилпирролидона, NMP) приводило к значительному осмолению реакционной массы и снижению выхода до 54% (табл. 6, эксп. 6).

Предположительный механизм приведен на схеме 10. Механизм делится на несколько стадий. Сначала медь встраивается по связи углерод-бром, образуя комплекс с дибромпроизводным – окислительное присоединение.

Затем анион 3-гидроксипиридина, образовавшийся под действием карбоната калия, замещает бром в комплексе – перелигандирование. На последней стадии медь высвобождается из комплекса с образованием связи углерод-кислород – восстановительное элиминирование.

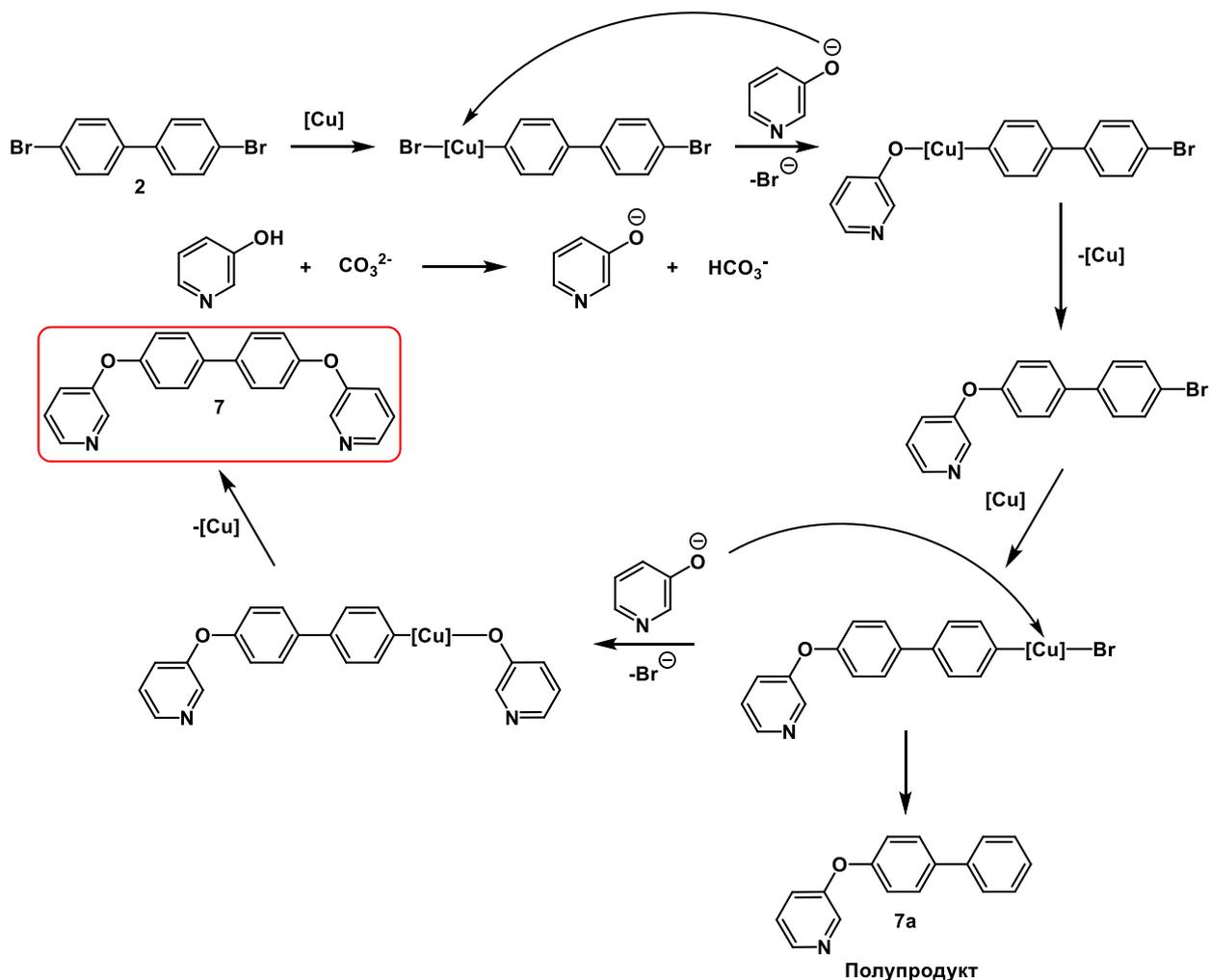


Схема 10. Предположительный механизм образования бипиридиниевой платформы.

Платформы **8** и **9** были синтезированы по аналогичной схеме. Стоит отметить, что соединение **9** нельзя получить в ДМФА, так как образуются смеси моно- и дипроизводных, которые не подвергаются разделению с помощью колоночной хроматографии в следствии низкой растворимости во всех стандартных элюентах. В случае использования ДМА примесей полупродукта образуется меньше, и от него можно отделиться с помощью дробной кристаллизации в этилацетате.

Третьей стадией является реакция Меншуткина, протекающая по следующей схеме:

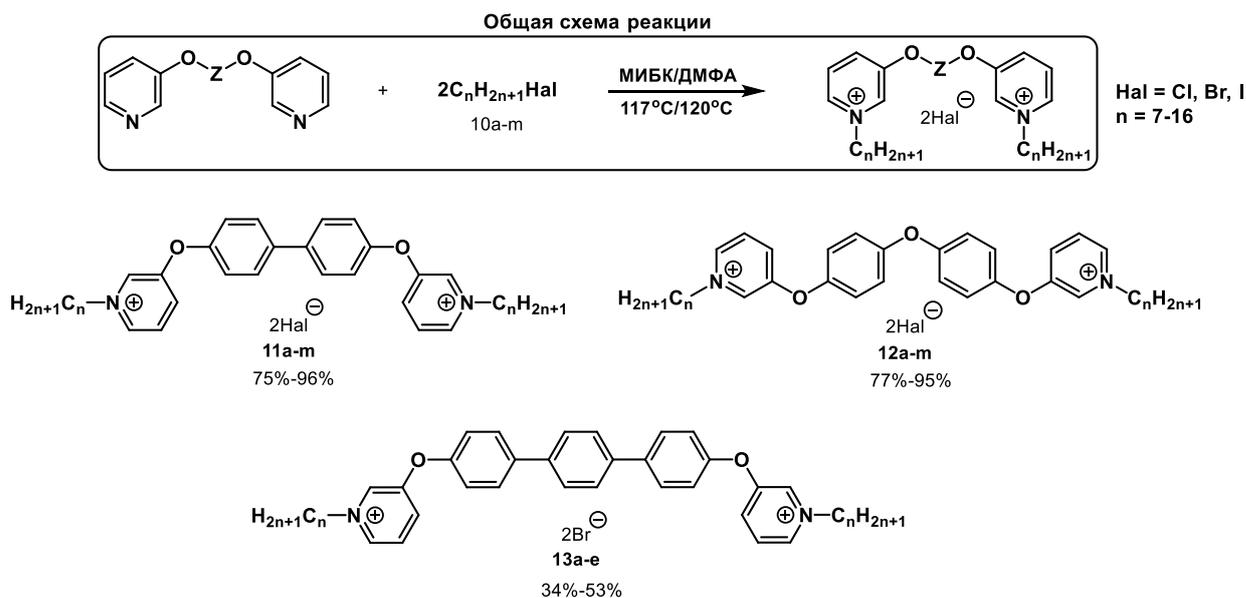


Схема 11. Реакция Меншуткина.

В качестве алкилирующих агентов использовались неразветвленные галогеналканы. Реакция проводилась в полярном высококипящем растворителе – метилизобутилкетоне (МИБК). Выбор обусловлен удобством выделения конечных продуктов. Целевые соли не растворяются в кетонах и выпадают в процессе реакции или при охлаждении, что облегчает процесс выделения до простой фильтрации и высушивания. Такой подход использовался нами ранее [130]. Единственная проблема МИБК связана с возможным образованием смол и загрязнению продукта при высоких температурах. Однако, в большинстве случаев при потемнении реакционной смеси осадок не приобретал темный окрас и оставался белым (или желтым для йодидов) порошком.

При алкилировании соединения **9** в МИБК образовывалось только моно-ЧАС. Возможно, это связано с низкой растворимостью платформы и недостаточно высокой температурой кипения растворителя. При замене растворителя на более высококипящий и полярный ДМФА выделить бис-ЧАС **13** удалось, но выходы составили всего 34-53%

Для всех полученных БПС были проведены микробиологические исследования в международной лаборатории CO-ADD (Community for Open Antimicrobial Drug Discovery) на базе Института молекулярной биологии университета Квинсленда (Австралия, г. Брисбен). Испытания представляли собой определение антибактериальной и противогрибковой активности, а также нефро- и гемотоксичности. Список штаммов и клеток, подвергавшихся воздействию целевых веществ указан ниже.

- Грамположительные бактерии:
 - *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - Метициллинрезистентный стафилококк золотистый (MRSA);
- Грамотрицательные бактерии:
 - *Escherichia coli* - кишечная палочка (Ec);
 - *Klebsiella pneumoniae* - клебсиелла пневмонии (Kp);
 - *Acinetobacter baumannii* - акинетобактерия Бауманна (Ab);
 - *Pseudomonas aeruginosa* - синегнойная палочка (Pa);
- Дрожжевые грибки:
 - *Candida albicans* (Ca);
 - *Cryptococcus neoformans* (Cn).

Цитотоксическое действие синтезированных соединений было изучено на человеческих эмбриональных клетках почек - Human embryonic kidney cells (Hk, HEK-293, ATCC CRL-1573), а гемолиз изучался на нормальных эритроцитах человека - Human red blood cells (Hm).

В качестве образцов сравнения использовались широко известные коммерческие антисептики: моно-ЧАС – бензалкония хлорид, мирамистин (рис. 4) и цетипиридиния хлорид (рис. 5), бис-ЧАС – октенидина дигидрохлорид (рис. 5), бис-бигуанид – хлоргексидина биглюконат (рис. 6); и ранее полученное БПС на основе 1,4-диоксобензола – ЗРНВО-12 (рис. 31) [130]. Результаты исследований отображены в таблицах 7-9.

Таблица 7. Микробиологические свойства *мета*-замещенных БПС с БФ
спейсером.

| Соединения | МИК (мкг/мл) | | | | | | | Цитотоксичность (мкг/мл) | |
|---------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-----------------------------|------|
| | Бактерии | | | | | Грибки | | Hk | Hm |
| | MRSA | Ec | Kp | Ab | Pa | Ca | Cn | | |
| 11a: n=7, Br | 0.5 | 1 | >32 | >32 | >32 | 2 | 4 | >32 | >32 |
| 11b: n=7, I | 0.5 | 1 | >32 | >32 | >32 | 2 | 4 | >32 | >32 |
| 11c: n=8, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 8 | 16 | 16 | ≤0.25 | ≤0.25 | >32 | >32 |
| 11d: n=8, I | ≤0.25 | 0.5 | 8 | 16 | 32 | 1 | 2 | 21.8 | 22.9 |
| 11e: n=9, Br | ≤0.25 | 0.5 | 8 | 4 | 4 | ≤0.25 | 0.5 | 5.2 | 11.1 |
| 11f: n=10, Br | ≤0.25 | 1 | 8 | 2 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.11 | 16.9 |
| 11g: n=10, Cl | ≤0.25 | 1 | 8 | 2 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 4.8 | 5.0 |
| 11h: n=10, I | ≤0.25 | 2 | 32 | 8 | 8 | ≤0.25 | 0.5 | 12.1 | 6.1 |
| 11i: n=11, Br | ≤0.25 | 4 | 32 | 8 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 8.1 | 4.7 |
| 11j: n=12, Br | ≤0.25 | 8 | >32 | 16 | 16 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.1 | 7.2 |
| 11k: n=12, I | 2 | 32 | 32 | >32 | 32 | 1 | 0.5 | 17.2 | 6.0 |
| 11l: n=14, Br | 2 | >32 | >32 | >32 | >32 | 2 | 0.5 | 3.2 | >32 |
| 11m: n=16, Br | 8 | >32 | >32 | >32 | >32 | 8 | 4 | >32 | >32 |
| ЗРНВО-12 | ≤0.25 | 4 | 16 | 4 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.4 | 4.1 |
| БАХ | 0.5 | 16 | >32 | >32 | >32 | 0.5 | 1 | 2.8 | 3.4 |
| ХГ | ≤0.25 | 1 | 32 | 8 | 8 | 32 | >32 | >32 | >32 |
| МИР | 8 | 32 | 32 | 32 | 32 | 32 | >32 | 21.6 | 20.1 |
| ЦПХ | ≤0.25 | 16 | >32 | >32 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.5 | 2.7 |
| ОКТ | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.1 | 4.1 |

лучший результат в серии

второй результат в серии

Таблица 8. Микробиологические свойства *мета*-замещенных БПС с ДФЭ спейсером.

| Соединения | МИК (мкг/мл) | | | | | | | Цитотоксичность (мкг/мл) | |
|---------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------------------|------|
| | Бактерии | | | | | Грибки | | Hk | Hm |
| | MRSA | Ec | Kp | Ab | Pa | Ca | Cn | | |
| 12a: n=7, Br | 1 | 2 | 16 | >32 | >32 | 1 | 8 | >32 | >32 |
| 12b: n=7, I | 1 | 4 | 32 | >32 | >32 | 1 | 8 | >32 | >32 |
| 12c: n=8, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 2 | 32 | 16 | ≤0.25 | 2 | 2.0 | 23.6 |
| 12d: n=8, I | ≤0.25 | 0.5 | 8 | 16 | 32 | ≤0.25 | 2 | 4.3 | >32 |
| 12e: n=9, Br | ≤0.25 | 0.5 | 2 | 8 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 5.7 | 12.6 |
| 12f: n=10, Br | ≤0.25 | 1 | 4 | 2 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.2 | 4.3 |
| 12g: n=10, Cl | ≤0.25 | 2 | 4 | 2 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 8.1 | 4.5 |
| 12h: n=10, I | ≤0.25 | 2 | 8 | 4 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 5.4 | 6.2 |
| 12i: n=11, Br | ≤0.25 | 4 | 32 | 8 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 5.6 | 4.8 |
| 12j: n=12, Br | 1 | 32 | >32 | 16 | 16 | ≤0.25 | ≤0.25 | 4.2 | 4.9 |
| 12k: n=12, I | 1 | >32 | 32 | >32 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 5.5 | 8.2 |
| 12l: n=14, Br | 4 | >32 | >32 | >32 | >32 | 2 | 1 | 5.0 | 6.6 |
| 12m: n=16, Br | 8 | >32 | >32 | >32 | >32 | 8 | 8 | >32 | >32 |
| ЗРНВО-12 | ≤0.25 | 4 | 16 | 4 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.4 | 4.1 |
| БАХ | 0.5 | 16 | >32 | >32 | >32 | 0.5 | 1 | 2.8 | 3.4 |
| ХГ | ≤0.25 | 1 | 32 | 8 | 8 | 32 | >32 | >32 | >32 |
| МИР | 8 | 32 | 32 | 32 | 32 | 32 | >32 | 21.6 | 20.1 |
| ЦПХ | ≤0.25 | 16 | >32 | >32 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.5 | 2.7 |
| ОКТ | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.1 | 4.1 |

лучший результат в серии

второй результат в серии

Таблица 9. Микробиологические свойства *мета*-замещенных БПС с ТФ спейсером.

| Соединения | МИК (мкг/мл) | | | | | | | Цитотоксичность (мкг/мл) | |
|----------------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------------------|-------|
| | Бактерии | | | | | Грибки | | Hk | Hm |
| | MRSA | Ec | Kp | Ab | Pa | Ca | Cn | | |
| 13a: n=7, Br | ≤0.25 | 4 | >32 | 16 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 0.5 | 0.6 |
| 13b n=8, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 16 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 |
| 13c: n=9, Br | ≤0.25 | 4 | >32 | 2 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.0 | 0.3 |
| 13d: n=10, Br | ≤0.25 | 4 | >32 | 16 | 16 | ≤0.25 | ≤0.25 | 0.8 | 1.6 |
| 13e: n=11, Br | ≤0.25 | >32 | >32 | >32 | >32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 11.7 | 0.7 |
| ЗРНВО-12 | ≤0.25 | 4 | 16 | 4 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.4 | 4.1 |
| БАХ | 0.5 | 16 | >32 | >32 | >32 | 0.5 | 1 | 2.8 | 3.4 |
| ХГ | ≤0.25 | 1 | 32 | 8 | 8 | 32 | >32 | >32 | >32 |
| МИР | 8 | 32 | 32 | 32 | 32 | 32 | >32 | 21.6 | 20.1 |
| ЦПХ | ≤0.25 | 16 | >32 | >32 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.5 | 2.7 |
| ОКТ | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.1 | 4.1 |

| | |
|--|--------------------------|
| | лучший результат в серии |
| | второй результат в серии |
| | высокая токсичность |

Результаты микробиологического анализа *мета*-замещенных БПС с ароматическими спейсерами дали основу для нескольких выводов:

- Подавляющее большинство полученных соединений демонстрируют высокую антибактериальную активность против грамположительного золотистого стафилокока, превосходящих таковую у коммерческих моно-ЧАС (бензалкония хлорида и мирамистина).
- Активность на грамотрицательных бактериях коррелируется с длиной хвоста, имеющее свое оптимальное значение для каждой серии: БФ – С10, ДФЭ – С9, ТФ – С8.

- Эффективность бактериостатического действия на грамотрицательные штаммы резко снижалась при увеличении длины алкильного заместителя больше C12 для БФ и ДФЭ, и больше C10 для ТФ. Этот эффект встречался ранее при изучении микробиологической активности на *E. Coli* [80] и упомянут в литературном обзоре.
- В целом антибактериальная активность росла с увеличением количества ароматических ядер в спейсере. Так, активность для *мета*-замещенных БПС увеличивается в ряду спейсеров фенил<БФ<ТФ. Однако, наряду с активностью, растет и токсичность. Так, соединение **13b** обладает самым высоким уровнем активности и цитотоксичности среди всех протестированных *мета*-замещенных БПС.
- Целевые БПС обладают выраженным противогрибковым действием, превосходящее таковое у коммерческих алкильных моно-ЧАС.
- Были определены соединения-лидеры для каждой серии: **11c-g** (БФ), **12c-g** (ДФЭ), **13b** (ТФ). Данные соединения превосходили по активности образцы-сравнения бензалкония хлорид, мирамистин, цетилпиридиния хлорид и хлоргексидин. Однако, они уступали по активности октенидину. Стоит отметить, что несмотря на превосходящую активность октенидина, он обладает сравнительно большей цитотоксичностью и сложным синтезом.

Простота синтеза и высокая антибактериальная и противогрибковая активность новых БПС **11-13** является их несомненным преимуществом перед другими катионными биоцидами.

2.2 Синтез и микробиологические исследования *орто*- и *пара*-замещенных биспиридиновых солей на основе бифенила и дифенилового эфира.

На втором этапе работы мы изучили влияние положения спейсера относительно пиридинового ядра на активность соединений. Известно множество *пара*-замещенных БПС, проявляющих высокую антибактериальную активность (рис. 24-26), например, широко применяемый ОКТ (рис. 5). В то время как представителей БПС с *орто* расположением спейсера крайне мало. Наше исследование было нацелено на получение обоих замещений для представления полной зависимости структура-микробиологическая активность.

Учитывая синтетические схемы, разработанные нами на первом этапе, мы предприняли попытку применить данный подход для получения *орто*- и *пара*-замещенных БПС. Однако, уже на стадии замещения атомов брома на пиридиновые кольца наблюдалось осмоление реакционной системы без следов продукта или даже полупродукта (схема 12).

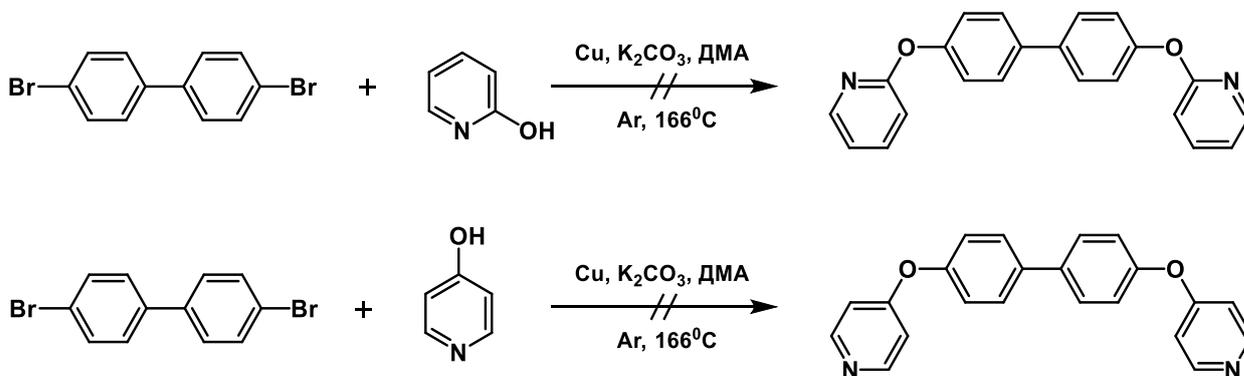


Схема 12. Реакция Ульмана с 2- и 4-гидроксипиридином.

Это связано с изомеризацией 2- и 4-гидроксипиридина в условиях реакции на соответствующие пиридоны [139]. Из-за чего образование анионов, необходимых для реакции, затруднительно. 3-гидроксипиридин с другой стороны проявляет в большей мере свойства фенола и легко образует анион (схема 13).

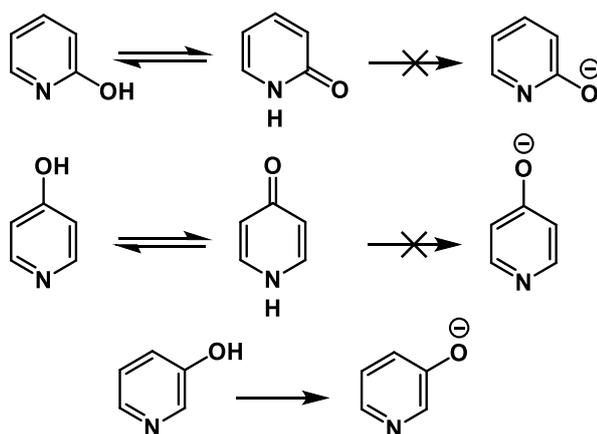


Схема 13. Формы и образование анионов гидроксипиридинов.

В связи с этим, нами был предложен обратный подход: сочетание дифенольных платформ и галогенпиридинов. В этом случае синтез состоял всего из 2-х стадий (схема 14). Первая стадия – сочетание по типу реакции Ульмана, вторая – реакция алкилирования (Меншуткина).

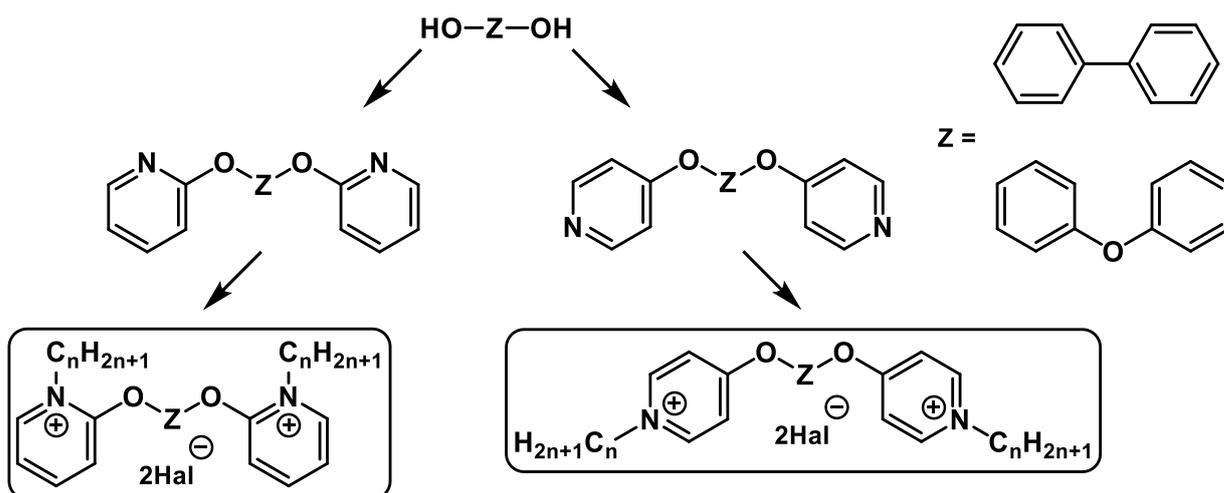


Схема 14. Синтез *орто*- и *пара*-замещённых БПС на основе БФ и ДФЭ.

В литературе описан пример первой стадии синтеза платформы с одним кольцом пиридина из фенола и 2-бромпиридина (схема 15) [140].

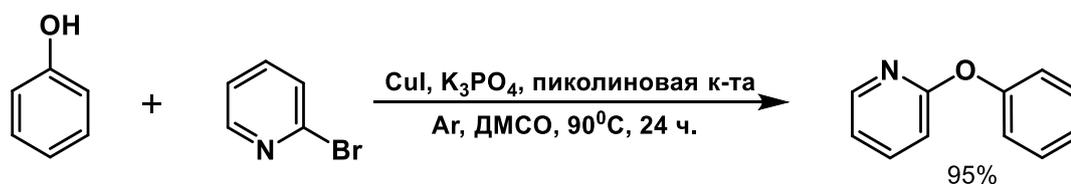


Схема 15. Синтез *орто*-замещённой пиридиновой платформы из фенола.

В качестве катализатора здесь использован комплекс на основе йодида меди, пиколиновой кислоты (лиганд) и диметилсульфоксида (ДМСО, растворитель). Механизм реакции изучен еще не до конца [141]. Предположительно, каталитический цикл протекает через 5 переходных состояний: образование комплекса из Cu(I), растворителя и лиганда; окислительное присоединение галогенпиридина с образованием комплекса Cu(III); нейтрализация основной солью; перелигандирование с присоединением к комплексу нуклеофила; перегруппировка в переходное состояние Cu(I/III); восстановительное элиминирование с образованием связи C-O между нуклеофилом и пиридином и возврату комплекса в исходное состояние Cu(I) (схема 16) [141].

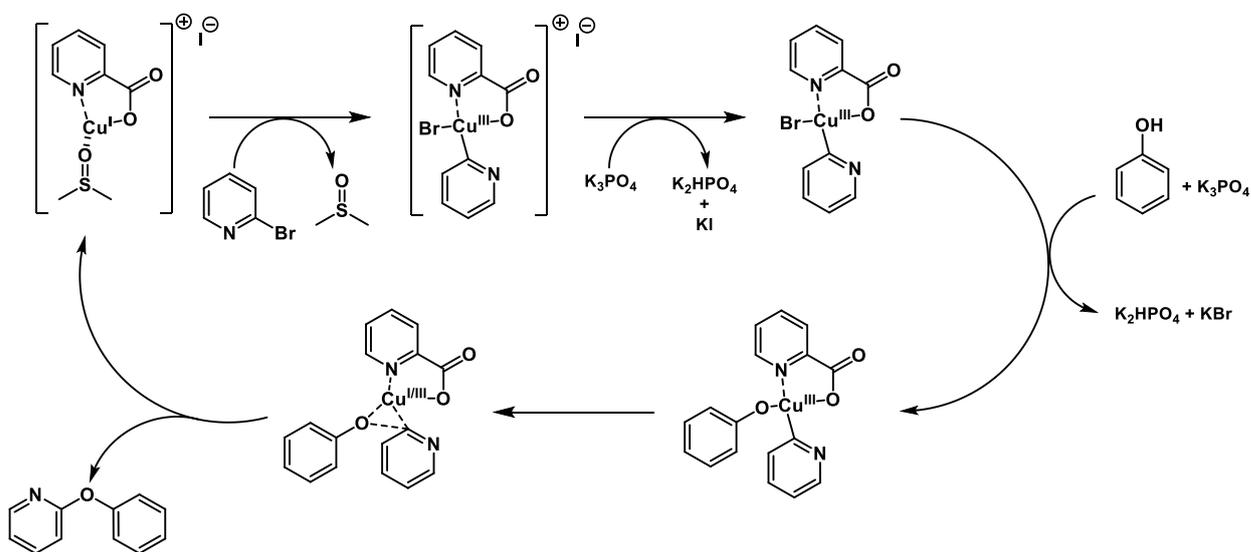


Схема 16. Предположительный механизм конденсации Ульмана.

Благодаря действию каталитического комплекса, активация процесса не требует высоких температур, как для типичных реакций Ульмана. Нами была проведена оптимизация реакции для получения димерных пиридиновых соединений (схема 17, табл. 10).

эксп. 1 и 3). Уменьшение количества эквивалентов меди (табл. 10, эксп. 5) и лиганда (табл. 10, эксп. 6) по сравнению с изначальной методикой вызывало падение выхода на 15-20%. Увеличение температуры пагубно сказывалось на процесс, также приводя к уменьшению выхода продукта **16** до 48% (табл. 10, эксп. 6).

Исходный диол **15** не является коммерчески доступным. Дигидроксипроизводное получали из ДФЭ в три стадии: ацилирование по Фриделю-Крафтсу, окисление пероксикислотой до сложного эфира, основной гидролиз в спирте (схема 18) [142].

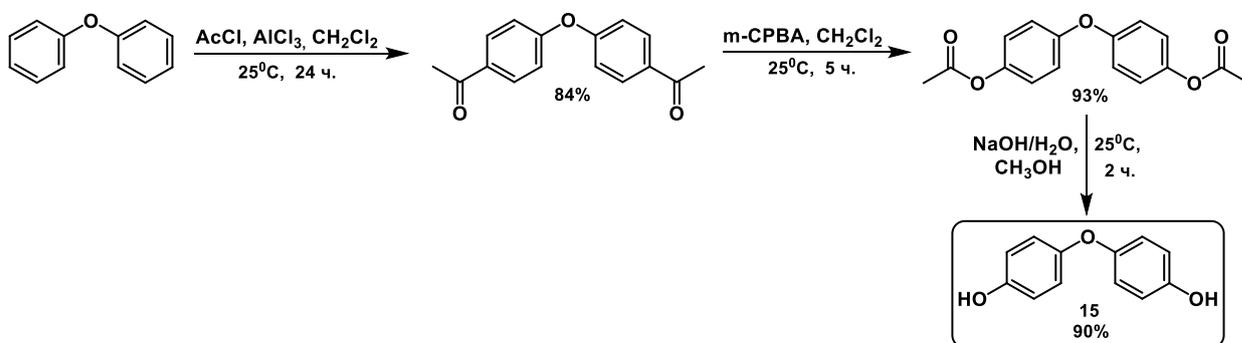


Схема 18. Синтез дигидрокси-ДФЭ.

Для получения *para*-замещённых бипиридиновых платформ использовали коммерчески доступный 4-хлорпиридина гидрохлорид (схема 19, таблица 11). Его применение обусловлено труднодоступностью и дороговизной 4-бромпиридина.

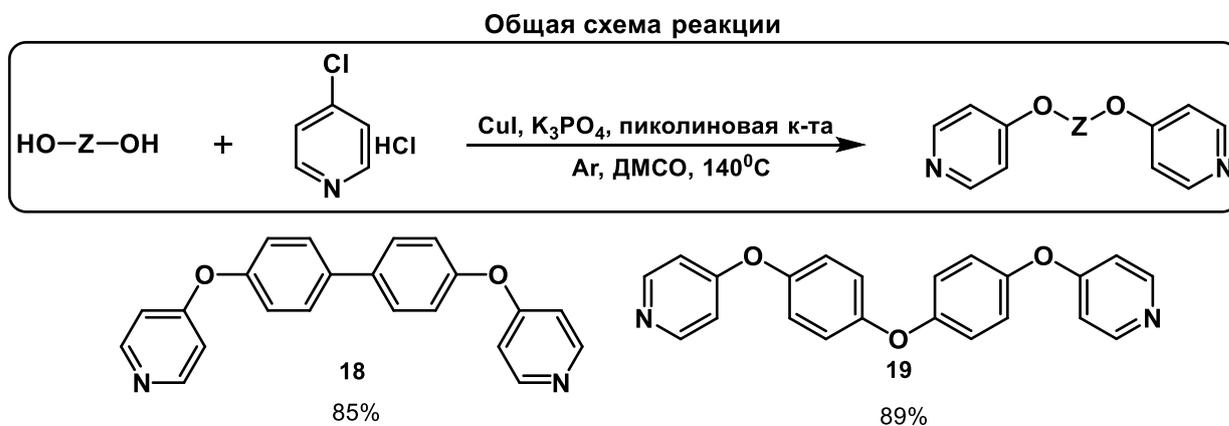


Схема 19. Синтез *para*-замещённых бипиридиновых платформ на основе БФ и ДФЭ.

Таблица 11. Оптимизация условий конденсации Ульмана с 4-хлорпиридином на примере БФ спейсера (схема 19).

| № | N, ммоль | | | | | ДМСО, мл | t, °C | Время, ч | Выход |
|---|----------|-------|-----|--------------------------------|-----------|-------------|-------|-------------|-------|
| | 14 | 4-Пур | CuI | K ₃ PO ₄ | Пик. к-та | | | | |
| 1 | 1 | 2 | 1 | 8 | 0.2 | 5 | 90 | 24 | 0% |
| 2 | 1 | 2 | 1 | 8 | 0.2 | 5 | 120 | 24 | 0% |
| 5 | 1 | 2 | 1 | 8 | 0.2 | 5 | 140 | 72 | 79% |
| 6 | 10 | 20 | 10 | 80 | 2 | 35 | 140 | 72 | 71% |
| 7 | 10 | 20 | 10 | 80 | 2 | 50 | 140 | 72 | 85% |

Оптимальные условия для получения *орто*-платформ **16** и **17** не привели к получению искомым *пара*-соединений **18** и **19** (табл. 11, эксп. 1 и 2). По мониторингу с помощью ТСХ полная конвертация исходных диолов наблюдалась только после 72 часов в ДМСО при нагреве в 140°C, выход при этом составил 85% (табл. 11, эксп. 7). Также было увеличено количество эквивалентов фосфата калия с целью нейтрализации гидрохлорида.

N-Алкилирование полученных платформ проводили в ацетонитриле (схема 20). Замена растворителя связана с осмолением и очень низкими выходами БПС при работе в МИБК и ДМФА. Несмотря на невысокую температуру кипения, ацетонитрил является одним из самых часто применяемых растворителей в реакциях Меншуткина.

Общие схемы реакций

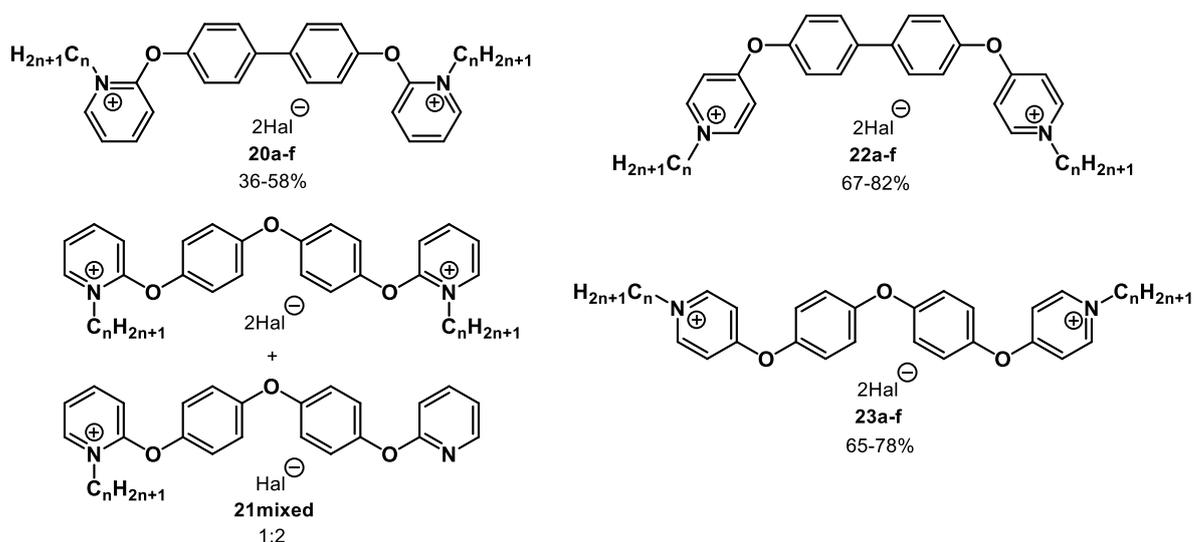
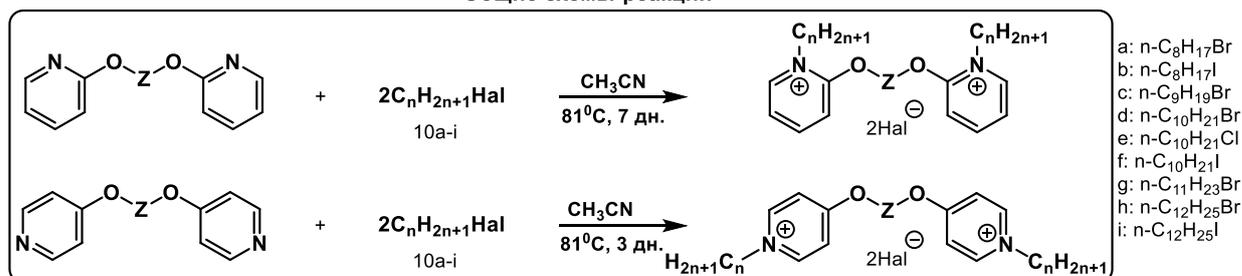


Схема 20. Алкилирование *орто*- и *пара*-замещённых бипиридиниевых платформ на основе БФ и ДФЭ.

Учитывая установленные зависимости на первом этапе исследования, диапазон длины алкильной цепи был сокращен с C7-C16 до C8-C12. Из-за стерического затруднения *орто*-платформ и низкой температуры кипения ацетонитрила время реакции было увеличено до 7 суток, при этом наблюдалось значительно снижение выхода до 36-58% (**20a-f**). Для *пара*-соединений в тех же условиях образование БПС достигалось спустя 3 суток с выходами 65-82% (**22a-f** и **23a-f**) соответственно. Алкилирование платформы 17 протекало неселективно. В результате кипячения в течение недели образовывались смеси моно-ЧАС и целевых БПС в примерном соотношении 2 к 1 (**21mixed**). Увеличение избытка галогеналканов, как и большее время кипячения не приводило к селективному образованию БПС. Разделение моно- и ди-производных методом флеш-хроматографии не увенчалось успехом,

наблюдался распад целевого продукта. Как и на первом этапе все полученные БПС исследовались на микробиологическую активность (таблицы 12 и 13).

Таблица 12. Микробиологические свойства *орто*-замещенных БПС с БФ и ДФЭ спейсером.

| Соединения | МИК (мкг/мл) | | | | | | | Цитотоксичность (мкг/мл) | |
|-----------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------------------|------|
| | Бактерии | | | | | Грибки | | Hk | Hm |
| | MRSA | Ec | Kp | Ab | Pa | Ca | Cn | | |
| 20a: n=8, Br | ≤0.25 | 2 | 8 | 16 | 16 | 2 | 1 | 14.6 | 15.2 |
| 20b: n=8, I | ≤0.25 | 4 | 16 | 32 | 16 | 4 | 8 | 19.3 | 18.4 |
| 20c: n=10, Br | ≤0.25 | 16 | 32 | 16 | 16 | ≤0.25 | ≤0.25 | 12.4 | 2.7 |
| 20d: n=10, I | 0.5 | 32 | 32 | 32 | 32 | 0.5 | ≤0.25 | 7.8 | 5.7 |
| 20e: n=12, Br | 2 | 32 | >32 | >32 | 32 | 1 | ≤0.25 | 0.9 | 2.9 |
| 20f: n=12, I | 1 | 32 | >32 | >32 | 32 | 0.5 | 0.5 | 3.1 | 2.7 |
| 21mix: n=10, Br | 2 | >32 | >32 | >32 | >32 | 2 | 4 | 24.6 | >32 |
| ЗРНВО-12 | ≤0.25 | 4 | 16 | 4 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.4 | 4.1 |
| БАХ | 0.5 | 16 | >32 | >32 | >32 | 0.5 | 1 | 2.8 | 3.4 |
| ХГ | ≤0.25 | 1 | 32 | 8 | 8 | 32 | >32 | >32 | >32 |
| МИР | 8 | 32 | 32 | 32 | 32 | 32 | >32 | 21.6 | 20.1 |
| ЦПХ | ≤0.25 | 16 | >32 | >32 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.5 | 2.7 |
| ОКТ | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.1 | 4.1 |

| | |
|--|--------------------------|
| | лучший результат в серии |
| | второй результат в серии |
| | высокая токсичность |

Таблица 13. Микробиологические свойства *пара*-замещенных БПС с БФ и ДФЭ спейсером.

| Соединения | МИК (мкг/мл) | | | | | | | Цитотоксичность (мкг/мл) | |
|---------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------------------|-------|
| | Бактерии | | | | | Грибки | | Hk | Hm |
| | MRSA | Ec | Kp | Ab | Pa | Ca | Cn | | |
| 22a: n=8, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 16 | 16 | 16 | 1 | 1 | 1.6 | 27.0 |
| 22b: n=8, I | ≤0.25 | ≤0.25 | 16 | 16 | 16 | 1 | 1 | >32 | >32 |
| 22c: n=10, Br | ≤0.25 | 8 | 16 | 4 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 4.8 | 7.2 |
| 22d: n=10, I | ≤0.25 | 8 | 32 | 16 | 16 | ≤0.25 | 1 | 14.4 | >32 |
| 22e: n=12, Br | 0.5 | >32 | >32 | >32 | >32 | 0.5 | ≤0.25 | 13.6 | >32 |
| 22f: n=12, I | 1 | 32 | >32 | >32 | 32 | 2 | 0.5 | 16.6 | >32 |
| 23a: n=8, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 8 | 16 | 32 | ≤0.25 | 2 | 2.8 | 17.9 |
| 23b: n=9, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 4 | 1.2 | 11.9 |
| 23c: n=10, Cl | ≤0.25 | 4 | 32 | 16 | 16 | ≤0.25 | ≤0.25 | 8.5 | 26.0 |
| 23d: n=10, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 4 | ≤0.25 | 4 | ≤0.25 | 16 | 0.4 | ≤0.25 |
| 23e: n=10, I | ≤0.25 | ≤0.25 | 32 | ≤0.25 | 4 | ≤0.25 | 32 | 3.2 | 0.6 |
| 23f: n=11, Br | ≤0.25 | 4 | >32 | 16 | 16 | ≤0.25 | 32 | 0.5 | ≤0.25 |
| ЗРНВО-12 | ≤0.25 | 4 | 16 | 4 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.4 | 4.1 |
| БАХ | 0.5 | 16 | >32 | >32 | >32 | 0.5 | 1 | 2.8 | 3.4 |
| ХГ | ≤0.25 | 1 | 32 | 8 | 8 | 32 | >32 | >32 | >32 |
| МИР | 8 | 32 | 32 | 32 | 32 | 32 | >32 | 21.6 | 20.1 |
| ЦПХ | ≤0.25 | 16 | >32 | >32 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.5 | 2.7 |
| ОКТ | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.1 | 4.1 |

 лучший результат в серии

 второй результат в серии

 высокая токсичность

На основе полученных результатов установили следующие закономерности:

- Все полученные соли **20-23** обладают выраженной активностью против грамположительного *MRSA*.

- *Орто*-соединения менее активны, чем прочие и практически не проявляют антибактериальных свойств на грамотрицательных штаммах.
- *Пара*-производные на основе ДФЭ спейсера оказались самыми эффективными БПС из всех исследованных образцов. Так соединение **23b** проявляло активность сравнимую с октенидином, но являлось менее токсичным как на эмбриональных клетках почек, так и на эритроцитах.

2.3 Синтез и микробиологические исследования биспиридиновых солей на основе диоксибензолов.

Ранее сотрудниками нашей группы была синтезирована БПС на основе 1,4-дигидроксибензола, которая обладает высокой антибактериальной и противогрибковой активностью [130] (рис. 32). На третьем этапе диссертационного исследования мы изучали синтез и микробиологические свойства новых БПС на основе 1,2- 1,3- и 1,4-диоксибензолов в качестве спейсеров (схема 21). В качестве исходных компонентов использовали *орто*-, *мета*- и *пара*-дибром- и дигидроксибензолы.

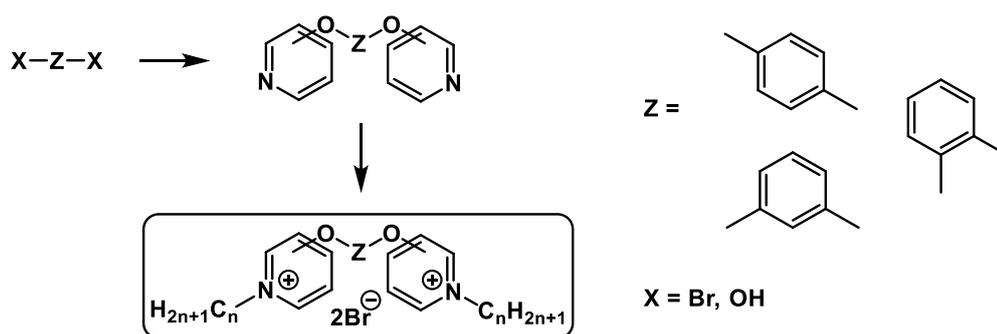


Схема 21. Общая схема синтеза БПС на основе диоксибензолов.

Синтез БПС являлся двухстадийным. Мы использовали методики, разработанные на первом и втором этапах исследования (схема 22).

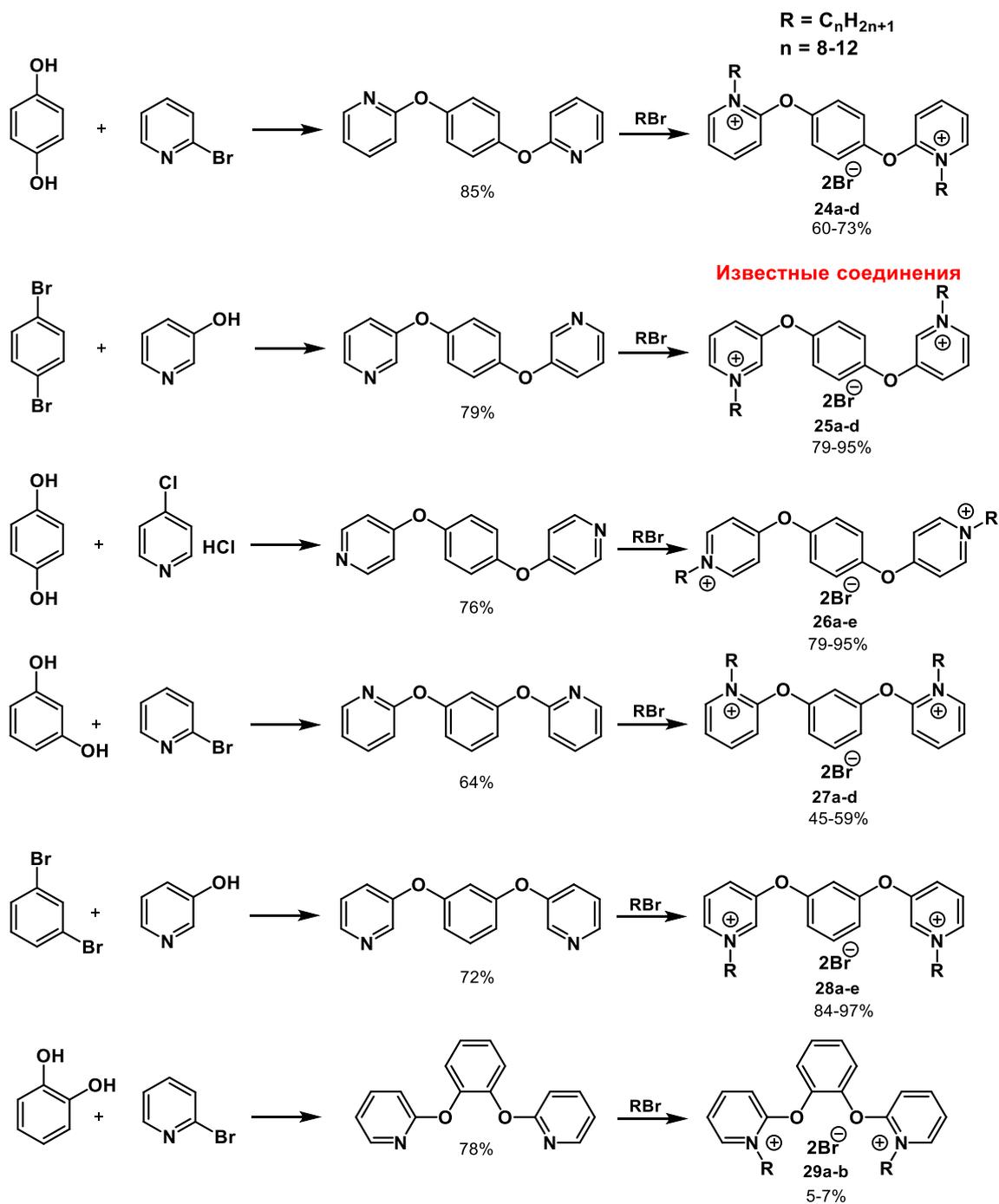


Схема 22. БПС на основе диоксибензолов

Получены шесть изомерных серий БПС на основе диоксибензолов в качестве спейсеров. Для всех полученных солей проведены бактериостатические, фунгистатические, нефролитические и гемолитические исследования. Результаты приведены в таблице 14.

Таблица 14. Микробиологические свойства БПС на основе фенила.

| Соединения | МИК (мкг/мл) | | | | | | | Цитотоксичность (мкг/мл) | |
|---------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------------------|------|
| | Бактерии | | | | | Грибки | | Hk | Hm |
| | MRSA | Ec | Kp | Ab | Pa | Ca | Cn | | |
| 24a: n=8, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | >32 | >32 | >32 | 1 | ≤0.25 | >32 | >32 |
| 24b: n=10, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 4 | ≤0.25 | 16 | ≤0.25 | ≤0.25 | 12.1 | 0.25 |
| 24c: n=11, Br | ≤0.25 | 1 | 32 | 4 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 0.8 | 5.7 |
| 24d: n=12, Br | ≤0.25 | 32 | >32 | 16 | >32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.7 | 10.3 |
| 25a: n=9, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 32 | >32 | >32 | ≤0.25 | 32 | >32 | >32 |
| 25b: n=10, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 8 | 16 | ≤0.25 | >32 | 11.9 | 15.0 |
| 25c: n=11, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 4 | 2 | 2 | ≤0.25 | 32 | 9.8 | 8.3 |
| 25d: n=12, Br | ≤0.25 | 4 | 16 | 16 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.4 | 2.5 |
| 26a: n=8, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | >32 | >32 | >32 | >32 | 2 | >32 | >32 |
| 26b: n=9, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 32 | 32 | 32 | 4 | ≤0.25 | 11.4 | >32 |
| 26c: n=10, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 16 | 32 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 4.3 | >32 |
| 26d: n=11, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | >32 | 8.3 |
| 26e: n=12, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 32 | 8 | >32 | ≤0.25 | ≤0.25 | >32 | >32 |
| 27a: n=8, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | >32 | >32 | >32 | >32 | ≤0.25 | >32 | >32 |
| 27b: n=9, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 8 | 32 | 32 | 16 | ≤0.25 | 26.7 | >32 |
| 27c: n=10, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 16 | 2 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 23.9 | >32 |
| 27d: n=12, Br | ≤0.25 | 8 | >32 | 8 | >32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.6 | 5.3 |
| 28a: n=8, Br | 4 | 16 | >32 | >32 | >32 | 1 | ≤0.25 | >32 | >32 |
| 28b: n=9, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 32 | >32 | >32 | 8 | ≤0.25 | >32 | >32 |
| 28c: n=10, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 2 | 16 | 32 | 8 | ≤0.25 | 17.4 | 17.4 |
| 28d: n=11, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 5.6 | 0.5 |
| 28e: n=12, Br | ≤0.25 | 8 | 32 | 4 | 8 | ≤0.25 | ≤0.25 | 12.7 | 5.4 |
| 29a: n=8, Br | ≤0.25 | >32 | >32 | >32 | >32 | >32 | >32 | >32 | >32 |
| 29b: n=11, Br | ≤0.25 | 4 | >32 | >32 | 2 | ≤0.25 | ≤0.25 | >32 | >32 |

Таблица 14 (продолжение). Микробиологические свойства БПС на основе фенила.

| Соединения | МИК (мкг/мл) | | | | | | | Цитотоксичность (мкг/мл) | |
|------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------------------|------|
| | Бактерии | | | | | Грибки | | Hk | Hm |
| | MRSA | Ec | Kp | Ab | Pa | Ca | Cn | | |
| БАХ | 0.5 | 16 | >32 | >32 | >32 | 0.5 | 1 | 2.8 | 3.4 |
| ХГ | ≤0.25 | 1 | 32 | 8 | 8 | 32 | >32 | >32 | >32 |
| МИР | 8 | 32 | 32 | 32 | 32 | 32 | >32 | 21.6 | 20.1 |
| ЦПХ | ≤0.25 | 16 | >32 | >32 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.5 | 2.7 |
| ОКТ | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.1 | 4.1 |

 лучший результат в серии

 второй результат в серии

 высокая токсичность

На основе полученных результатов установлены следующие закономерности:

- Все полученные соли обладают выраженной активностью против грамположительного *MRSA*.
- Соединения с С8 и С9 (кроме **28a**) хвостом проявляли селективное действие против *E. Coli* среди всех грамотрицательных штаммов.
- *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* являются более устойчивыми к полученным БПС, чем остальные грамотрицательные бактерии. Только соединения **24b**, **25c**, **26d**, **28d** и ОКТ проявили сравнительно высокую активность против этих штаммов.
- Большинство БПС проявляли высокую противогрибковую активность со значениями МИК 0.25 мкг/мл. За исключением соединений **25a-с**, не показавших активности на штамме *Candida neoformans*, и других малоактивных БПС с хвостом С8 (**26a**, **27a** и **29a**).
- В целом, полученные БПС обладают меньшим уровнем цитотоксичности по сравнению с широкоиспользующимися ЧАС и с

БПС на основе ароматических спейсеров с более чем одним ароматическим ядром.

- Синтезированные БПС **26d** и **28d** с C11 алкилом являются самыми эффективными соединениями среди этой серии, превосходя по своим свойствам такие антисептики как бензалкония хлорид, хлоргексидин, мирамистин и цетилпиридиния хлорид, и обладающие сравнимой активностью с октенидином. При этом, БПС **26d** менее токсично.

2.4 Микробиологические исследования соединений-лидеров среди новых биспиридиновых солей.

Среди всех синтезированных в работе биспиридиновых солей нами были отобраны соединения-лидеры на основании первичных микробиологических исследований (антибактериальной и противогрибковой активности, цитотоксичности), а также простоты методов синтеза (таблица 15, рис. 34), критерии отбора были следующими:

- БПС обладает низкой токсичностью по сравнению с эталонами
- Синтез БПС легко осуществим из доступных исходных соединений
- БПС обладает высокой бактериостатической активностью
- БПС обладает высокой противогрибковой активностью

Таблица 15. Микробиологическая активность соединений-лидеров и коммерчески доступных антисептиков.

| Соединения | МИК (мкг/мл) | | | | | | | Цитотоксичность (мкг/мл) | |
|---------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------------------|------|
| | Бактерии | | | | | Грибки | | Hk | Hm |
| | MRSA | Ec | Kp | Ab | Pa | Ca | Cn | | |
| 11c: n=8, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 8 | 16 | 16 | ≤0.25 | ≤0.25 | >32 | >32 |
| 11e: n=9, Br | ≤0.25 | 0.5 | 8 | 4 | 4 | ≤0.25 | 0.5 | 5.2 | 11.1 |
| 11f: n=10, Br | ≤0.25 | 1 | 8 | 2 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.11 | 16.9 |
| 11g: n=10, Cl | ≤0.25 | 1 | 8 | 2 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 4.8 | 5.0 |
| 12e: n=9, Br | ≤0.25 | 0.5 | 2 | 8 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 5.7 | 12.6 |
| 12f: n=10, Br | ≤0.25 | 1 | 4 | 2 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 3.2 | 4.3 |
| 12g: n=10, Cl | ≤0.25 | 2 | 4 | 2 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | 8.1 | 4.5 |
| 23b: n=9, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 4 | 1.2 | 11.9 |
| 25c: n=11, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | 4 | 2 | 2 | ≤0.25 | 32 | 9.8 | 8.3 |
| 26d: n=11, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 4 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | >32 | 8.3 |
| 28d: n=11, Br | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 5.6 | 0.5 |
| БАХ | 0.5 | 16 | >32 | >32 | >32 | 0.5 | 1 | 2.8 | 3.4 |
| ХГ | ≤0.25 | 1 | 32 | 8 | 8 | 32 | >32 | >32 | >32 |
| МИР | 8 | 32 | 32 | 32 | 32 | 32 | >32 | 21.6 | 20.1 |
| ЦПХ | ≤0.25 | 16 | >32 | >32 | 32 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.5 | 2.7 |
| ОКТ | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | ≤0.25 | 1.1 | 4.1 |

лучший результат в серии

второй результат в серии

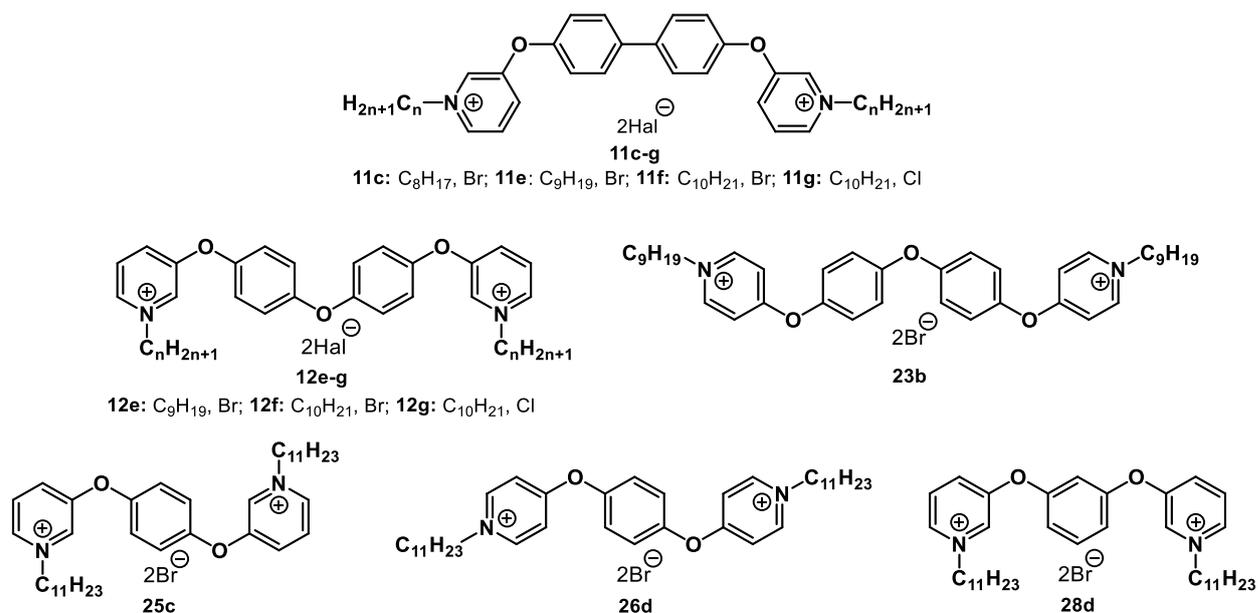


Рисунок 34. Соединения-лидеры.

Исходя из сформированных критериев, некоторые серии не были представлены в списке соединений-лидеров. Так, БПС с ТФ спейсером несмотря на высокую активность являются крайне токсичными и сложными в получении. Некоторые высокоактивные соединения, такие как **23d**, **23e**, **23f** и **24b** также не попали в список из-за высокой токсичности. Среди *ortho*-замещенных БПС не было соединений-лидеров, так как они проявили меньшую эффективность против грамотрицательных бактерий по сравнению с остальными типами БПС.

Среди всех синтезированных в работе бис-ЧАС были выбраны 11 соединений-лидеров и сформулированы следующие зависимости структура БПС – биологическая активность:

- Синтезированные БПС более активные, чем коммерческие моно-ЧАС на всех штаммах бактерий и грибов. Это подтверждает теорию, что бис-ЧАС с двумя длинными алкильными цепями являются более эффективными биоцидами, чем моно-ЧАС с одной такой цепью.
- С увеличением расстояния между заряженными атомами азота, самыми активными соединениями в серии становятся БПС с менее длинными хвостами. Так, для диоксибензольных БПС оптимальная длина алкильной цепи – C11, для БФ и ДФЭ – C9, для ТФ – C8.

Однако, это утверждение справедливо только для действия против грамотрицательных бактерий. Активность на грамположительном MRSA для всех серий БПС была одинаково высокой.

- *Пара*-замещенные БПС обладают превосходящими микробиологическими свойствами среди всех образцов (соединения **23b**, **26d**). Стоит отметить, что введение дополнительного кольца (БФ, ДФЭ) не сильно влияет на общую активность, но увеличивает токсичность.
- Противоион не сильно влияет на микробиологические свойства БПС. Однако, бромиды самые удобные для получения среди галоген-анионов.

Для трех соединений-лидеров (**11e**, **11f**, **12f**) были проведены дополнительные микробиологические исследования. Было изучено бактериостатическое и бактерицидное действие против референс (или библиотечных) штаммов, а также мультирезистентных клинических штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий (таблица 16). Работа проводилась совместно с Государственным Научным Центром Прикладной Микробиологии и Биотехнологии (ГНЦ ПМБ, Россия, г. Оболенск). Клинические штаммы были получены в отделе молекулярной микробиологии ГНЦ ПМБ из клинических образцов при исследовании случаев сепсиса. В качестве образцов сравнения использовались следующие известные антисептики: бензалкония хлорид (БАХ), мирамистин (МИР), цетилпиридиния хлорид (ЦПХ) и октенидин (ОКТ).

Таблица 16. Микробиологическая активность мета-замещенных БПС на основе БФ и БФЭ против референс и клинических бактериальных штаммов.

| Соединения | МИК/МБК (мкг/мл) | | | | | | | | | |
|----------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Референс штаммы | | | | | Клинические штаммы | | | | |
| | <i>Sa</i> | <i>Ec</i> | <i>Kp</i> | <i>Ab</i> | <i>Pa</i> | <i>Sa</i> | <i>Ec</i> | <i>Kp</i> | <i>Ab</i> | <i>Pa</i> |
| 11e: n=9, Br | 0.5 | 4 | 8 | 16 | 16 | 0.5 | 4 | 4 | 16 | 16 |
| | 4 | 8 | 8 | 16 | 63 | 4 | 16 | 8 | 16 | 16 |
| 11f: n=10, Br | 1 | 8 | 16 | 16 | 16 | 1 | 8 | 16 | 32 | 250 |
| | 8 | 8 | 63 | 16 | 16 | 4 | 8 | 63 | 63 | 500 |
| 12f: n=10, Br | 1 | 16 | 16 | 16 | 16 | 1 | 16 | 16 | 16 | 8 |
| | 8 | 32 | 16 | 16 | 16 | 4 | 63 | 16 | 16 | 63 |
| БАХ | 125 | 4 | 500 | н/а | н/а | 125 | 500 | 500 | н/а | н/а |
| | 250 | 8 | 500 | н/а | н/а | 500 | н/а | 500 | н/а | н/а |
| МИР | 125 | 250 | н/а | н/а | н/а | 125 | 250 | н/а | н/а | н/а |
| | 500 | 500 | н/а | н/а | н/а | 500 | н/а | н/а | н/а | н/а |
| ЦПХ | 4 | 8 | 63 | 32 | 500 | 2 | 8 | 8 | 16 | 32 |
| | 16 | 8 | 250 | 125 | н/а | 16 | 63 | 16 | 32 | 125 |
| ОКТ | 0.5 | 0.5 | 4 | 32 | 8 | 0.5 | 2 | 2 | 32 | 32 |
| | 2 | 0.5 | 8 | 125 | 16 | 2 | 4 | 4 | 125 | 63 |

лучший результат в серии

второй результат в серии

н/а не активен в концентрации 500 мкг/мл

Результаты исследований подтверждают, что полученные БПС активны также и на мультирезистентных клинических штаммах. Соединение **11e** было сравнимо по активности с октенидином, уступая ему в одно-два разбавления на отдельных штаммах. Коммерческие моно-ЧАС показали очень слабое антибактериальное действие даже при высоких концентрациях. За исключением ЦПХ, который обладал умеренной активностью против клинических штаммов. Это очередное подтверждение превосходящей эффективности пиридиновых ЧАС по сравнению с алкильными.

Также проводились исследования на способность к разрушению бактериальных биопленок (таблица 17). Биопленки - это совокупность

микробных клеток, которые необратимо связаны с поверхностью и заключены в матрицу, состоящую в основном из полисахаридного материала [143]. Подавляющее большинство бактериальных клеток (более 95%) находятся в форме биопленок [144]. В подобном состоянии резистентность микроорганизмов к воздействию биоцидов гораздо выше, чем в виде планктонных клеток [145]. Таким образом, по данным национальных институтов здоровья США 80% инфекционных заболеваний в теле человека вызваны биопленками [146].

Таблица 17. Микробиологическая активность *мета*-замещенных БПС на основе БФ и БФЭ против бактериальных биопленок.

| Соединения | МИК/МБК (мкг/мл) | | | | | | | | | |
|----------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Референс штаммы | | | | | Клинические штаммы | | | | |
| | <i>Sa</i> | <i>Ec</i> | <i>Kp</i> | <i>Ab</i> | <i>Pa</i> | <i>Sa</i> | <i>Ec</i> | <i>Kp</i> | <i>Ab</i> | <i>Pa</i> |
| 11e: n=9, Br | 8 | 16 | 16 | 32 | 125 | 8 | 16 | 16 | 32 | 125 |
| | 16 | 16 | 32 | 125 | 500 | 8 | 32 | 125 | 125 | 500 |
| 11f: n=10, Br | 4 | 16 | 16 | 250 | 125 | 8 | 32 | 16 | 32 | 250 |
| | 16 | 16 | 250 | 250 | н/а | 16 | 32 | 250 | 500 | 500 |
| 12f: n=10, Br | 8 | 16 | 32 | 63 | 125 | 8 | 16 | 32 | 32 | 250 |
| | 16 | 16 | 125 | 500 | н/а | 16 | 63 | 250 | 500 | н/а |
| БАХ | н/а | 250 | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а |
| | н/а | 250 | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а |
| МИР | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а |
| | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а | н/а |
| ЦПХ | 16 | 16 | 63 | 250 | н/а | 8 | 125 | 63 | 250 | н/а |
| | 63 | 63 | 250 | 500 | н/а | 32 | 250 | 500 | 500 | н/а |
| ОКТ | 4 | 8 | 16 | 250 | 125 | 4 | 16 | 16 | 32 | 250 |
| | 8 | 16 | 63 | 250 | 500 | 8 | 125 | 125 | 250 | 250 |

лучший результат в серии

второй результат в серии

н/а не активен в концентрации 500 мкг/мл

Для подавления роста и разрушения биопленок потребовались большие концентрации, но полученные БПС **11e** и **11f** всё еще демонстрировали

сравнимую активность с октенидином и превосходящую по отношению к коммерческим моно-ЧАС (БАХ, МИР и ЦПХ).

Соединения-лидеры (**11e**, **11f**, **12f**) также тестировались на образование резистентности. Бактериальная резистентность – это способность штаммов бактерий обретать устойчивость против воздействия биоцидных агентов любой природы при длительном воздействии.

Для изучения появления резистентности грамположительные и грамотрицательные патогенные бактерии (*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) инкубировали вместе с образцами БПС в субингибирующих концентрациях в течение длительного времени. Каждые несколько суток в период инкубации отбирали пробу штамма и пересеивали. На получившейся новой колонии определяли уровень минимальной бактерицидной концентрации (МБК) БПС и фиксировали ее изменение по сравнению с исходным значением. Процедуру повторяли до тех пор, пока концентрация не перестанет меняться после нескольких пересевов. Рост МБК по сравнению с изначальным показателем констатирует об адаптации микроорганизма к действию дезинфектанта. В качестве соединения эталона использовался коммерческий БПС – октенидина дигидрохлорид (ОКТ). На основе полученных данных построили график в сети координат МБК/время инкубации (рис. 35-39). Выход графика на плато соответствует окончанию эксперимента и свидетельствует о прекращении выработки резистентности микроорганизмами.

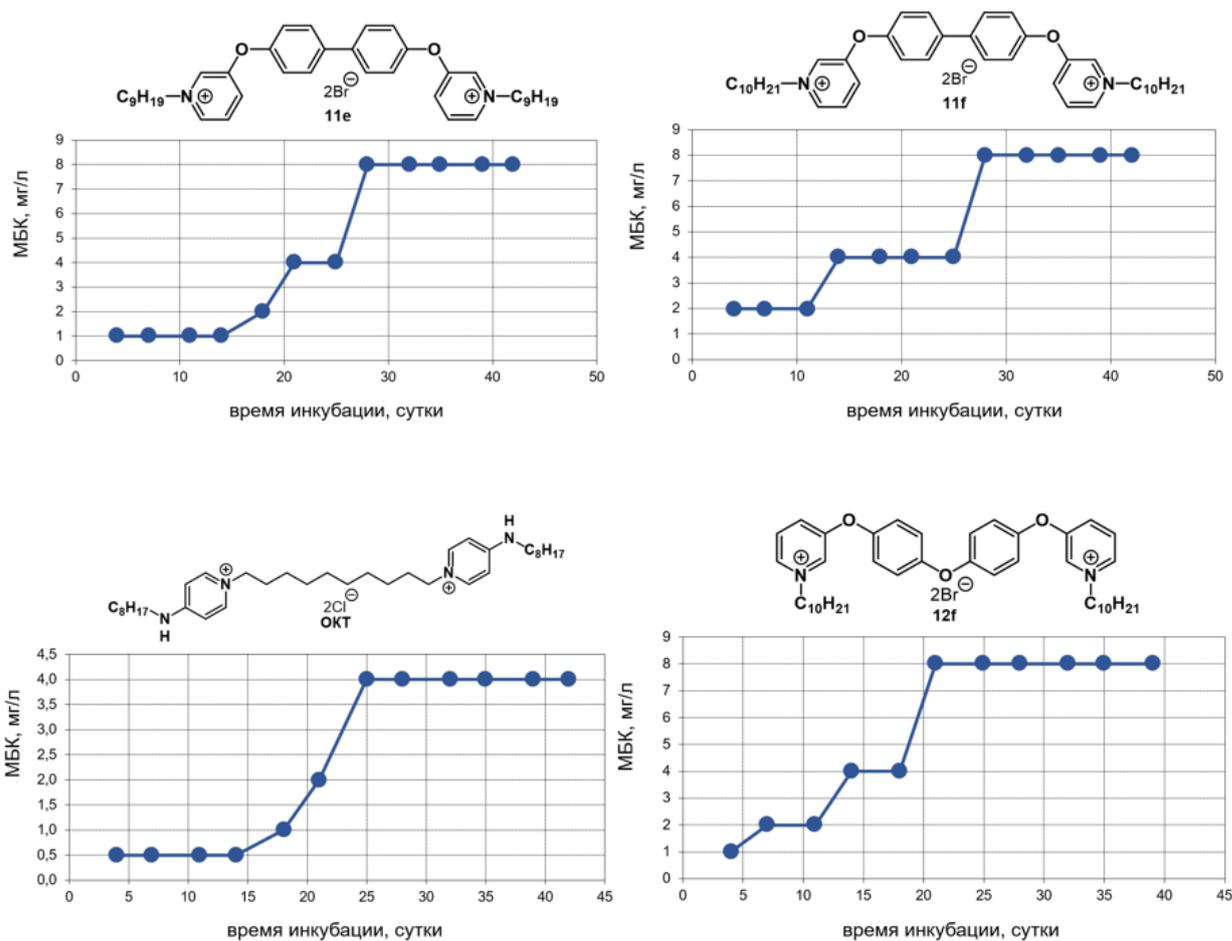


Рисунок 35. Селекция устойчивости штамма *S. Aureus* ATCC 4300 по отношению к БПС.

Грамположительный штамм *S. aureus* вырабатывал резистентность против всех испытуемых БПС после 20-25 дней инкубации. В то время как МБК для **11e**, **11f** и **октенидина** увеличилась в 8 раз, для соединения **11f** концентрация выросла только в 4 раза. Однако, активность **октенидина** оставалась самой высокой спустя 40 дней со значением МБК 4 мг/л (рис. 35).

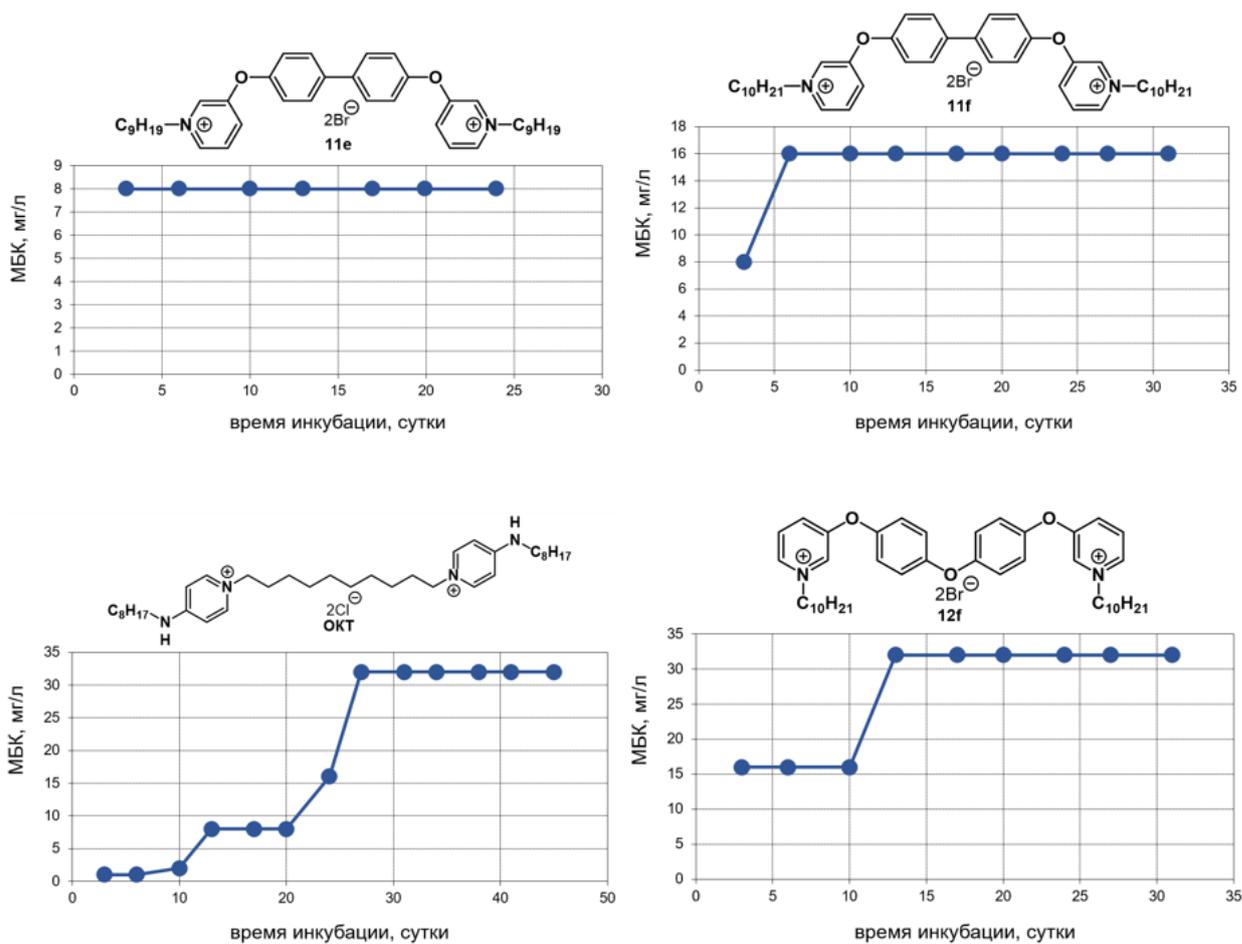


Рисунок 36. Селекция устойчивости штамма *E. coli* ATCC 25922 по отношению к БПС.

Грамотрицательный штамм *E. coli* обрел устойчивость к коммерческому БПС октенидину, увеличив порог МБК в 64 раза за 25 дней инкубации. Против образцов **11f** и **12f** МБК возросла всего в 2 раза (до 16 мг/л и 32 мг/л соответственно). Для соединения **11e** за 25 дней исследования резистентность не проявлялась вовсе, и показатели эффективности оставались на прежнем уровне (рис. 36).

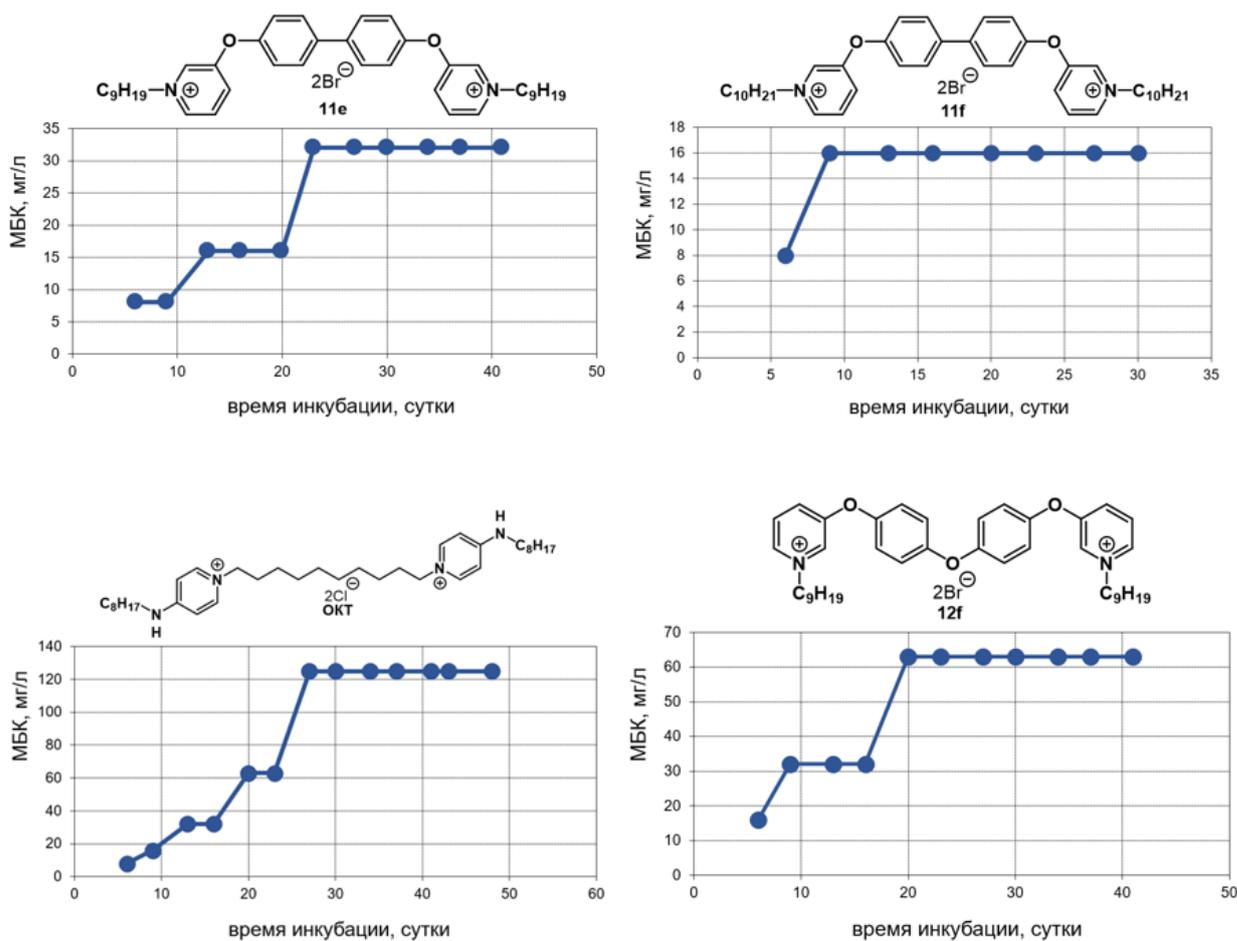


Рисунок 37. Селекция устойчивости штамма *K. pneumoniae* ATCC 700603 по отношению к БПС.

K. pneumoniae начал выработать резистентность ко всем БПС в первые 10 дней инкубации. Изначальная МБК **октенидина** выросла в 16 раз: с 8 мг/л до 125 мг/л в течение месяца. Для новых бис-ЧАС **11e** и **12f** МБК увеличивалась в 4 раза, достигнув показателей в 32 мг/л и 63 мг/л соответственно. Соединение **11f** спустя месяц эксперимента сохранило МБК на уровне 16 мг/л, что в 2 раза больше по сравнению с изначальным показателем (рис. 37).

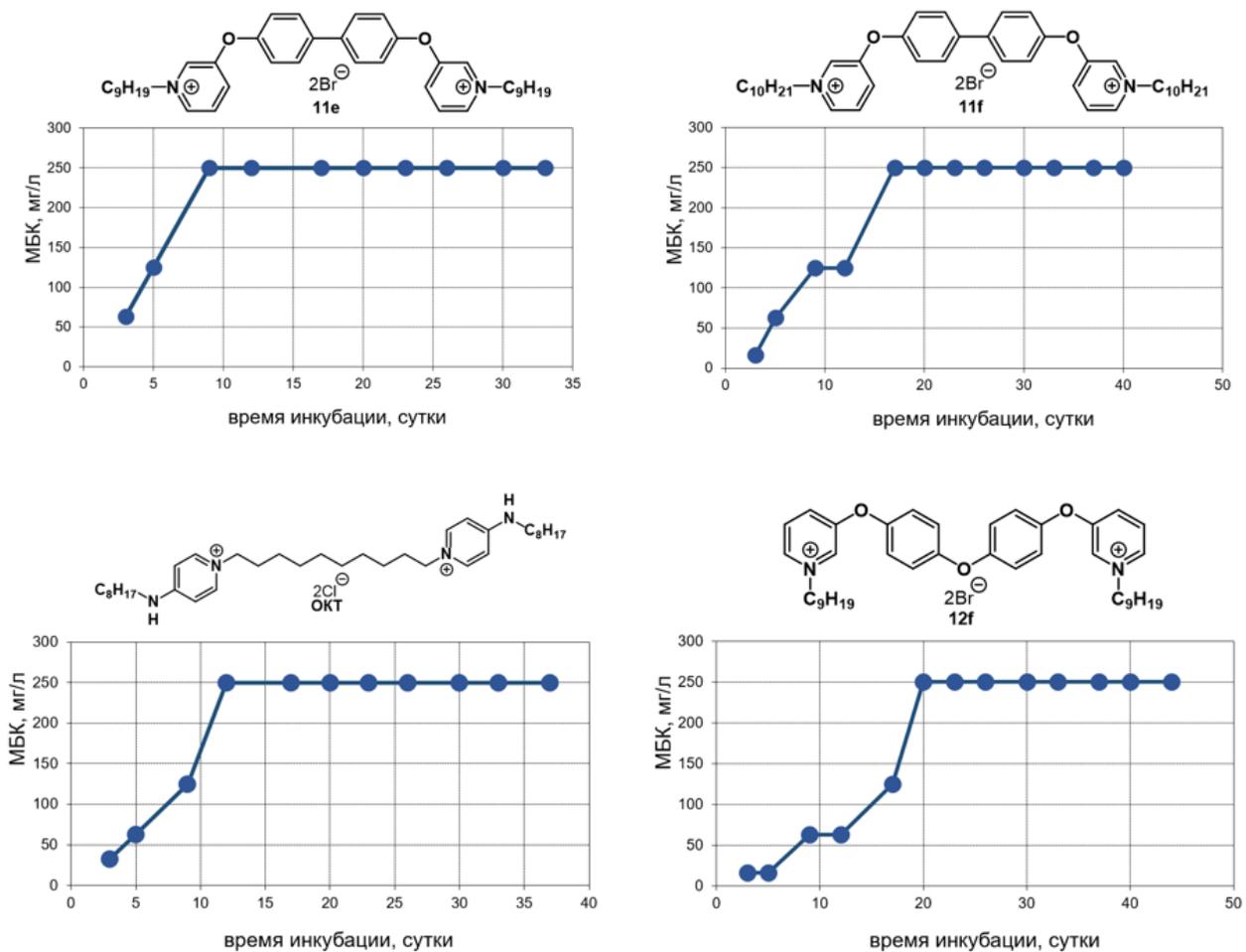


Рисунок 38. Селекция устойчивости штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 по отношению к БПС.

Бактерии *P. aeruginosa* оказались самыми устойчивыми среди всех исследуемых штаммов. Уже за первые 20 суток эксперимента все бис-ЧАС почти потеряли свою активность при показателе МБК в 250 мг/л (рис. 38).

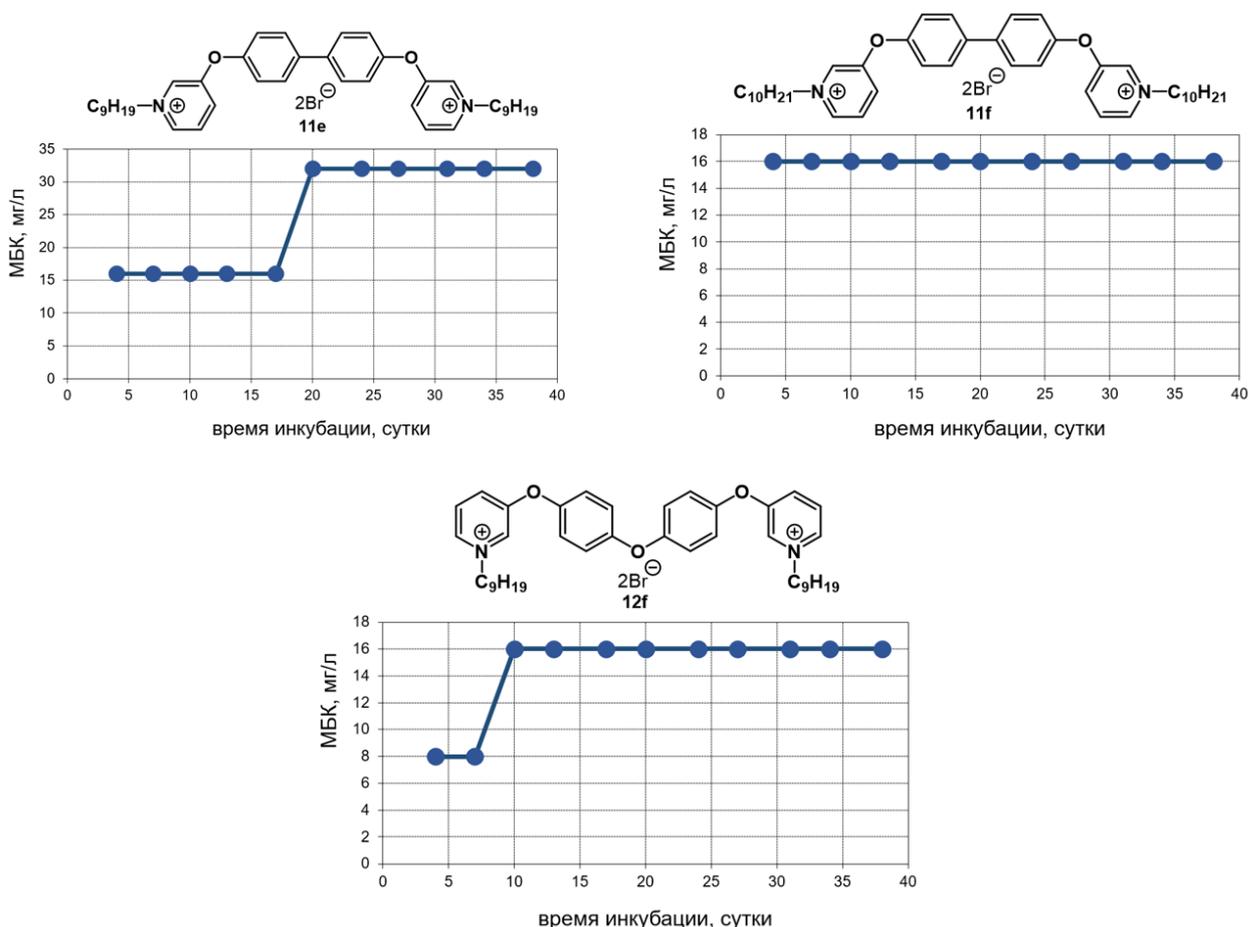


Рисунок 39. Селекция устойчивости штамма *A. baumannii* ATCC 15308 по отношению к БПС.

У соединений **11e** и **12f** за 40 дней инкубации со штаммом *A. baumannii* порог МБК возрос всего в 2 раза до значений 32 мг/л и 16 мг/л соответственно. Бис-ЧАС **11f** не вызывает образование резистентности, сохраняя свою активность на уровне 16 мг/л в течение всего периода инкубации. **Октенидин** изначально показывал плохое биоцидное действие против *A. baumannii* со значением МБК равном 125 мг/л (табл. 16).

В целом, синтезированные *мета*-замещенные БПС на основе БФ (**11e**, **11f**) и ДФЭ (**12f**) проявили хорошую устойчивость к образованию бактериальной резистентности и могут представлять конкуренцию на рынке биоцидов.

На основе соединений-лидеров были изготовлены и протестированы на биоцидное действие лекарственные композиции в смеси со спиртами. Список используемых комбинаций отображен ниже:

- ЧАС + феноксиэтанол/вода (2% раствор) по аналогии с препаратом «Октеписепт» (обозначение ФЭ/Н₂O).
- ЧАС + изопропанол/вода (63.5% раствор) по аналогии с препаратом «Алмадез экспресс» (обозначение ИП/Н₂O).
- ЧАС + пропанол/изопропанол/вода (2:1:2 по объему) по аналогии с препаратом «Бациллол-плюс» (обозначение П/ИП/Н₂O)

В качестве образцов сравнения использовались «пустые» композиции (без ЧАС) и комбинации с эталонными веществами – бензалконием хлоридом (БАХ) и октенидином дигидрохлоридом (ОКТ).

Таблица 18. Микробиологическая активность лекарственных композиций на основе новых БПС и соединений-эталонов.

| Композиция | МИК/МБК (мкг/мл) | | | |
|------------------------------|------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | Референс штаммы | | Клинические штаммы | |
| | <i>Ec</i> | <i>Kp</i> | <i>Ec</i> | <i>Kp</i> |
| 11e+ФЭ/Н₂O | 2 | 4 | 2 | 2 |
| | 2 | 8 | 2 | 4 |
| 11f+ФЭ/Н₂O | 2 | 2 | 4 | 4 |
| | 2 | 4 | 4 | 4 |
| 12f+ФЭ/Н₂O | 2 | 4 | 4 | 8 |
| | 4 | 4 | 4 | 16 |
| БАХ+ФЭ/Н₂O | 16 | 16 | 16 | 32 |
| | 16 | 16 | 32 | 32 |
| ОКТ+ФЭ/Н₂O | 2 | 1 | 2 | 2 |
| | 2 | 1 | 4 | 4 |
| ФЭ/Н₂O | 32 | 63 | 63 | 125 |
| | 32 | 125 | 63 | 250 |
| 11e+ИП/Н₂O | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 11f+ИП/Н₂O | 2 | 4 | 2 | 4 |
| | 2 | 4 | 2 | 8 |
| 12f+ИП/Н₂O | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | 2 | 4 | 2 | 2 |

Таблица 18 (продолжение). Микробиологическая активность лекарственных композиций на основе новых БПС и соединений-эталонов.

| Композиция | МИК/МБК (мкг/мл) | | | |
|--------------------------------|------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | Референс штаммы | | Клинические штаммы | |
| | <i>Ec</i> | <i>Kp</i> | <i>Ec</i> | <i>Kp</i> |
| БАХ+ИП/Н₂О | 8 | 8 | 16 | 32 |
| | 4 | 16 | 125 | 32 |
| ОКТ+ИП/Н₂О | 4 | 1 | 4 | 2 |
| | 4 | 1 | 4 | 4 |
| ИП/Н₂О | 32 | 32 | 32 | 32 |
| | 32 | 63 | 32 | 125 |
| 11e+П/ИП/Н₂О | 2 | 2 | 2 | 4 |
| | 2 | 2 | 2 | 4 |
| 11f+П/ИП/Н₂О | 2 | 2 | 4 | 2 |
| | 2 | 2 | 4 | 2 |
| 12f+П/ИП/Н₂О | 2 | 1 | 2 | 2 |
| | 2 | 1 | 2 | 2 |
| БАХ+П/ИП/Н₂О | 16 | 16 | 16 | 16 |
| | 16 | 16 | 16 | 32 |
| ОКТ+П/ИП/Н₂О | 1 | 1 | 2 | 2 |
| | 1 | 1 | 2 | 8 |
| П/ИП/Н₂О | 32 | 63 | 63 | 125 |
| | 32 | 125 | 63 | 125 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|  | лучший результат в серии |
|  | второй результат в серии |
|  | одинаковый показатель с индивидуальным веществом |

На основе полученных данных выявлены следующие закономерности:

- Все лекарственные композиции на основе новых БПС (**11e, 11f, 12f**) эффективны против грамотрицательных штаммов *E. Coli* и *K. pneumoniae*.
- «Пустые» композиции (без ЧАС) проявляют гораздо меньшую активность, чем в комбинации с активными компонентами.

- Среди композиций самой активной является комбинация ЧАС со смесью спиртов пропанол/изопропанол/вода (2:1:2 по объему), которая немного превосходит по антибактериальным свойствам комбинация ЧАС с 63.5% раствором изопропанола. Феноксизтанол в используемой концентрации оказался менее эффективным. Так, значения МБК для **11e** на референс штамме *K. pneumoniae* и **12f** на клиническом штамме *K. pneumoniae* не отличались от уровня МБК индивидуальных веществ.
- Все лекарственные композиции на основе новых БПС (**11e**, **11f**, **12f**) превосходили по антибактериальной активности на грамотрицательные штаммы коммерчески доступный бензалкония хлорид (**БАХ**) в тех же комбинациях. Соединения **11e** и **12f** в смеси с 63.5% изопропанолом оказывали большую активность против референс и клинического штаммов *E. coli* и клинического штамма *K. pneumoniae* по сравнению с октенидином (**ОКТ**) в той же композиции. Бис-ЧАС **12f** в комбинации со смесью спиртов пропанол/изопропанол/вода (2:1:2 по объему) было сравнимо по микробиологической активности с октенидином (**ОКТ**) в той же комбинации.

Таким образом, нами были разработаны новые лекарственные композиции на основе биспиридиновых солей, проявляющих широкий спектр антибактериальной и противогрибковой активности, превосходящие по своим микробиологическим свойствам коммерчески доступные антисептические препараты.

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1. Приборы, методы и описание полученных соединений.

Исходные реагенты приобретались в Acros Organics и РусХим и не подвергались дальнейшей очистке.

Температуру плавления определяли с применением аппарата для измерения температуры плавления Gallenkamp и Stuart SMP30 в открытых капиллярах и не корректировали.

Спектры ^1H и ^{13}C ядерного магнитного резонанса записывали с помощью спектрометров Bruker AM-300 (^1H : 300 МГц; ^{13}C : 75 МГц), Bruker Avance 400 (^1H : 400 МГц; ^{13}C : 101 МГц), Bruker DRX500 (^1H : 500 МГц; ^{13}C : 125 МГц) с дейтерохлороформом (CDCl_3 ; δ_{H} 7.26), дейтерометанолом (CD_3OD ; δ_{H} 3.31) или дейтеродиметилсульфоксидом (DMSO-d_6 ; δ_{H} 2.50) в качестве растворителя. Данные записывали как химический сдвиг (δ), мультиплетность (с = синглет, д = дублет, дд = дуплет дуплетов, ддд = дуплет дуплетов, т = триплет, м = мультиплет), константу спин-спинового взаимодействия (J Гц).

Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили с применением предварительно покрытых силикагелем алюминиевых пластинок (Kieselgel 60 F₂₅₄) с использованием системы растворителей этилацетат/гексан (1/1 или 1/3) и визуализировали с применением аппарата УФ-излучения с длиной волны $\lambda=254$ нм.

Аналитическую высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на хроматографе Stayer 0892 с применением колонки Luna® (Phenomenex, 5 μm C18 100 Å, 250 x 4.6 мм) и системой растворителей 85:15 MeCN/ H_2O (0.25 M NaClO_4 , 0.1% H_3PO_4). Все растворители перед применением дистиллировали, перегоняли, фильтровали и дегазировали.

Масс-спектры получали непосредственно с применением спектрометра Finningan MAT INCOS 50 (ЭИ, 70 эВ). ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker ALPHA в таблетках KBr.

3.1.1 Экспериментальная часть к главе 2.1.

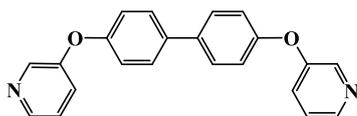
Синтез 4,4''-дибром-*p*-терфенила (6):



К раствору терфенила (2.3 г, 0.01 моль) в дихлорметане (50 мл) при перемешивании добавляли воду (3.9 мл). К полученному раствору при 5°C по каплям добавляли раствор брома (1.28 мл, 0.025 моль). Затем при интенсивном перемешивании добавляли 25% водный раствор пероксида водорода (3.6 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок промывали водой (50 мл) и петролейным эфиром (50 мл) и высушивали. Получали 4,4''-дибром-*p*-терфенил (3.80 г, 0.0098 моль), выход 98%.

$C_{18}H_{12}Br_2$; М. м. 388.1; Белый порошок; Т. пл. 312-314°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.62-7.75 (м, 8H, 8CH_{Ar}), 7.76-7.83 (м, 4H, 4CH_{Ar}) мд;

Синтез 3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]дипиридина (7):

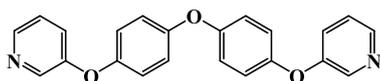


В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 4,4'-дибром-1,1'-бифенил (3.12 г, 10 ммоль), 3-гидроксипиридин (2.09 г, 22 ммоль), карбонат калия (6.07 г, 44 ммоль), порошок меди электролитический (2.79 г, 44 ммоль) и диметилацетамид (50 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течении 48 часов. Затем реакцию смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в

течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали через бумажный фильтр, промывая небольшим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный темно-коричневый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

$C_{22}H_{16}N_2O_2$; М. м. 340.4; Белый порошок (2.55 г, 7.5 ммоль, выход 75%); Т. пл. 85-87°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.11 (д, $J = 8.4$ Гц, 4Н, CH_{Ar}), 7.26-7.39 (м, 4Н, 4СН), 7.57 (д, $J = 8.4$ Гц, 4Н, CH_{Ar}), 8.24-8.52 (м, 4Н, 4СН) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, $CDCl_3$): δ 119.3 (4С), 124.2 (2С), 125.5 (2С), 128.5 (4С), 136.3 (2С), 141.5 (2С), 144.5(2С), 153.8 (2С), 155.9 (2С) мд;

Синтез 3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]дипиридин (8):

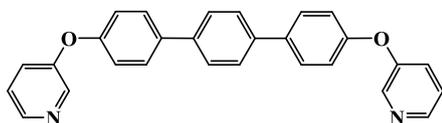


В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 4,4'-дибромдифениловый эфир (3.28 г, 10 ммоль), 3-гидроксипиридин (2.09 г, 22 ммоль), карбонат калия (6.07 г, 44 ммоль), порошок меди электролитический (2.79 г, 44 ммоль) и диметилацетамид (50 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течении 48 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали через бумажный фильтр, промывая небольшим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный темно-коричневый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

$C_{22}H_{16}N_2O_3$; М. м. 356.4; Белый порошок (2.74 г, 7.7 ммоль, выход 77%); Т. пл. 68-70°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): 7.01-7.08 (м, 8Н, CH_{Ar}), 7.26-7.31

(м, 4Н, CH_{Ar}), 8.35-8.44 (м, 4Н, 4СН) мд; ¹³С NMR (75 МГц, CDCl₃): δ 120.0 (4С), 120.5 (4С), 123.9 (2С), 124.5 (2С), 140.8 (2С), 144.0 (2С), 151.5 (2С), 153.6 (2С), 154.2 (2С) мд;

Синтез 3,3'-[*p*-терфенил-4,4''-диилбис(окси)]дипиридин (9):



В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 4,4''-дибром-*p*-терфенил (3.88 г, 10 ммоль), 3-гидроксипиридин (2.09 г, 22 ммоль), карбонат калия (6.07 г, 44 ммоль), порошок меди электролитический (2.79 г, 44 ммоль) и диметилацетамид (100 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течении 72 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 200 мл этилацетат и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали в неохлажденном состоянии, промывая большим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный темно-коричневый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в этилацетате.

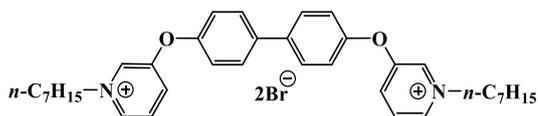
C₂₈H₂₀N₂O₂; М. м. 416.5; Белый порошок (2.7 г, 6.5 ммоль, выход 65%); Т. пл. 187-189°C; ¹Н NMR (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.17 (д, J = 8.6 Гц, 4Н, 4СН_{Ar}), 7.45 (дд, J = 8.3, 4.5 Гц, 2Н, 2СН_{py}), 7.51 (д, J = 8.3, 2.4 Гц, 2Н, 2СН_{py}), 7.76 (с, 4Н, 4СН_{Ar}), 7.77 (д, J = 8.6 Гц, 4Н, 4СН_{Ar}), 8.40 (д, J = 4.5 Гц, 2Н, 2СН_{py}), 8.44 (д, J = 2.4 Гц, 2Н, 2СН_{py}) мд; ¹³С NMR (150 МГц, CDCl₃): δ 118.6, 124.3, 125.5, 126.6, 127.9, 135.0, 137.8, 140.7, 144.3, 152.8, 155.5 мд.

Синтез 3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-алкилпиридиний) дигалогенидов (11а-м):



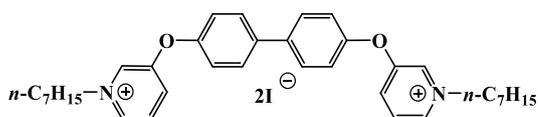
К раствору 3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]дипиридина (0.34 г, 1 ммоль) в метилизобутилкетоне (3 мл) добавляли алкил галогенид (2.2 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали ледяным ацетоном и высушивали. Выход 75-96% в зависимости от алкилгалогенида.

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-гептилпиридиний) дибромид (11a):



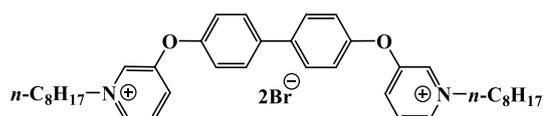
$C_{36}H_{46}Br_2N_2O_2$; М. м. 698.6; Белый порошок (0.57 г, 0.81 ммоль, 81% выход); Т. пл. 259-261°C; 1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.86 (т, J = 6.3 Гц, 6H, 2CH₃), 1.19-1.43 (м, 16H, 8CH₂), 1.91-2.07 (м, 4H, 2CH₂), 4.60 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.32 (д, J = 8.6 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.78 (д, J = 8.6 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.96-8.05 (м, 2H, 2CH), 8.12 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH), 8.72 (д, J = 5.7 Гц, 2H, 2CH), 8.89 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.5 (2C), 27.1 (2C), 29.8 (2C), 32.5 (2C), 32.7 (2C), 63.5 (2C), 121.8 (4C), 130.3 (2C), 130.5 (4C), 134.1 (2C), 136.6 (2C), 139.4 (2C), 140.1 (2C), 155.1 (2C), 159.0 (2C) мд; m/z (%): 439 (2), 362 (1), 340 (25), 262 (8), 234 (5), 185 (3), 135 (24), 78 (41), 57 (100), 41 (92); ν_{max} , (KBr): 3134, 2958, 2925, 2855, 1729, 1490, 1460, 1401, 1385, 1275 cm^{-1}

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-гептилпиридиний) диодид (11b):



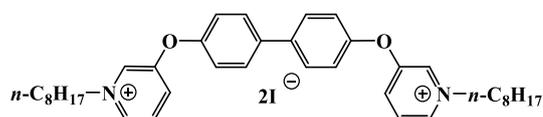
$C_{36}H_{46}I_2N_2O_2$; М. м. 792.6; Желтый порошок (0.67 г, 0.84 ммоль, 84% выход); Т. пл. 249-250°C; 1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.86 (т, J = 6.3 Гц, 6H, 2CH₃), 1.22-1.43 (м, 16H, 8CH₂), 1.93-2.06 (м, 4H, 2CH₂), 4.60 (т, J = 7.4 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.33 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.77 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.96-8.05 (м, 2H, 2CH), 8.12 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH), 8.71 (д, J = 5.6 Гц, 2H, 2CH), 8.88 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.5 (2C), 27.1 (2C), 29.8 (2C), 32.5 (2C), 32.7 (2C), 63.5 (2C), 121.8 (4C), 130.3 (2C), 130.5 (4C), 134.2 (2C), 136.6 (2C), 139.4 (2C), 140.1 (2C), 155.0 (2C), 159.0 (2C) мд; m/z (%): 439 (1), 340 (25), 262 (8), 226 (9), 152 (6), 127 (11), 78 (13), 57 (100), 41 (54), 29 (41); ν_{max} , (KBr): 3132, 2954, 2925, 2853, 1729, 1490, 1460, 1385, 1275, 826 cm^{-1}

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиний) дибромид (11c):



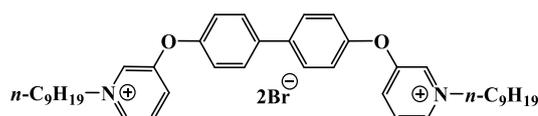
$C_{38}H_{50}Br_2N_2O_2$; М. м. 726.6; Белый порошок (0.62 г, 0.85 ммоль, 85% выход); Т. пл. 245-246°C; 1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.44 (м, 20H, 10CH₂), 1.89-2.08 (м, 4H, 2CH₂), 4.61 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.32 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.78 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.97-8.07 (м, 2H, 2CH), 8.12 (д, J = 7.3 Гц, 2H, 2CH), 8.73 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH), 8.89 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.6 (2C), 27.1 (2C), 30.0 (2C), 30.1 (2C), 32.5 (2C), 32.8 (2C), 63.4 (2C), 121.8 (4C), 130.3 (2C), 130.5 (4C), 134.1 (2C), 136.6 (2C), 139.4 (2C), 140.2 (2C), 155.1 (2C), 159.0 (2C) мд; m/z (%): 340 (100), 291 (3), 262 (10), 233 (6), 182 (2), 152 (4), 139 (4), 110 (2), 78 (7), 18 (53); ν_{max} , (KBr): 2957, 2925, 2854, 1494, 1473, 1274, 1205, 829, 811, 680 cm^{-1}

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиний) диодид (11d):



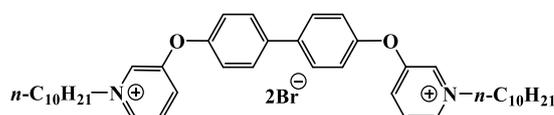
$C_{38}H_{50}I_2N_2O_2$; М. м. 820.6; Желтый порошок (0.72 г, 0.88 ммоль, 88% выход); Т. пл. 235-237°C; 1H NMR (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.44 (м, 20H, 10CH₂), 1.89-2.01 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.40 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.86 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.12-8.19 (м, 2H, 2CH), 8.27 (д, J = 7.3 Гц, 2H, 2CH), 8.92 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH), 9.19 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.4 (2C), 22.5 (2C), 25.9 (2C), 28.8 (2C), 28.9 (2C), 31.2 (2C), 31.6 (2C), 61.6 (2C), 120.6 (4C), 129.3 (2C), 129.6 (4C), 134.1 (2C), 136.7 (2C), 137.0 (2C), 140.0 (2C), 154.5 (2C), 156.6 (2C) мд; m/z (%): 340 (100), 291 (3), 262 (10), 233 (6), 182 (2), 152 (4), 139 (4), 110 (2), 78 (7), 18 (53); ν_{max} , (KBr): 2957, 2925, 2854, 1494, 1473, 1274, 1205, 829, 811, 680 cm^{-1}

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-нонилпиридиний) дибромид (11e):



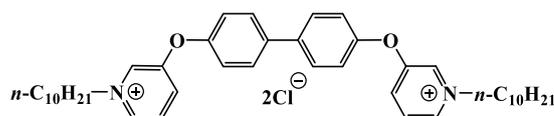
$C_{40}H_{54}Br_2N_2O_2$; М. м. 754.7; Белый порошок (0.66 г, 0.88 ммоль, 88% выход); Т. пл. 268-269°C; 1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.41 (м, 24H, 12CH₂), 1.87-2.05 (м, 4H, 2CH₂), 4.59 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.32 (д, J = 8.6 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.77 (д, J = 8.6 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.97-8.07 (м, 2H, 2CH), 8.13 (д, J = 7.3 Гц, 2H, 2CH), 8.70 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH), 8.89 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.7 (2C), 27.2 (2C), 30.1 (2C), 30.3 (2C), 30.4 (2C), 32.5 (2C), 32.9 (2C), 63.5 (2C), 121.8 (4C), 130.3 (2C), 130.5 (4C), 134.1 (2C), 136.6 (2C), 139.4 (2C), 140.1 (2C), 155.1 (2C), 159.0 (2C) мд; m/z (%): 467 (1), 340 (28), 262 (6), 234 (3), 151 (6), 135 (61), 71 (40), 55 (62), 43 (90), 27 (100); ν_{max} , (KBr): 3102, 2955, 2926, 2855, 1580, 1491, 1276, 1201, 827, 682 cm^{-1}

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиний) дибромид (11f):



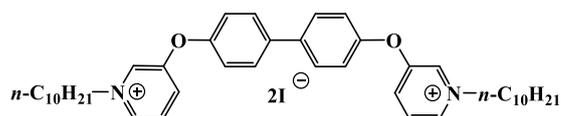
$C_{42}H_{58}Br_2N_2O_2$; М. м. 782.8; Белый порошок (0.67 г, 0.85 ммоль, 85% выход); Т. пл. 237-239°C; 1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, J = 6.3 Гц, 6H, 2CH₃), 1.13-1.47 (м, 28H, 14CH₂), 1.90-2.08 (м, 4H, 2CH₂), 4.61 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.32 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.78 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.95-8.07 (м, 2H, 2CH), 8.12 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH), 8.73 (д, J = 5.6 Гц, 2H, 2CH), 8.89 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.7 (2C), 27.1 (2C), 30.0 (2C), 30.3 (2C), 30.4 (2C), 30.5 (2C), 32.5 (2C), 33.0 (2C), 63.4 (2C), 121.7 (4C), 130.3 (2C), 130.5 (4C), 134.1 (2C), 136.6 (2C), 139.4 (2C), 140.1 (2C), 155.1 (2C), 159.0 (2C) мд; m/z (%): 620 (1), 558 (1), 481 (5), 354 (2), 340 (100), 262 (89), 149 (5), 137 (25), 18 (4); ν_{max} , (KBr): 2957, 2923, 2852, 1495, 1473, 1274, 1205, 829, 811, 679 см⁻¹

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиний) дихлорид (11g):



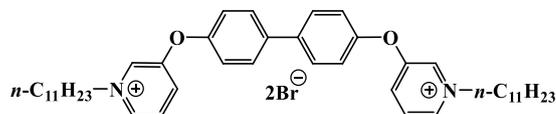
$C_{42}H_{58}Cl_2N_2O_2$; М. м. 693.8; Белый порошок (0.52 г, 0.75 ммоль, 75% выход); Т. пл. 266-267°C; 1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, J = 6.3 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.42 (м, 28H, 14CH₂), 1.92-2.06 (м, 4H, 2CH₂), 4.59 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.32 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.77 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.98-8.03 (м, 2H, 2CH), 8.12 (д, J = 7.9 Гц, 2H, 2CH), 8.71 (д, J = 5.3 Гц, 2H, 2CH), 8.89 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.7 (2C), 27.1 (2C), 30.1 (2C), 30.3 (2C), 30.4 (2C), 30.5 (2C), 32.5 (2C), 33.0 (2C), 63.4 (2C), 121.7 (4C), 130.3 (2C), 130.5 (4C), 134.1 (2C), 136.6 (2C), 139.4 (2C), 140.2 (2C), 155.1 (2C), 159.0 (2C) мд; m/z (%): 481 (4), 340 (35), 263 (36), 234 (8), 186 (7), 139 (8), 91 (100), 55 (48), 43 (80), 29 (65); ν_{max} , (KBr): 2955, 2926, 2855, 1580, 1492, 1469, 1276, 1202, 827, 752 см⁻¹

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиний) диодид (11h):



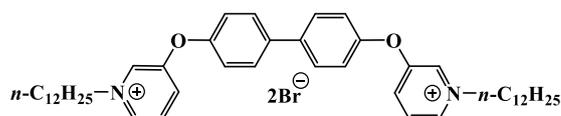
$C_{42}H_{58}I_2N_2O_2$; М. м. 876.8; Желтый порошок (0.79 г, 0.9 ммоль, 90% выход); Т. пл. 236-238°C; 1H NMR (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, J = 6.3 Гц, 6H, 2CH₃), 1.19-1.37 (м, 28H, 14CH₂), 1.90-2.01 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.40 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.86 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.13-8.19 (м, 2H, 2CH), 8.27 (д, J = 7.3 Гц, 2H, 2CH), 8.92 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH), 9.19 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.4 (2C), 22.6 (2C), 25.9 (2C), 28.9 (2C), 29.1 (2C), 29.3 (2C), 29.4 (2C), 31.2 (2C), 31.8 (2C), 61.6 (2C), 120.6 (4C), 129.3 (2C), 129.6 (4C), 134.1 (2C), 136.7 (2C), 137.0 (2C), 140.0 (2C), 154.4 (2C), 156.6 (2C) мд; m/z (%): 620 (1), 558 (1), 481 (5), 354 (2), 340 (100), 262 (89), 149 (5), 137 (25), 18 (4); ν_{max} , (KBr): 2957, 2923, 2852, 1495, 1473, 1274, 1205, 829, 811, 679 cm^{-1}

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-ундецилпиридиний) дибромид (11i):



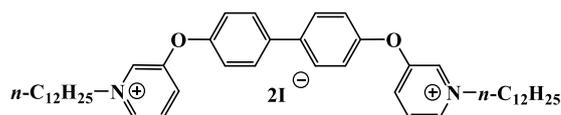
$C_{44}H_{62}Br_2N_2O_2$; М. м. 810.8; Белый порошок (0.78 г, 0.96 ммоль, 96% выход); Т. пл. 263-265°C; 1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.10-1.43 (м, 32H, 16CH₂), 1.92-2.07 (м, 4H, 2CH₂), 4.60 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.32 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.77 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.97-8.07 (м, 2H, 2CH), 8.12 (д, J = 7.3 Гц, 2H, 2CH), 8.71 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH), 8.88 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.7 (2C), 27.2 (2C), 30.1 (2C), 30.4 (2C), 30.5 (2C), 30.6 (4C), 32.5 (2C), 33.0 (2C), 63.5 (2C), 121.8 (4C), 130.3 (2C), 130.5 (4C), 134.1 (2C), 136.6 (2C), 139.4 (2C), 140.2 (2C), 155.1 (2C), 159.0 (2C) мд; m/z (%): 495 (6), 423 (1), 367 (1), 340 (98), 311 (1), 262 (22), 204 (3), 135 (95), 85 (37), 41 (100); ν_{max} , (KBr): 2956, 2924, 2854, 1581, 1492, 1278, 1202, 843, 815, 681 cm^{-1}

3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-додецилпиридиний) дибромид (11j):



$C_{46}H_{66}Br_2N_2O_2$; М. м. 838.9; Белый порошок (0.77 г, 0.92 ммоль, 92% выход); Т. пл. 239-241°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, J = 6.2 Гц, 6H, 2CH₃), 1.12-1.44 (м, 36H, 18CH₂), 1.85-2.06 (м, 4H, 2CH₂), 4.65 (т, J = 7.2 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.40 (д, J = 8.2 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.86 (д, J = 8.2 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.12-8.22 (м, 2H, 2CH), 8.27 (д, J = 8.5 Гц, 2H, 2CH), 8.95 (д, J = 5.5 Гц, 2H, 2CH), 9.22 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.4 (2C), 28.6 (2C), 28.8 (2C), 28.9 (6C), 30.8 (2C), 31.2 (2C), 60.9 (2C), 120.0 (4C), 128.8 (2C), 129.0 (4C), 133.5 (2C), 136.2 (2C), 136.4 (2C), 139.6 (2C), 153.9 (2C), 156.0 (2C) мд; m/z (%): 678 (4), 581 (1), 508 (14), 416 (1), 357 (1), 340 (100), 262 (3), 151 (2), 137 (4), 18 (12); ν_{max} , (КВг): 2956, 2922, 2852, 1495, 1471, 1274, 1205, 829, 811, 679 cm^{-1}

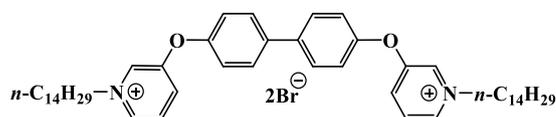
3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-додецилпиридиний) диодид (11k):



$C_{46}H_{66}I_2N_2O_2$; М. м. 932.9; Желтый порошок (0.86 г, 0.92 ммоль, 92% выход); Т. пл. 233-234°C; 1H NMR (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.86 (т, J = 6.2 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.39 (м, 36H, 18CH₂), 1.85-2.01 (м, 4H, 2CH₂), 4.62 (т, J = 7.2 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.40 (д, J = 8.2 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.85 (д, J = 8.2 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.12-8.22 (м, 2H, 2CH), 8.27 (д, J = 8.5 Гц, 2H, 2CH), 8.91 (д, J = 5.5 Гц, 2H, 2CH), 9.18 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.1 (2C), 25.3 (2C), 28.4 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (4C), 28.9 (2C), 29.0 (2C), 30.7 (2C), 31.2 (2C), 61.0 (2C), 120.1 (4C), 128.8 (2C), 129.0 (4C), 133.5 (2C), 136.1 (2C), 136.5 (2C), 139.5 (2C), 153.9 (2C), 156.0 (2C) мд; m/z (%): 678 (4), 581 (1), 508 (14), 416 (1), 357 (1), 340 (100), 262

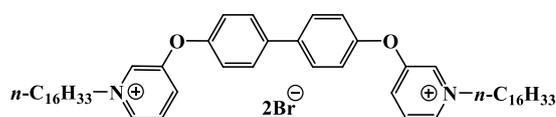
(3), 151 (2), 137 (4), 18 (12); ν_{\max} , (KBr): 2956, 2922, 2852, 1495, 1471, 1274, 1205, 829, 811, 679 cm^{-1}

**3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-тетрадецилпиридиний)
дибромид (11l):**



$\text{C}_{50}\text{H}_{74}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$; М. м. 895.0; Белый порошок (0.84 г, 0.94 ммоль, 94% выход); Т. пл. 244-246°C; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.13-1.43 (м, 44H, 22CH₂), 1.90-2.07 (м, 4H, 2CH₂), 4.60 (т, $J = 7.5$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.32 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.78 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.96-8.06 (м, 2H, 2CH), 8.12 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, 2CH), 8.72 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H, 2CH), 8.89 (с, 2H, 2CH) мд; $^{13}\text{C NMR}$ (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.7 (2C), 27.1 (2C), 30.0 (2C), 30.4 (2C), 30.5 (2C), 30.6 (2C), 30.7 (8C), 32.5 (2C), 33.0 (2C), 63.5 (2C), 121.7 (4C), 130.3 (2C), 130.5 (4C), 134.2 (2C), 136.7 (2C), 139.5 (2C), 140.2 (2C), 155.1 (2C), 159.0 (2C) мд; m/z (%): 340 (50), 278 (8), 262 (98), 234 (38), 197 (8), 149 (50), 135 (100), 85 (17), 71 (20), 43 (10); ν_{\max} , (KBr): 2921, 2851, 1507, 1495, 1470, 1274, 1205, 829, 810, 679 cm^{-1}

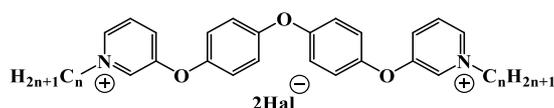
**3,3'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-гексадецилпиридиний)
дибромид (11m):**



$\text{C}_{54}\text{H}_{82}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$; М. м. 951.1; Белый порошок (0.89 г, 0.94 ммоль, 94% выход); Т. пл. 250-251°C; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, $J = 6.1$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.12-1.46 (м, 52H, 26CH₂), 1.86-2.04 (м, 4H, 2CH₂), 4.65 (т, $J = 6.6$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.41 (д, $J = 8.1$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.87 (д, $J = 8.1$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.11-8.22 (м, 2H, 2CH), 8.28 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, 2CH), 8.96 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H, 2CH), 9.22 (с, 2H, 2CH) мд; $^{13}\text{C NMR}$ (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.3 (2C),

28.6 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (4C), 28.9 (10C), 30.7 (2C), 31.2 (2C), 60.9 (2C), 120.0 (4C), 128.8 (2C), 129.0 (4C), 133.5 (2C), 136.2 (2C), 136.4 (2C), 139.6 (2C), 153.9 (2C), 156.0 (2C) мд; m/z (%): 677 (2), 565 (5), 508 (13), 429 (1), 354 (1), 340 (100), 262 (6), 151 (5), 135 (20), 28 (11); ν_{\max} , (KBr): 2920, 2851, 1507, 1495, 1470, 1274, 1205, 829, 810, 679 cm^{-1}

Синтез 3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-алкилпиридиний) дигалогенидов (12а-м):



К раствору 3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]дипиридин (0.36 г, 1 ммоль) в метилизобутилкетоне (3 мл) добавляли алкил галогенид (2.2 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали ледяным ацетоном и высушивали. Выход 77-95% в зависимости от алкилгалогенида.

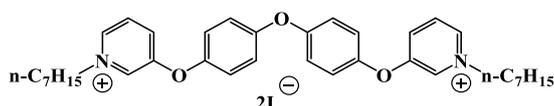
3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-гептилпиридиний) дибромид (12а):



$\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 714.6; Белый порошок (0.62 г, 0.87 ммоль, 87% выход); Т. пл. 183-185°C; ^1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.85 (т, $J = 6.7$ Гц, 6H, 2 CH_3), 1.15-1.42 (м, 16H, 8 CH_2), 1.91-2.05 (м, 4H, 2 CH_2), 4.59 (т, $J = 7.6$ Гц, 4H, 2 CH_2N^+), 7.16 (д, $J = 9.0$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.25 (д, $J = 9.0$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.93-8.04 (м, 2H, 2CH), 8.12 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, 2CH), 8.68 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H, 2CH), 8.84 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.5 (2C), 27.1 (2C), 29.7 (2C), 32.5 (2C), 32.7 (2C), 63.4 (2C), 122.0 (4C), 123.1 (4C), 130.2 (2C), 133.6 (2C), 136.2 (2C), 139.9 (2C), 150.9 (2C), 156.6 (2C), 159.5 (2C) мд; m/z (%): 540

(2), 455 (3), 356 (27), 335 (1) , 279 (10), 202 (4), 157 (6), 135 (58), 57 (99), 41 (100); ν_{\max} , (KBr): 3103, 2929, 2858, 1580, 1490, 1402, 1281, 1242, 1189, 752, cm^{-1}

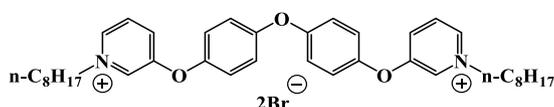
3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-гептилпиридиний) дийодид (12b):



$\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 808.6; Желтый порошок (0.74 г, 0.91 ммоль, 91% выход); Т. пл. 157-159°C; ^1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.85 (т, J = 6.7 Гц, 6H, 2CH₃), 1.15-1.42 (м, 16H, 8CH₂), 1.91-2.05 (м, 4H, 2CH₂), 4.60 (т, J = 7.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.16 (д, J = 9.0 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.27 (д, J = 9.0 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.93-8.04 (м, 2H, 2CH), 8.12 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH), 8.68 (д, J = 5.7 Гц, 2H, 2CH), 8.84 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.5 (2C), 27.1 (2C), 29.7 (2C), 32.5 (2C), 32.7 (2C), 63.4 (2C), 122.1 (4C), 123.2 (4C), 130.2 (2C), 133.7 (2C), 136.2 (2C), 139.8 (2C), 150.8 (2C), 156.5 (2C), 159.4 (2C) мд; m/z (%): 540 (2), 455 (3), 356 (27), 335 (1) , 279 (10), 202 (4), 157 (6), 135 (58), 57 (99), 41 (100); ν_{\max} , (KBr): 3103, 2929, 2858, 1580, 1490, 1402, 1281, 1242, 1189, 752, cm^{-1}

1

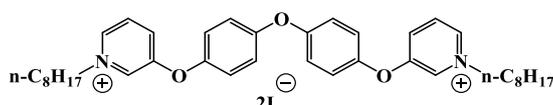
3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-октилпиридиний) дибромид (12c):



$\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 742.6; Белый порошок (0.63 г, 0.85 ммоль, 85% выход); Т. пл. 200-202°C; ^1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, J = 6.5 Гц, 6H, 2CH₃), 1.11-1.47 (м, 20H, 10CH₂), 1.86-2.07 (м, 4H, 2CH₂), 4.59 (т, J = 7.4 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.16 (д, J = 8.50 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.25 (д, J = 8.5 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.92-8.03 (м, 2H, 2CH), 8.01 (д, J = 8.5 Гц, 2H, 2CH), 8.68 (д, J = 5.1 Гц, 2H, 2CH), 8.85 (с,

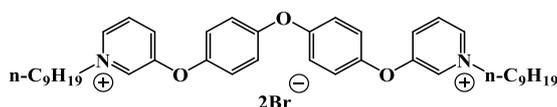
2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.6 (2C), 27.2 (2C), 30.0 (2C), 30.1 (2C), 32.5 (2C), 32.8 (2C), 63.5 (2C), 122.1 (4C), 123.1 (4C), 130.2 (2C), 133.7 (2C), 136.2 (2C), 139.9 (2C), 150.9 (2C), 156.6 (2C), 159.5 (2C) мд; m/z (%): 580 (2), 469 (2), 436 (1), 356 (100), 327 (1), 278 (4), 194 (2), 137 (23), 71 (12), 41 (15); ν_{max} , (KBr): 2927, 2855, 1490, 1281, 1240, 1189, 1151, 850, 809, 684 cm^{-1}

3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-октилпиридиний) дийодид (12d):



$\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 836.6; Желтый порошок (0.75 г, 0.9 ммоль, 90% выход); Т. пл. 159-160°C; ^1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.85 (т, $J = 6.5$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.11-1.47 (м, 20H, 10CH₂), 1.86-2.07 (м, 4H, 2CH₂), 4.60 (т, $J = 7.4$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.17 (д, $J = 8.50$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.27 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.91-8.03 (м, 2H, 2CH), 8.08 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, 2CH), 8.68 (д, $J = 5.1$ Гц, 2H, 2CH), 8.85 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.6 (2C), 27.1 (2C), 30.0 (2C), 30.1 (2C), 32.5 (2C), 32.8 (2C), 63.4 (2C), 122.1 (4C), 123.2 (4C), 130.3 (2C), 133.7 (2C), 136.2 (2C), 139.8 (2C), 150.8 (2C), 156.5 (2C), 159.4 (2C) мд; m/z (%): 580 (2), 469 (2), 436 (1), 356 (100), 327 (1), 278 (4), 194 (2), 137 (23), 71 (12), 41 (15); ν_{max} , (KBr): 2927, 2855, 1490, 1281, 1240, 1189, 1151, 850, 809, 684 cm^{-1}

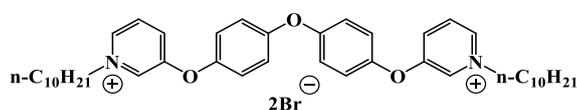
3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-нонилпиридиний) дибромид (12e):



$\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 770.7; Белый порошок (0.65 г, 0.84 ммоль, 84% выход); Т. пл. 207-208°C; ^1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, $J = 6.8$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.15-1.42 (м, 24H, 12CH₂), 1.91-2.05 (м, 4H, 2CH₂), 4.59 (т, $J = 7.6$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.15 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.25 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.95-8.03

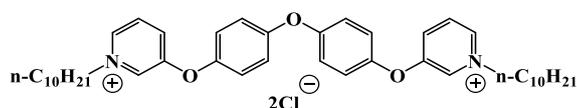
(м, 2H, 2CH), 8.08 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH), 8.68 (д, J = 5.6 Гц, 2H, 2CH), 8.84 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.7 (2C), 27.1 (2C), 30.1 (2C), 30.2 (2C) 30.4 (2C), 32.5 (2C), 32.9 (2C), 63.4 (2C), 122.0 (4C), 123.1 (4C), 130.2 (2C), 133.6 (2C), 136.2 (2C), 139.9 (2C), 150.9 (2C), 156.6 (2C), 159.5 (2C) мд; m/z (%): 483 (3), 406 (3), 356 (8), 279 (7), 171 (6), 135 (76), 85 (24), 71 (34), 55 (53), 41 (100); ν_{max} , (KBr): 2955, 2927, 2855, 1580, 1490, 1280, 1242, 1189, 850, 684 cm^{-1}

3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-децилпиридиний) дибромид (12f):



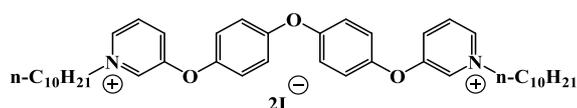
$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 798.8; Белый порошок (0.72 г, 0.9 ммоль, 90% выход); Т. пл. 207-208°C; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, J = 6.3 Гц, 6H, 2CH₃), 1.13-1.41 (м, 28H, 14CH₂), 1.82-2.03 (м, 4H, 2CH₂), 4.65 (т, J = 7.3 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.23 (д, J = 8.8 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.37 (д, J = 8.8 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.09-8.17 (м, 2H, 2CH), 8.20 (д, J = 8.5 Гц, 2H, 2CH), 8.94 (д, J = 5.1 Гц, 2H, 2CH), 9.18 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (2C), 30.7 (2C), 31.2 (2C), 60.9 (2C), 120.6 (4C), 121.6 (4C), 128.9 (2C), 132.6 (2C), 135.6 (2C), 139.1 (2C), 149.6 (2C), 154.1 (2C), 156.6 (2C) мд; m/z (%): 636 (1), 581 (2), 497 (3), 436 (1), 356 (100), 278 (4), 222 (2), 149 (4), 135 (26), 43 (17); ν_{max} , (KBr): 2956, 2924, 2853, 1497, 1474, 1282, 1244, 1190, 811, 680 cm^{-1}

3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-децилпиридиний) дихлорид (12g):



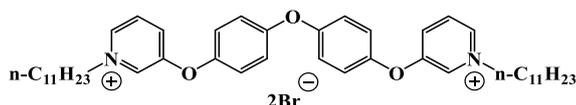
$C_{42}H_{58}Cl_2N_2O$; М. м. 709.8; Белый порошок (0.55 г, 0.77 ммоль, 77% выход); Т. пл. 229-230°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.84 (т, J = 6.7 Гц, 6H, 2CH₃), 1.21-1.32 (м, 28H, 14CH₂), 1.83-2.00 (м, 4H, 2CH₂), 4.64 (т, J = 6.6 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.21 (д, J = 9.0 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.35 (д, J = 9.0 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.09-8.22 (м, 4H, 4CH), 8.94 (д, J = 5.4 Гц, 2H, 2CH), 9.20 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.3 (2C), 28.5 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (2C), 30.8 (2C), 31.2 (2C), 60.7 (2C), 120.5 (4C), 121.6 (4C), 128.9 (2C), 132.6 (2C), 135.7 (2C), 139.2 (2C), 149.6 (2C), 154.1 (2C), 156.5 (2C) мд; m/z (%): 639 (1), 497 (11), 420 (1), 356 (8), 279 (1), 263 (1), 157 (1), 91 (82), 43 (100), 27 (38); ν_{max} , (KBr): 3018, 2926, 2855, 1581, 1491, 1402, 1280, 1242, 1189, 751 cm^{-1}

3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-децилпиридиний) дийодид (12h):



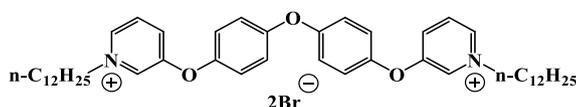
$C_{42}H_{58}I_2N_2O_3$; М. м. 892.8; Желтый порошок (0.82 г, 0.92 ммоль, 92% выход); Т. пл. 161-163°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, J = 6.3 Гц, 6H, 2CH₃), 1.13-1.41 (м, 28H, 14CH₂), 1.82-2.03 (м, 4H, 2CH₂), 4.60 (т, J = 7.3 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.21 (д, J = 8.8 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.35 (д, J = 8.8 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.09-8.17 (м, 2H, 2CH), 8.18 (д, J = 8.5 Гц, 2H, 2CH), 8.86 (д, J = 5.1 Гц, 2H, 2CH), 9.11 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (2C), 30.7 (2C), 31.2 (2C), 61.0 (2C), 120.6 (4C), 121.7 (4C), 128.9 (2C), 132.6 (2C), 135.5 (2C), 139.0 (2C), 149.5 (2C), 154.1 (2C), 156.7 (2C) мд; m/z (%): 636 (1), 581 (2), 497 (3), 436 (1), 356 (100), 278 (4), 222 (2), 149 (4), 135 (26), 43 (17); ν_{max} , (KBr): 2956, 2924, 2853, 1497, 1474, 1282, 1244, 1190, 811, 680 cm^{-1}

3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-ундецилпиридиний) дибромид (12i):



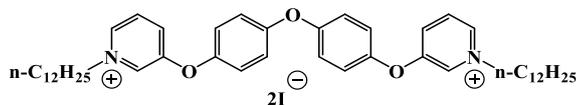
$C_{44}H_{62}Br_2N_2O_3$; М. м. 826.8; Белый порошок (0.79 г, 0.95 ммоль, 95% выход); Т. пл. 216-217°C; 1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, $J = 6.3$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.15-1.46 (м, 32H, 16CH₂), 1.94-2.08 (м, 4H, 2CH₂), 4.59 (т, $J = 7.6$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.16 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.25 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.95-8.03 (м, 2H, 2CH), 8.08 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, 2CH), 8.68 (д, $J = 5.1$ Гц, 2H, 2CH), 8.85 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.7 (2C), 27.2 (2C), 30.1 (2C), 30.4 (2C), 30.5 (2C), 30.6 (2C), 30.7 (2C), 32.6 (2C), 33.0 (2C), 63.4 (2C), 122.1 (4C), 123.1 (4C), 130.2 (2C), 133.6 (2C), 136.3 (2C), 139.9 (2C), 150.9 (2C), 156.6 (2C), 159.5 (2C) мд; m/z (%): 511 (1), 356 (12), 279 (5), 234 (6), 178 (1), 137 (63), 109 (19), 57 (43), 43 (100), 28 (65); ν_{max} , (KBr): 3013, 2926, 2855, 1580, 1490, 1401, 1280, 1242, 1189, 752 cm^{-1}

3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-додecilпиридиний) дибромид (12j):



$C_{46}H_{66}Br_2N_2O_3$; М. м. 854.9; Белый порошок (0.81 г, 0.95 ммоль, 95% выход); Т. пл. 212-213°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, $J = 6.4$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.12-1.45 (м, 36H, 18CH₂), 1.94 (м, 4H, 2CH₂), 4.65 (т, $J = 7.4$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.23 (д, $J = 8.1$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.37 (д, $J = 8.1$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.08-8.17 (м, 2H, 2CH), 8.20 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, 2CH), 8.93 (д, $J = 5.1$ Гц, 2H, 2CH), 9.17 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (2C), 28.7 (6C), 28.9 (2C), 30.7 (2C), 31.2 (2C), 60.9 (2C), 120.6 (4C), 121.6 (4C), 128.9 (2C), 132.6 (2C), 135.6 (2C), 139.1 (2C), 149.6 (2C), 154.1 (2C), 156.6 (2C) мд; m/z (%): 525 (5), 432 (1), 383 (1), 356 (100), 278 (4), 250 (3), 178 (2), 137 (45), 69 (28), 43 (64); ν_{max} , (KBr): 2956, 2923, 2852, 1497, 1473, 1282, 1244, 1191, 811, 680 cm^{-1}

3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-додecilпиридиний) дийодид (12k):



$C_{46}H_{66}I_2N_2O_3$; М. м. 948.9; Желтый порошок (0.87 г, 0.92 ммоль, 92% выход); Т. пл. 153-155°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, J = 6.4 Гц, 6H, 2CH₃), 1.12-1.45 (м, 36H, 18CH₂), 1.85-2.01 (м, 4H, 2CH₂), 4.60 (т, J = 7.4 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.21 (д, J = 8.1 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.35 (д, J = 8.1 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.08-8.16 (м, 2H, 2CH), 8.18 (д, J = 7.9 Гц, 2H, 2CH), 8.86 (д, J = 5.1 Гц, 2H, 2CH), 9.10 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.5 (2C), 23.7 (2C), 27.1 (2C), 30.1 (2C), 30.4 (2C), 30.5 (4C), 30.6 (2C), 30.7 (2C), 32.5 (2C), 33.0 (2C), 63.4 (2C), 122.1 (4C), 123.2 (4C), 130.3 (2C), 133.7 (2C), 136.2 (2C), 139.8 (2C), 150.8 (2C), 156.5 (2C), 159.4 (2C) мд; m/z (%): 525 (5), 432 (1), 383 (1), 356 (100), 278 (4), 250 (3), 178 (2), 137 (45), 69 (28), 43 (64); ν_{max} , (KBr): 2956, 2923, 2852, 1497, 1473, 1282, 1244, 1191, 811, 680 cm^{-1}

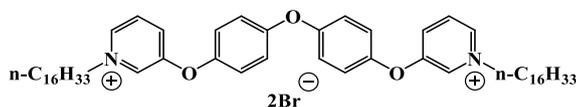
3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-тетрадецилпиридиний) дибромид (12l):



$C_{50}H_{74}Br_2N_2O_3$; М. м. 911.0; Белый порошок (0.85 г, 0.93 ммоль, 93% выход); Т. пл. 221-222°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.27 (м, 44H, 22CH₂), 1.82-2.04 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, J = 7.2 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.23 (д, J = 8.8 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.37 (д, J = 8.8 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.08-8.17 (м, 2H, 2CH), 8.20 (д, J = 8.3 Гц, 2H, 2CH), 8.91 (д, J = 5.3 Гц, 2H, 2CH), 9.16 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (2C), 28.7 (4C), 28.9 (6C), 30.0 (2C), 30.7 (2C), 31.2 (2C), 60.9 (2C), 120.5 (4C), 121.6 (4C), 128.9 (2C), 132.6 (2C), 135.6 (2C), 139.1 (2C), 149.6 (2C), 154.1 (2C), 156.6 (2C) мд; m/z (%): 553 (3), 472 (1), 436 (1), 356 (100), 327

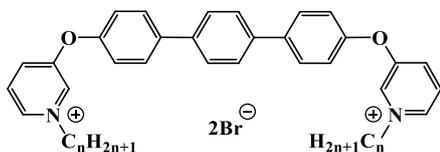
(1), 278 (4), 178 (2), 135 (29), 78 (10), 57 (17); ν_{\max} , (KBr): 2956, 2922, 2851, 1498, 1470, 1282, 1244, 1200, 810, 679 cm^{-1}

**3,3'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-гексадецилпиридиний)
дибромид (12m):**



$\text{C}_{54}\text{H}_{82}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 967.1; Белый порошок (0.83 г, 0.86 ммоль, 86% выход); Т. пл. 215-216°C; ^1H NMR (300 МГц, MeOD): δ 0.84 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.11-1.43 (м, 52H, 26CH₂), 1.86-2.05 (м, 4H, 2CH₂), 4.59 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.16 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.26 (д, $J = 8.0$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.94-8.02 (м, 2H, 2CH), 8.08 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, 2CH), 8.68 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H, 2CH), 8.84 (с, 2H, 2CH) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, MeOD): δ 14.4 (2C), 23.6 (2C), 27.1 (2C), 30.0 (2C), 30.1 (2C), 30.4 (2C), 30.5 (2C), 30.6 (4C), 30.7 (8C), 32.5 (2C), 33.0 (2C), 63.5 (2C), 122.0 (4C), 123.1 (4C), 130.2 (2C), 133.7 (2C), 136.2 (2C), 139.9 (2C), 150.9 (2C), 156.6 (2C), 159.5 (2C) мд; m/z (%): 581 (3), 540 (1), 436 (1), 371 (1), 356 (100), 278 (3), 225 (2), 135 (26), 85 (8), 57 (17); ν_{\max} , (KBr): 2988, 2920, 2851, 1498, 1470, 1282, 1244, 1199, 811, 679 cm^{-1}

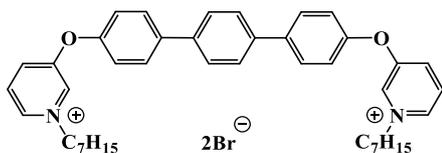
**Кватернизация 3,3'-[p-терфенил-4,4''-диилбис(окси)]дипиридина
(ЗТР4ВО) алкил галогенидами (13a-e):**



К раствору 3,3'-[p-терфенил-4,4''-диилбис(окси)]дипиридина (0.42 г, 1 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) добавляли алкил галогенид (2.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течении 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали ледяным ацетоном и высушивали. Выход 34-53% в зависимости от алкилгалогенида.

3,3'-[*p*-терфенил-4,4''-диилбис(окси)]бис(1-гептилпиридиний)

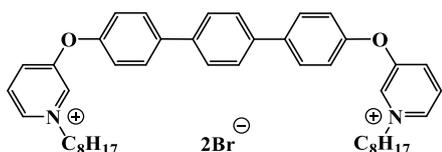
дибромид (13a):



$C_{42}H_{50}Br_2N_2O_2$; М. м. 774.5; Белый порошок (0.38 г, 0.49 ммоль, 49% выход); Т. пл. 277-280°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.83 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.36 (м, 16H, 8CH₂), 1.84-2.04 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, $J = 6.2$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.40 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.84 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.90 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.14 (дд, $J = 8.7, 5.9$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.28 (дд, $J = 8.7, 2.0$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.93 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.19 (д, $J = 2.0$ Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8, 21.9, 25.3, 28.2, 30.7, 31.3, 60.8, 120.0, 127.1, 128.7, 129.0, 133.5, 136.1, 136.9, 138.0, 139.5, 153.9, 156.0 мд; m/z (%): 43 (11), 51 (11), 78 (29), 177 (4), 202 (8), 215 (11), 228 (8), 310 (7), 338 (34), 416 (100); ν_{max} , (KBr): 2984, 2924, 2855, 1582, 1492, 1267, 1207, 825, 677, 503 cm^{-1}

3,3'-[*p*-терфенил-4,4''-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиний)

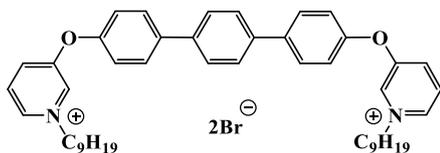
дибромид (13b):



$C_{44}H_{54}Br_2N_2O_2$; М. м. 802.7; Белый порошок (0.37 г, 0.46 ммоль, 46% выход); Т. пл. 284-287°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.86 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.19-1.39 (м, 20H, 10CH₂), 1.84-2.04 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, $J = 6.2$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.40 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.84 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.90 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.15 (дд, $J = 8.7, 5.9$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.28 (дд, $J = 8.7, 2.0$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.93 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.20 (д, $J = 2.0$ Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8, 21.9, 25.3, 28.3, 28.4, 30.7, 31.0, 60.9, 120.0,

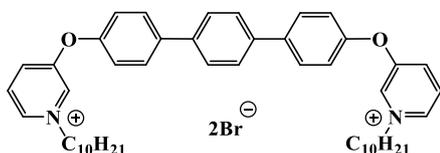
127.1, 128.7, 129.0, 133.5, 136.1, 136.9, 138.0, 139.5, 153.9, 156.0 мд; m/z (%): 43 (13), 55 (10), 78 (25), 176 (4), 202 (6), 215 (11), 228 (6), 310 (7), 338 (34), 416 (100); ν_{\max} , (KBr): 2983, 2924, 2855, 1582, 1494, 1267, 1207, 823, 677, 503 cm^{-1}

**3,3'-[*p*-терфенил-4,4''-диилбис(окси)]бис(1-нонилпиридиний)
дибромид (13с):**



$\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$; М. м. 830.9; Белый порошок (0.39 г, 0.48 ммоль, 48% выход); Т. пл. 281-283°C; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.86 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.14-1.41 (м, 24H, 12CH₂), 1.84-2.05 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, $J = 6.2$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.40 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.84 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.90 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.17 (дд, $J = 8.7, 5.9$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.28 (дд, $J = 8.7, 2.0$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.93 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.20 (д, $J = 2.0$ Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.3, 28.3, 28.5, 28.7, 30.7, 31.2, 61.0, 120.0, 127.2, 128.7, 129.0, 133.6, 136.1, 136.9, 138.1, 139.5, 154.0, 156.1 мд; m/z (%): 43 (2), 55 (1), 71 (1), 85 (5), 135 (2), 215 (8), 228 (4), 310 (1), 338 (5), 416 (100); ν_{\max} , (KBr): 2981, 2924, 2853, 1582, 1494, 1268, 1207, 824, 677, 503 cm^{-1}

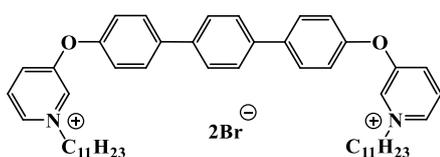
**3,3'-[*p*-терфенил-4,4''-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиний)
дибромид (13d):**



$\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$; М. м. 859.1; Белый порошок (0.29 г, 0.34 ммоль, 34% выход); Т. пл. 290-292°C; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.86 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.38 (м, 28H, 14CH₂), 1.86-2.02 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, $J = 6.2$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.40 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.83 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.15 (дд, $J = 8.7, 5.9$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.28 (дд, $J = 8.7, 2.0$ Гц,

2H, 2CH_{py}), 8.93 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.19 (д, J = 2.0 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ¹³C NMR (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.8, 22.0, 25.3, 28.3, 28.6, 28.7, 28.8, 30.7, 31.2, 60.9, 120.0, 127.1, 128.7, 129.0, 133.5, 136.1, 136.9, 138.0, 139.5, 153.9, 156.0 мд; *m/z* (%): 43 (54), 57 (44), 71 (29), 85 (22), 135 (89), 149 (11), 215 (7), 310 (11), 338 (30), 416 (100); ν_{max}, (KBr): 2983, 2924, 2853, 1581, 1493, 1267, 1206, 823, 677, 503 см⁻¹

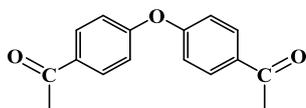
3,3'-[*p*-терфенил-4,4''-диилбис(окси)]бис(1-ундецилпиридиний) дибромид (13e):



C₅₀H₆₆Br₂N₂O₂; М. м. 887.3; Белый порошок (0.47 г, 0.53 ммоль, 53% выход); Т. пл. 292-294°C; ¹H NMR (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.85 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.16-1.40 (м, 32H, 16CH₂), 1.86-2.02 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, J = 6.2 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.40 (д, J = 8.6 Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.84 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.89 (д, J = 8.6 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.15 (дд, J = 8.7, 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.28 (дд, J = 8.7, 2.0 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.94 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.20 (д, J = 2.0 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ¹³C NMR (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.9, 22.1, 25.4, 28.4, 28.7, 28.7, 28.8, 28.9, 30.7, 31.3, 61.1, 120.1, 127.2, 128.7, 129.1, 133.6, 136.2, 137.0, 138.1, 139.5, 154.0, 156.1 мд; *m/z* (%): 43 (40), 51 (33), 69 (7), 78 (67), 97 (5), 135 (17), 215 (11), 310 (13), 338 (16), 416 (100); ν_{max}, (KBr): 2983, 2923, 2852, 1582, 1494, 1267, 1206, 822, 677, 503 см⁻¹

3.1.2 Экспериментальная часть к главе 2.2.

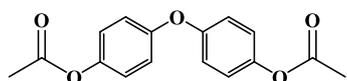
Синтез 4,4'-диацетилдифенилового эфира:



Раствор дифенилового эфира (10.20 г, 60 ммоль) и ацетил хлорида (9.42 г, 120 ммоль) в хлористом метиле (50 мл) медленно прикапывали к суспензии алюминия хлорида (16.00 г, 120 ммоль) в хлористом метиле (50 мл) при 0°C. После перемешивания в течении одного дня при комнатной температуре реакцию гасили дистиллированной водой (250 мл). Получившийся раствор экстрагировали хлороформом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором натрия гидрокарбоната (50 мл) и сушили над натрий сульфатом. Затем упаривали в ротационном испарителе при пониженном давлении.

$C_{16}H_{14}O_3$; М. м. 254.3; Белый порошок (12.8 г, 50.4 ммоль, 84% выход); Т. пл. 99-101°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 2.61 (с, 6H, 2 CH_3), 7.10 (д, J = 8.8 Гц, 4H, 4 CH_{Ar}), 8.01 (д, J = 8.8 Гц, 4H, 4 CH_{Ar}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, $CDCl_3$): δ 25.8 (2C), 118.6 (4C), 131.3 (4C), 133.2 (2C), 160.3 (2C), 197.1 (2C) мд.

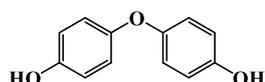
Синтез 4,4'-диацетоксидифенилового эфира:



Смесь 4,4'-диацетилдифенилового эфира (7.62 г, 30 ммоль), м-хлорпербензойной кислоты (30.4 г, 176 ммоль) и хлористого метилена (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течении 5 часов. Затем отфильтровывали, фильтрат промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Затем упаривали в ротационном испарителе при пониженном давлении.

$C_{16}H_{14}O_5$; М. м. 286.3; Белый порошок (7.99 г, 27.9 ммоль, выход 93%); Т. пл. 109-110°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 2.31 (с, 6H, 2 CH_3), 7.02 (д, J = 9.1 Гц, 4H, 4 CH_{Ar}), 7.07 (д, J = 9.1 Гц, 4H, 4 CH_{Ar}) мд;

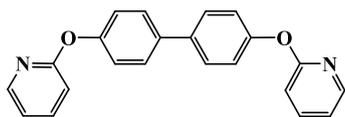
Синтез 4,4'-дигидроксидифенилового эфира (15):



25% раствор натрия гидроксида (2.0 г, 50 ммоль) в воде медленно прикапывали к раствору 4,4'-диацетоксидифенилового эфира (6.62 г, 23.2 ммоль) в метаноле. После перемешивания в течении 2 часов раствор упаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли большое количество воды и прикапывали раствор соляной кислоты до прекращения выделения осадка, который затем отделяли фильтрованием, промывая большим количеством воды. Получившийся коричневато-бежевый порошок перекристаллизовывали в гексане.

$C_{12}H_{10}O_3$; М. м. 202.21; Белый порошок (4.22 г, 20.88 ммоль, выход 90%); Т. пл. 162-164°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): 6.71 (д, $J = 9.0$ Гц, 4H, $4CH_{Ar}$), 6.77 (д, $J = 9.0$ Гц, 4H, $4CH_{Ar}$), 9.16 (с, 1H, OH) мд;

Синтез 2,2'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]дипиридина (16):

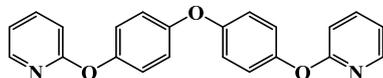


В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 4,4'-дигидрокси-1,1'-бифенил (1.86 г, 10 ммоль), 2-бромпиридин (3.16 г, 20 ммоль), калий фосфат (8.48 г, 40 ммоль), меди (I) йодид (1.90 г, 10 ммоль), пиколиновую кислоту (0.25 г, 2 ммоль) и диметилсульфоксид (50 мл). Полученную смесь грели при 90°C в течении 24 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали, промывая небольшим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный темно-коричневый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

$C_{22}H_{16}N_2O_2$; М. м. 340.4; Белый порошок (2.62 г, 7.7 ммоль, выход 77%); Т. пл. 115-120°C; 1H NMR (500 МГц, $CDCl_3$): δ 6.99 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 7.04 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 7.23 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.63 (д, $J = 8.5$ Гц,

4H, CH_{Ar}), 7.73 (т, J = 8.2 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.26 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ¹³C NMR (150 МГц, CDCl₃): δ 111.7 (2C), 119.2 (2C), 121.7 (4C), 127.9 (4C), 135.9 (2C), 140.3 (2C), 147.5 (2C), 153.4 (2C), 163.0 (2C) мд.

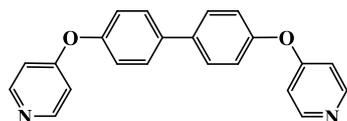
Синтез 2,2'-[оксибис(4,1-фениленокси)]дипиридина (17):



В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 4,4'-дигидроксидифениловый эфир (2.02 г, 10 ммоль), 2-бромпиридин (3.16 г, 20 ммоль), калий фосфат (8.48 г, 40 ммоль), меди (I) йодид (1.90 г, 10 ммоль), пиколиновую кислоту (0.25 г, 2 ммоль) и диметилсульфоксид (50 мл). Полученную смесь грели при 90°C в течении 24 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали, промывая небольшим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный темно-коричневый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

C₂₂H₁₆N₂O₃; М. м. 356.4; Белый порошок (2.37 г, 6.5 ммоль, выход 65%); Т. пл. 95-98°C; ¹H NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 6.93 (д, J = 8.5 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.01 (т, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.08 (д, J = 9.1 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.14 (д, J = 9.1 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.70 (т, J = 8.5 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.22 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ¹³C NMR (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 111.2 (2C), 118.9 (2C), 119.5 (4C), 122.7 (4C), 140.1 (2C), 147.3 (2C), 149.3 (2C), 153.4 (2C), 163.1 (2C) мд.

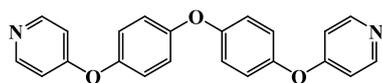
Синтез 4,4'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]дипиридина (18):



В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 4,4'-дигидрокси-1,1'-бифенил (1.86 г, 10 ммоль), 4-хлорпиридин гидрохлорид (3.00 г, 20 ммоль), калий фосфат (16.96 г, 80 ммоль), меди (I) йодид (1.90 г, 10 ммоль), пиколиновую кислоту (0.25 г, 2 ммоль) и диметилсульфоксид (50 мл). Полученную смесь грели при 140°C в течении 72 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали, промывая небольшим количеством горячего ЭА. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный темно-коричневый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

$C_{22}H_{16}N_2O_2$; М. м. 340.4; Белый порошок (2.89 г, 8.5 ммоль, выход 85%); Т. пл. 138-142°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.92 (д, $J = 6.9$ Гц, 4Н, $4CH_{py}$), 7.20 (д, $J = 8.4$ Гц, 4Н, $4CH_{Ar}$), 7.65 (д, $J = 8.4$ Гц, 4Н, $4CH_{Ar}$), 8.52 (д, $J = 6.9$ Гц, 4Н, $4CH_{py}$) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, $CDCl_3$): δ 121.0 (4С), 128.6 (4С), 136.4 (4С), 138.3 (2С), 151.7 (2С), 153.2 (4С), 163.7 (2С) мд

Синтез 4,4'-[оксибис(4,1-фениленокси)]дипиридина (19):

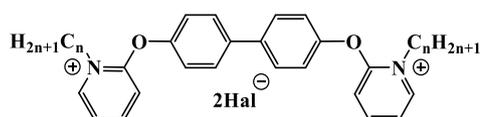


В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 4,4'-дигидроксибифениловый эфир (2.02 г, 10 ммоль), 4-хлорпиридин гидрохлорид (3.00 г, 20 ммоль), калий фосфат (16.96 г, 80 ммоль), меди (I) йодид (1.90 г, 10 ммоль), пиколиновую кислоту (0.25 г, 2 ммоль) и ДМСО (50 мл). Полученную смесь грели при 140°C в течении 72 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали, промывая небольшим количеством

горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный темно-коричневый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

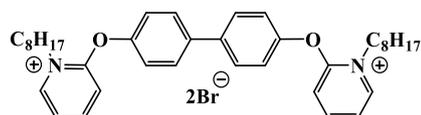
$C_{22}H_{16}N_2O_3$; М. м. 356.4; Белый порошок (3.17 г, 8.9 ммоль, выход 89%); Т. пл. 104-106°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.86 (д, $J = 6.9$ Гц, 4Н, 4 CH_{py}), 7.11 (м, 8Н, 8 CH_{Ar}), 8.50 (д, $J = 6.9$ Гц, 4Н, 4 CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, $CDCl_3$): δ 121.0 (4С), 128.6 (4С), 136.4 (4С), 138.3 (2С), 151.7 (2С), 153.2 (4С), 163.7 (2С) мд. ^{13}C NMR (75 МГц, $CDCl_3$): δ 112.0 (2С), 120.3 (4С), 122.3 (4С), 149.6 (2С), 151.5 (4С), 154.5 (4С), 164.9 (2С) мд.

Кватернизация 2,2'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]дипиридина (2ВР4ВО) алкил галогенидами (20а-f):



К раствору 2,2'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]дипиридина (0.34 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли алкил галогенид (10 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 7 дней, затем охлаждали до выпадения осадка. Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали ледяным ацетоном и высушивали. Выход 36-58% в зависимости от алкилгалогенида.

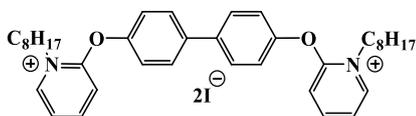
2,2'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиний) дибромид (20а):



$C_{38}H_{50}Br_2N_2O_2$; М. м. 726.6; Белый порошок (0.28 г, 0.38 ммоль, 38% выход); Т. пл. 123-125°C; 1H NMR (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 0.84 (т, $J = 6.4$ Гц, 6Н, 2 CH_3), 1.18-1.51 (м, 20Н, 10 CH_2), 1.91-2.07 (м, 4Н, 2 CH_2), 4.68 (т, $J = 6.8$ Гц, 4Н, 2 CH_2N^+), 7.31 (д, $J = 8.7$ Гц, 2Н, 2 CH_{py}), 7.65 (д, $J = 8.4$ Гц, 4Н, CH_{Ar}),

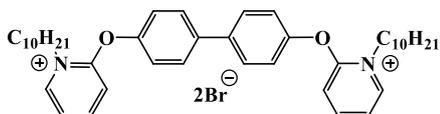
7.78 (т, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.01 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.50 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.04 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ¹³C NMR (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.9 (2C), 21.9 (2C), 25.6 (2C), 28.3 (2C), 28.4 (2C), 28.6 (2C), 31.1 (2C), 54.7 (2C), 113.5 (2C), 120.5 (2C), 121.6 (4C), 129.3 (4C), 138.1 (2C), 143.6 (2C), 148.4 (2C), 151.3 (2C), 158.8 (2C) мд; *m/z* (%): 340 (100), 312 (14), 284 (7), 262 (6), 234 (4), 78 (8), 51 (3), 44 (2), 28 (4), 18 (6); ν_{\max} , (KBr): 3421, 2926, 2856, 1633, 1581, 1491, 1463, 1306, 1159, 781 см⁻¹

2,2'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиний) дийодид (20b):



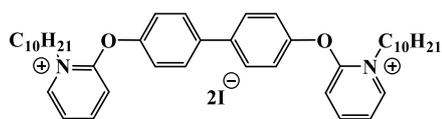
C₃₈H₅₀I₂N₂O₂; М. м. 820.6; Желтый порошок (0.39 г, 0.48 ммоль, 48% выход); Т. пл. 194-198°C; ¹H NMR (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.85 (т, J = 6.4 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.47 (м, 20H, 10CH₂), 1.91-2.05 (м, 4H, 2CH₂), 4.64 (т, J = 6.8 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.31 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.63 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.77 (т, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.00 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.46 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.92 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ¹³C NMR (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.9 (2C), 21.9 (2C), 25.6 (2C), 28.3 (2C), 28.4 (2C), 28.6 (2C), 31.1 (2C), 54.7 (2C), 113.5 (2C), 120.5 (2C), 121.6 (4C), 129.3 (4C), 138.1 (2C), 143.5 (2C), 148.4 (2C), 151.3 (2C), 158.8 (2C) мд; *m/z* (%): 340 (100), 312 (16), 284 (9), 262 (8), 240 (10), 206 (8), 71 (41), 57 (26), 43 (24), 29 (10); ν_{\max} , (KBr): 3442, 2926, 2855, 1633, 1581, 1490, 1308, 1194, 1156, 773 см⁻¹

2,2'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиний) дибромид (20c):



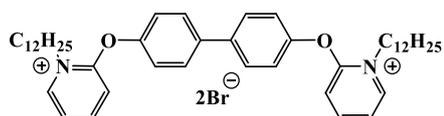
$C_{42}H_{58}Br_2N_2O_2$; М. м. 782.8; Белый порошок (0.33 г, 0.42 ммоль, 42% выход); Т. пл. 174-175°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.83 (т, J = 6.4 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.49 (м, 28H, 14CH₂), 1.91-2.05 (м, 4H, 2CH₂), 4.64 (т, J = 6.8 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.31 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.63 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.77 (т, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.00 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.47 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.95 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 21.9 (2C), 25.6 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (2C), 28.7 (4C), 28.8 (2C), 31.2 (2C), 54.7 (2C), 113.5 (2C), 120.5 (2C), 121.6 (4C), 129.3 (4C), 138.1 (2C), 143.6 (2C), 148.4 (2C), 151.3 (2C), 158.8 (2C) мд; m/z (%): 340 (100), 312 (29), 284 (15), 262 (9), 234 (9), 137 (14), 78 (24), 71 (3), 55 (12), 41 (11); ν_{max} , (KBr): 3433, 2923, 2854, 1632, 1579, 1491, 1463, 1302, 1155, 782 cm^{-1}

2,2'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиний) дийодид (20d)



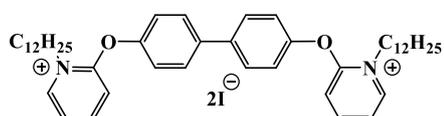
$C_{42}H_{58}I_2N_2O_2$; М. м. 876.8; Желтый порошок (0.35 г, 0.4 ммоль, 40% выход); Т. пл. 185-188°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.83 (т, J = 6.4 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.49 (м, 28H, 14CH₂), 1.91-2.05 (м, 4H, 2CH₂), 4.64 (т, J = 6.8 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.31 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.63 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.76 (т, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.00 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.46 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.92 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8 (2C), 21.9 (2C), 25.6 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (C), 28.7 (4C), 28.8 (2C), 31.2 (2C), 54.7 (2C), 113.5 (2C), 120.5 (2C), 121.6 (4C), 129.3 (4C), 138.0 (2C), 143.5 (2C), 148.3 (2C), 151.2 (2C), 158.8 (2C) мд; m/z (%): 340 (28), 268 (25), 155 (22), 141 (22), 127 (14), 85 (89), 71 (70), 57 (100), 43 (93), 29 (39); ν_{max} , (KBr): 3427, 2925, 2853, 1634, 1581, 1490, 1462, 1307, 1156, 772 cm^{-1}

2,2'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-додecilпиридиний) дибромид (20e):



$C_{46}H_{66}Br_2N_2O_2$; М. м. 838.9; Белый порошок (0.30 г, 0.36 ммоль, 36% выход); Т. пл. 190-192°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.83 (т, J = 6.4 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.49 (м, 36H, 18CH₂), 1.91-2.02 (м, 4H, 2CH₂), 4.64 (т, J = 6.8 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.30 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.62 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.76 (т, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.01 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.47 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.94 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8 (2C), 22.0 (2C), 25.6 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (C), 28.7 (2C), 28.8 (4C), 28.9 (4C), 31.2 (2C), 54.7 (2C), 113.5 (2C), 120.5 (2C), 121.6 (4C), 129.3 (4C), 138.0 (2C), 143.5 (2C), 148.3 (2C), 151.4 (2C), 158.7 (2C) мд; m/z (%): 340 (74), 311 (9), 284 (6), 263 (3), 149 (8), 137 (56), 99 (3), 85 (4), 57 (10), 43 (100); ν_{max} , (KBr): 3433, 2922, 2853, 1632, 1579, 1490, 1464, 1298, 1154, 782 cm^{-1}

2,2'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-додecilпиридиний) диодид (20f):



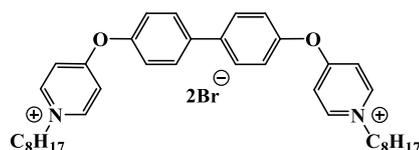
$C_{46}H_{66}I_2N_2O_2$; М. м. 932.9; Желтый порошок (0.54 г, 0.58 ммоль, 58% выход); Т. пл. 233-234°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.83 (т, J = 6.4 Гц, 6H, 2CH₃), 1.18-1.49 (м, 36H, 18CH₂), 1.91-2.02 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, J = 6.8 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.30 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.62 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 7.76 (т, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.00 (д, J = 8.4 Гц, 4H, CH_{Ar}), 8.46 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.92 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8 (2C), 21.9 (2C), 25.6 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (C), 28.7 (4C), 28.8 (4C), 28.9 (2C), 31.2 (2C), 54.5 (2C), 113.5 (2C), 120.5 (2C), 121.6 (4C), 129.3 (4C), 138.0 (2C), 143.5 (2C), 148.3 (2C), 151.2 (2C), 158.8 (2C) мд; m/z (%): 340 (100), 312 (16), 284 (14), 169 (6), 155 (6), 127 (7), 85 (23), 71 (10), 57 (14), 43 (11); ν_{max} , (KBr): 3444, 2924, 2853, 1634, 1581, 1491, 1462, 1306, 1157, 773 cm^{-1}

Кватернизация 4,4'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]дипиридина (4BP4BO) алкил галогенидами (22a-f):



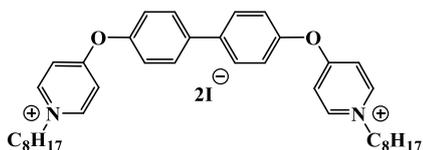
К раствору 4,4'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]дипиридина (0.34 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавили алкил галогенид (2.2 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 72 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали ледяным ацетоном и высушивали. Выход 67-82% в зависимости от алкилгалогенида.

4,4'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиний) дибромид (22a):



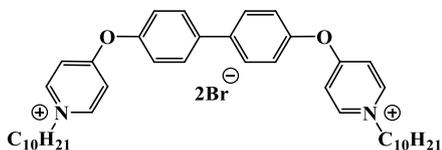
$C_{38}H_{50}Br_2N_2O_2$; М. м. 726.6; Белый порошок (0.55 г, 0.75 ммоль, 75% выход); Т. пл. 245-247°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 20H, 10CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.52 (т, J = 7.3 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.49 (д, J = 8.4 Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.62 (д, J = 6.9 Гц, 4H, 4CH_{py}), 7.95 (д, J = 8.4 Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 9.01 (д, J = 6.9 Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.1 (2C), 25.4 (2C), 28.4 (2C), 28.5 (2C), 30.7 (2C), 31.2 (2C), 59.1 (2C), 114.8 (4C), 121.6 (4C), 129.3 (4C), 137.8 (2C), 147.0 (4C), 151.9 (2C), 169.1 (2C) мд; m/z (%): 340 (77), 263 (100), 185 (26), 157 (28), 135 (66), 128 (10), 71 (34), 57 (53), 51 (25), 43 (86); ν_{max} , (KBr): 3454, 2927, 2854, 1642, 1487, 1284, 1201, 1007, 888, 845 cm^{-1}

4,4'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиний) диодид (22b):



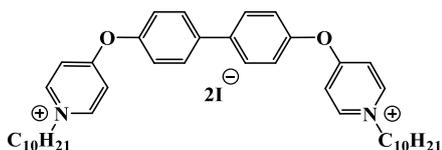
$C_{38}H_{50}I_2N_2O_2$; М. м. 820.6; Желтый порошок (0.63 г, 0.77 ммоль, 77% выход); Т. пл. 174-177°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 20H, 10CH₂), 1.79-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.49 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.49 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.62 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 7.94 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 8.95 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8 (2C), 21.9 (2C), 25.2 (2C), 28.3 (2C), 28.4 (2C), 30.5 (2C), 31.0 (2C), 59.1 (2C), 114.8 (4C), 121.5 (4C), 129.2 (4C), 137.7 (2C), 146.8 (4C), 151.8 (2C), 169.0 (2C) мд; m/z (%): 340 (79), 263 (63), 240 (12), 185 (20), 157 (25), 127 (16), 78 (25), 71 (68), 57 (89), 43 (100); ν_{max} , (KBr): 3428, 2927, 2855, 1641, 1486, 1289, 1198, 1007, 889, 848 cm^{-1}

4,4'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиний) дибромид (22с):



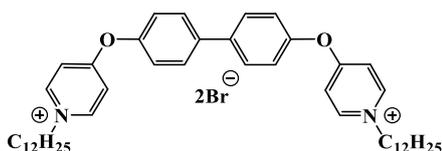
$C_{42}H_{58}Br_2N_2O_2$; М. м. 782.8; Белый порошок (0.52 г, 0.67 ммоль, 67% выход); Т. пл. 225-227°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 28H, 14CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.51 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.49 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.62 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 7.95 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 8.99 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (2C), 30.6 (2C), 31.2 (2C), 59.1 (2C), 114.8 (4C), 121.5 (4C), 129.2 (4C), 137.7 (2C), 146.9 (4C), 151.8 (2C), 169.0 (2C) мд; m/z (%): 340 (100), 263 (44), 185 (5), 157 (7), 137 (31), 85 (8), 78 (6), 69 (11), 57 (20), 43 (25); ν_{max} , (KBr): 3451, 2923, 2854, 1640, 1486, 1289, 1200, 1006, 890, 844 cm^{-1}

4,4'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиний) дийодид (22d):



$C_{42}H_{58}I_2N_2O_2$; М. м. 876.8; Желтый порошок (0.64 г, 0.73 ммоль, 73% выход); Т. пл. 232-236°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 28H, 14CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.49 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.48 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.62 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 7.95 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 8.94 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.0 (2C), 25.2 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (2C), 30.5 (2C), 31.2 (2C), 59.1 (2C), 114.8 (4C), 121.5 (4C), 129.2 (4C), 137.7 (2C), 146.8(4C), 151.8 (2C), 169.0 (2C) мд; m/z (%): 340 (94), 263 (73), 185 (11), 157 (18), 141 (12), 128 (12), 85 (52), 71 (53), 57 (100), 43 (98); ν_{max} , (KBr): 3451, 2924, 2848, 1642, 1485, 1285, 1199, 1009, 889, 843 cm^{-1}

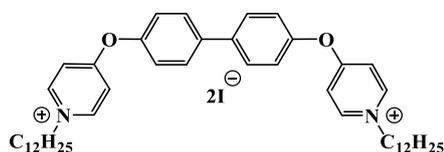
4,4'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-додецилпиридиний) дибромид (22e):



$C_{46}H_{66}Br_2N_2O_2$; М. м. 838.9; Белый порошок (0.59 г, 0.7 ммоль, 70% выход); Т. пл. 248-251°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 36H, 18CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.51 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.49 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.62 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 7.95 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 8.99 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.4 (2C), 28.6 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (4C), 28.9 (2C), 30.6 (2C), 31.2 (2C), 59.0 (2C), 114.7 (4C), 121.5 (4C), 129.2 (4C), 137.7 (2C), 146.9 (4C), 151.8 (2C), 169.0 (2C) мд; 340 (100), 263 (52), 185

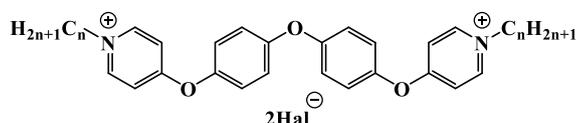
(6), 157 (13), 135 (5), 128 (10), 71 (34), 57 (53), 51 (15), 43 (86); ν_{\max} , (KBr): 3478, 2920, 2853, 1641, 1484, 1293, 1203, 1007, 889, 833 cm^{-1}

4,4'-[бифенил-4,4'-диилбис(окси)]бис(1-додецилпиридиний) дийодид (22f):



$\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$; М. м. 932.9; Желтый порошок (0.57 г, 0.82 ммоль, 82% выход); Т. пл. 225-228°C; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 36H, 18CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.49 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.49 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.62 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 7.95 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 8.95 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (4C), 28.9 (2C), 30.5 (2C), 31.2 (2C), 59.1 (2C), 114.8 (4C), 121.5 (4C), 129.2 (4C), 137.7 (2C), 146.8 (4C), 151.8 (2C), 169.0 (2C) мд; m/z (%): 340 (15), 263 (40), 185 (9), 157 (11), 128 (12), 85 (36), 78 (11), 71 (34), 57 (85), 43 (100); ν_{\max} , (KBr): 3429, 2922, 2850, 1641, 1486, 1279, 1202, 1013, 887, 844 cm^{-1}

Кватернизация 4,4'-[оксибис(4,1-фениленокси)]дипиридина (4ОВ4РОВ) алкил галогенидами (23а-f):



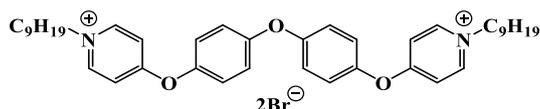
К раствору 4,4'-[оксибис(4,1-фениленокси)]дипиридина (0.36 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавили алкил галогенид (2.2 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 72 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали ледяным ацетоном и высушивали. Выход 65-78% в зависимости от алкилгалогенида.

4,4'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-октилпиридиний) дибромид (23a):



$C_{38}H_{50}Br_2N_2O_3$; М. м. 742.6; Белый порошок (0.56 г, 0.75 ммоль, 75% выход); Т. пл. 68-71°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 20H, 10CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.50 (т, J = 7.0 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.29 (д, J = 8.4 Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.42 (д, J = 8.4 Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.61 (д, J = 6.9 Гц, 4H, 4CH_{py}), 8,96 (д, J = 6.9 Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.0 (2C), 22.1 (2C), 25.4 (2C), 28.5 (2C), 28.6 (2C), 30.7 (2C), 31.3 (2C), 59.1 (2C), 114.7 (4C), 121.0 (4C), 122.9 (4C), 147.0 (4C), 147.8 (2C), 155.1 (2C), 169.5 (2C) мд; m/z (%): 356 (100), 279 (28), 171 (4), 137 (30), 85 (6), 78 (7), 69 (5), 55 (10), 43 (13), 29 (4); ν_{max} , (KBr): 3423, 2926, 2855, 1641, 1486, 1294, 1241, 1182, 883, 852 cm^{-1}

4,4'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-нонилпиридиний) дибромид (23b):



$C_{40}H_{54}Br_2N_2O_3$; М. м. 770.7; Белый порошок (0.55 г, 0.72 ммоль, 72% выход); Т. пл. 78-82°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 24H, 12CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.50 (т, J = 7.0 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.29 (д, J = 8.4 Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.42 (д, J = 8.4 Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.61 (д, J = 6.9 Гц, 4H, 4CH_{py}), 8,96 (д, J = 6.9 Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.0 (2C), 22.1 (2C), 25.4 (2C), 28.5 (2C), 28.6 (2C), 28.8 (2C), 30.7 (2C), 31.3 (2C), 59.1 (2C), 114.7 (4C), 121.0 (4C), 122.9 (4C), 147.0 (4C), 147.8 (2C), 155.1 (2C), 169.5 (2C) мд; m/z (%): 356 (100), 279 (29), 171 (4), 137 (22), 85

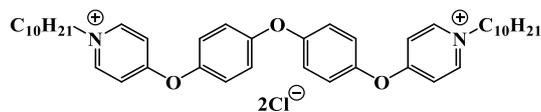
(6), 78 (3), 69 (7), 55 (10), 43 (13), 29 (8); ν_{\max} , (KBr): 3424, 2926, 2855, 1641, 1488, 1293, 1241, 1182, 883, 852 cm^{-1}

4,4'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-децилпиридиний) дибромид (23c):



$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 798.8; Белый порошок (0.60 г, 0.75 ммоль, 75% выход); Т. пл. 93-104°C; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 28H, 14CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.50 (т, $J = 7.0$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.29 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.42 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.61 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 8,96 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; $^{13}\text{C NMR}$ (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.0 (2C), 22.1 (2C), 25.4 (2C), 28.5 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (2C), 28.9 (2C), 30.7 (2C), 31.3 (2C), 59.1 (2C), 114.7 (4C), 121.0 (4C), 122.9 (4C), 147.0 (4C), 147.8 (2C), 155.1 (2C), 169.5 (2C) мд; m/z (%): 356 (100), 279 (29), 151 (6), 137 (36), 85 (6), 69 (5), 55 (8), 43 (11), 29 (7), 18 (6); ν_{\max} , (KBr): 3422, 2925, 2854, 1641, 1488, 1294, 1242, 1183, 883, 852 cm^{-1}

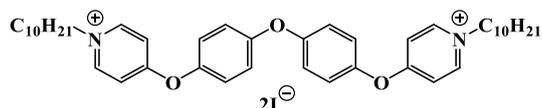
4,4'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-децилпиридиний) дихлорид (23d):



$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$; М. м. 709.8; Белый порошок (0.46 г, 0.65 ммоль, 65% выход); Т. пл. 90-93°C; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 28H, 14CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.50 (т, $J = 7.0$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.29 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.42 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.61 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 8,96 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; $^{13}\text{C NMR}$ (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.0 (2C), 22.1 (2C), 25.4 (2C), 28.5 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (2C), 28.9 (2C), 30.7 (2C), 31.3 (2C), 59.1 (2C), 114.7 (4C), 121.0 (4C), 122.9 (4C), 147.0

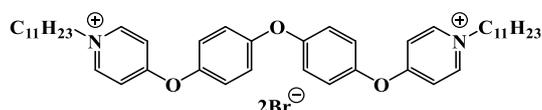
(4C), 147.8 (2C), 155.1 (2C), 169.5 (2C) мд; m/z (%): 356 (100), 279 (25), 149 (10), 135 (34), 78 (9), 69 (8), 57 (19), 51 (13), 43 (25), 29 (9); ν_{\max} , (KBr): 3424, 2926, 2855, 1641, 1488, 1293, 1241, 1182, 883, 852 cm^{-1}

4,4'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-децилпиридиний) дийодид (23e):



$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 892.8; Желтый порошок (0.73 г, 0.82 ммоль, 82% выход); Т. пл. 134-138°C; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.42 (м, 28H, 14CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.48 (т, $J = 7.0$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.29 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.42 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.59 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 8,92 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9 (2C), 22.0 (2C), 25.3 (2C), 28.3 (2C) 28.5 (2C), 28.7 (2C), 28.8 (2C), 30.5 (2C), 31.2 (2C), 59.1 (2C), 114.6 (4C), 120.8 (4C), 122.7 (4C), 146.7 (4C), 147.7 (2C), 154.9 (2C), 169.4 (2C) мд; m/z (%): 356 (100), 279 (27), 268 (9), 155 (10), 141 (10), 85 (20), 71 (39), 57 (30), 43 (28), 29 (8); ν_{\max} , (KBr): 3442, 3032, 2922, 2853, 1641, 1489, 1297, 1242, 1183, 849 cm^{-1}

4,4'-[оксибис(4,1-фениленокси)]бис(1-ундецилпиридиний) дибромид (23f):

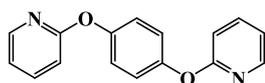


$\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$; М. м. 826.8; Белый порошок (0.64 г, 0.78 ммоль, 78% выход); Т. пл. 87-94°C; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.17-1.35 (м, 32H, 16CH₂), 1.81-1.93 (м, 4H, 2CH₂), 4.50 (т, $J = 7.0$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.29 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.42 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.61 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 8,96 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8 (2C), 22.0 (2C), 25.2 (2C), 28.3 (2C), 28.6 (6C), 28.8 (2C), 30.5

(2C), 31.2 (2C), 59.0 (2C), 114.6 (4C), 120.8 (4C), 122.7 (4C), 146.8 (4C), 147.7 (2C), 154.9 (2C), 169.3 (2C) мд; m/z (%): 356 (100), 279 (21), 149 (10), 135 (34), 78 (9), 69 (10), 57 (17), 51 (13), 43 (25), 29 (9); ν_{\max} , (KBr): 3424, 3024, 2924, 2853, 1640, 1488, 1294, 1242, 1181, 849 cm^{-1}

3.1.3 Экспериментальная часть к главе 2.3.

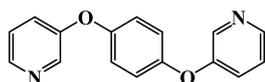
Синтез 2,2'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]дипиридина:



В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 1,4-дигидроксibenзол (1.10 г, 10 ммоль), 2-бромпиридин (3.16 г, 20 ммоль), калий фосфат (8.48 г, 40 ммоль), меди (I) йодид (1.90 г, 10 ммоль), пиколиновую кислоту (0.25 г, 2 ммоль) и сухой диметилсульфоксид (50 мл). Полученную смесь грели при 90°C в течении 24 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали, промывая небольшим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный коричневый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$; М. м. 264.28; Белый порошок (2.25 г, 85% выход); Т. пл. 128-131°C; ^1H NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 7.06 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 2 CH_{py}), 7.10-7.17 (м, 2H, 2 CH_{py}), 7.17 (с, 4H, 4 CH_{Ar}), 7.86 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 2 CH_{py}), 8.17 (д, $J = 4.5$ Гц, 2H, 2 CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, CDCl_3): δ 111.5, 119.1, 122.4, 140.2, 147.4, 150.3, 163.1 мд; ν_{\max} , (KBr): 1592, 1499, 1466, 1427, 1266, 1247, 1185, 1032, 883, 781 cm^{-1}

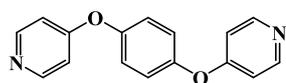
Синтез 3,3'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]дипиридина:



В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 1,4-дибромбензол (2.36 г, 10 ммоль), 3-гидроксипиридин (2.09 г, 22 ммоль), карбонат калия (6.07 г, 44 ммоль), порошок меди электролитический (2.79 г, 44 ммоль) и диметилацетамид (50 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течении 48 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали через бумажный фильтр, промывая небольшим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный темно-коричневый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

$C_{16}H_{12}N_2O_2$; М. м. 264.28; Белый порошок (2.09 г, 79% выход); Т. пл. 78-80°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.15 (с, 4Н, 4 CH_{Ar}), 7.31-7.47 (м, 4Н, 4 CH_{py}), 8.25-8.43 (м, 4Н, 4 CH_{py}) мд;

Синтез 4,4'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]дипиридина:

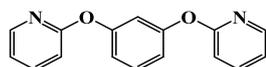


В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 1,4-дигидроксибензол (1.10 г, 10 ммоль), 4-хлорпиридин гидрохлорид (3.00 г, 20 ммоль), калий фосфат (16.96 г, 80 ммоль), меди (I) йодид (1.90 г, 10 ммоль), пиколиновую кислоту (0.25 г, 2 ммоль) и ДМСО (50 мл). Полученную грели при 140°C в течении 72 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным

холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали, промывая небольшим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный темно-зеленый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

$C_{16}H_{12}N_2O_2$; М. м. 264.28; Бежевый порошок (2.00 г, 76% выход); Т. пл. 147-149°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.86-7.25 (шир. с, 4Н, 4 CH_{py}), 7.29 (шир. с, 4Н, 4 CH_{Ar}), 8.35-8.69 (шир. с, 4Н, 4 CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, $CDCl_3$): δ 115.2, 122.7, 150.6, 151.7, 163.3 мд.

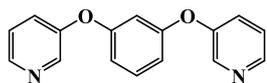
Синтез 2,2'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]дипиридина:



В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 1,3-дигидроксибензол (1.10 г, 10 ммоль), 2-бромпиридин (3.16 г, 20 ммоль), калий фосфат (8.48 г, 40 ммоль), меди (I) йодид (1.90 г, 10 ммоль), пиколиновую кислоту (0.25 г, 2 ммоль) и диметилсульфоксид (50 мл). Полученную грели при 90°C в течении 24 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали, промывая небольшим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный светло-желтый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

$C_{16}H_{12}N_2O_2$; М. м. 264.28; Белый порошок (1.69 г, 64% выход); Т. пл. 50-51°C; 1H NMR (500 МГц, $CDCl_3$): δ 6.92 (д, $J = 2.1$ Гц, 1Н, CH_{Ar}), 6.97 (дд, $J = 8.1, 2.1$ Гц, 2Н, 2 CH_{Ar}), 7.06 (д, $J = 8.3$ Гц, 2Н, 2 CH_{py}), 7.15 (дд, $J = 7.0, 5.1$ Гц, 2Н, 2 CH_{py}), 7.43 (т, $J = 8.1$ Гц, 2Н, 2 CH_{Ar}), 7.87 (ддд, $J = 8.3, 7.0, 1.7$ Гц, 2Н, 2 CH_{py}), 8.18 (дд, $J = 5.1, 1.7$ Гц, 2Н, 2 CH_{py}) мд;

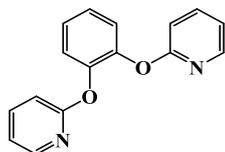
Синтез 3,3'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]дипиридина:



В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 1,3-дибромбензол (2.36 г, 10 ммоль), 3-гидроксипиридин (2.09 г, 22 ммоль), карбонат калия (6.07 г, 44 ммоль), порошок меди электролитический (2.79 г, 44 ммоль) и диметилацетамид (50 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течении 48 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл этилацетата и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали через бумажный фильтр, промывая небольшим количеством горячего этилацетата. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученное темно-желтое масло очищали флеш-хроматографией в системе этилацетат/гексан 1/1.

$C_{16}H_{12}N_2O_2$; М. м. 264.28; Желтое масло; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.77 (т, $J = 2.3$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 6.85 (дд, $J = 8.2, 2.3$ Гц, 2H, $2CH_{Ar}$), 7.40-7.47 (м, 3H, $2CH_{py}$, CH_{Ar}), 7.49-7.54 (м, 2H, $2CH_{py}$), 8.39 (д, $J = 4.5$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.42 (д, $J = 2.4$ Гц, 2H, $2CH_{py}$) мд; ^{13}C NMR (150 МГц, $CDCl_3$): δ 109.0, 113.8, 124.7, 126.2, 131.5, 141.2, 145.0, 152.7 мд; ν_{max} , (КВг, тонкий слой): 3060, 3037, 1606, 1573, 1475, 1423, 1270, 1226, 1127, 967, 708 cm^{-1}

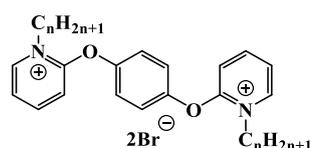
Синтез 2,2'-[фенил-1,2-диилбис(окси)]дипиридина:



В колбу в атмосфере аргона последовательно загружали 1,2-дигидроксибензол (1.10 г, 10 ммоль), 2-бромпиридин (3.16 г, 20 ммоль), калий фосфат (8.48 г, 40 ммоль), меди (I) йодид (1.90 г, 10 ммоль), пиколиновую кислоту (0.25 г, 2 ммоль) и диметилсульфоксид (50 мл). Полученную смесь грели при 90°C в течении 24 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. К сухому остатку добавляли 50 мл ЭА и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течении часа. Неорганический осадок отфильтровывали, промывая небольшим количеством горячего ЭА. Органический фильтрат упаривали досуха в ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный светло-желтый сухой остаток очищали методом дробной кристаллизации в гептане.

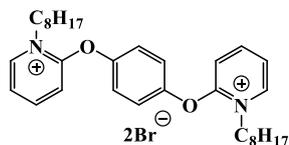
$C_{16}H_{12}N_2O_2$; М. м. 264.28; Белый порошок (2.06 г, 78% выход); Т. пл. 95-97°C; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.73 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 6.88-6.98 (м, 2H, $2CH_{py}$), 7.30 (с, 4H, $2CH_{Ar}$), 7.51-7.64 (м, 2H, $2CH_{py}$), 8.12 (д, $J = 3.4$ Гц, 2H, $2CH_{py}$) мд;

Кватернизация 2,2'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]дипиридина алкил бромидами (24a-d):



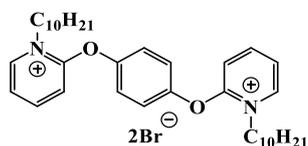
К раствору 2,2'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]дипиридина (0.26 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли алкилбромид (8 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 7 дней, затем удаляли растворитель под пониженным давлением. Сухой остаток промывали 10 мл ледяного ацетона, фильтровали и сушили, получая искомый продукт. Выход составлял 60-73% в зависимости от алкилбромида.

2,2'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиния) дибромид
(24a):



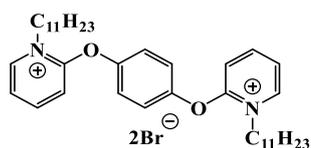
$C_{32}H_{46}Br_2N_2O_2$; М. м. 650.5; Белый порошок (0.41 г, 63% выход); Т. пл. 230-232°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.7$ Гц, 6H, $2CH_3$), 1.14-1.51 (м, 20H, $10CH_2$), 1.95-2.06 (м, 4H, $2CH_2$), 4.64 (т, $J = 7.1$ Гц, 4H, $2CH_2N^+$), 7.49 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 7.76 (с, 4H, CH_{Ar}), 7.78 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.49 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.95 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H, $2CH_{py}$) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.6, 28.3, 28.6, 28.9, 31.2, 54.7, 113.8, 120.6, 123.9, 143.5, 148.3, 150.1, 158.9 мд; ν_{max} , (KBr): 3463, 2921, 2852, 1640, 1587, 1493, 1468, 1316, 1171, 777 cm^{-1}

2,2'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиния) дибромид
(24b):



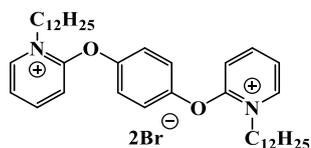
$C_{36}H_{54}Br_2N_2O_2$; М. м. 706.7; Белый порошок (0.52 г, 73% выход); Т. пл. 224-226°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.84 (т, $J = 6.7$ Гц, 6H, $2CH_3$), 1.07-1.55 (м, 28H, $14CH_2$), 1.85-2.01 (м, 4H, $2CH_2$), 4.63 (т, $J = 7.1$ Гц, 4H, $2CH_2N^+$), 7.48 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 7.75 (с, 4H, CH_{Ar}), 7.78 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.48 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.92 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H, $2CH_{py}$) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.6, 28.3, 28.6, 28.7, 28.8, 31.2, 54.8, 113.7, 120.4, 120.7, 123.9, 143.5, 148.3, 150.1, 158.9 мд; ν_{max} , (KBr): 3463, 2920, 2852, 1640, 1588, 1493, 1467, 1316, 1171, 779 cm^{-1}

2,2'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-ундецилпиридиния) дибромид
(24c):



$C_{38}H_{58}Br_2N_2O_2$; М. м. 734.7; Белый порошок (0.53 г, 72% выход); Т. пл. 231-234°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, J = 6.7 Гц, 6H, 2CH₃), 1.09-1.49 (м, 32H, 16CH₂), 1.90-2.03 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, J = 7.1 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.49 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.75 (с, 4H, CH_{Ar}), 7.78 (т, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.49 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.94 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.6, 28.3, 28.6, 28.7, 28.9, 31.2, 54.7, 113.8, 120.6, 123.9, 143.5, 148.3, 150.1, 158.9 мд; ν_{max} , (KBr): 3463, 2920, 2852, 1640, 1588, 1493, 1467, 1316, 1171, 779 см⁻¹

2,2'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-додecilпиридиния) дибромид (24d):



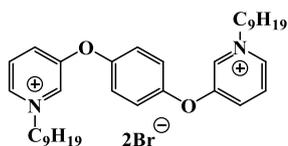
$C_{40}H_{62}Br_2N_2O_2$; М. м. 762.8; Белый порошок (0.46 г, 60% выход); Т. пл. 233-236°C; 1H NMR (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, J = 6.7 Гц, 6H, 2CH₃), 1.12-1.50 (м, 36H, 18CH₂), 1.94-2.04 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, J = 7.1 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.49 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.75 (с, 4H, CH_{Ar}), 7.78 (т, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.50 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.94 (д, J = 6.4 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.7, 28.4, 28.7, 28.9, 31.2, 54.8, 113.7, 120.7, 123.9, 143.5, 148.3, 150.1, 158.9 мд; ν_{max} , (KBr): 3463, 2920, 2852, 1640, 1588, 1493, 1467, 1316, 1171, 779 см⁻¹

Кватернизация 3,3'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]дипиридина алкил бромидами (25a-d):



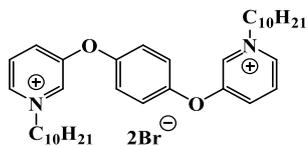
К раствору 3,3'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]дипиридина (0.26 г, 1 ммоль) в 2-метилпентаноне-2 (3 мл) добавляли алкил бромид (2.2 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 72 часов, затем остужали и фильтровали. Полученный осадок промывали 10 мл ледяного ацетона и сушили, получая искомый продукт. Выход составлял 79-95% в зависимости от алкил бромида.

3,3'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-нонилпиридиния) дибромид (25a):



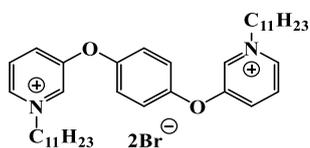
$C_{34}H_{50}Br_2N_2O_2$; М. м. 678.6; Белый порошок (0.52 г, 79% выход); Т. пл. 204-207°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, $2CH_3$), 1.17-1.29 (м, 24H, $12CH_2$), 1.81-1.99 (м, 4H, $2CH_2$), 4.67 (т, $J = 7.4$ Гц, 4H, $2CH_2N^+$), 7.44 (с, 4H, $4CH_{Ar}$), 8.15 (дд, $J = 8.8, 5.9$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.30 (дд, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.92 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 9.27 (д, $J = 2.1$ Гц, 2H, $2CH_{py}$) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.3, 28.3, 28.6, 28.8, 28.9, 30.9, 31.2, 60.8, 122.2, 128.9, 133.1, 135.4, 139.3, 151.4, 156.5 мд; ν_{max} , (KBr): 3437, 2925, 2855, 1581, 1497, 1467, 1274, 1187, 868, 680 cm^{-1}

3,3'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиния) дибромид (25b):



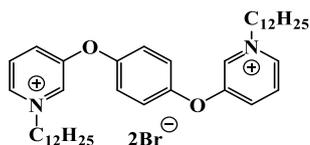
$C_{36}H_{54}Br_2N_2O_2$; М. м. 706.7; Белый порошок (0.59 г, 84% выход); Т. пл. 212-214°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.15-1.35 (м, 28H, 14CH₂), 1.81-2.00 (м, 4H, 2CH₂), 4.66 (т, J = 7.4 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.44 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 8.15 (дд, J = 8.8, 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.30 (дд, J = 8.8, 2.1 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.92 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.26 (д, J = 2.1 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.3, 28.4, 28.6, 28.7, 28.8, 30.9, 31.2, 60.8, 122.3, 128.9, 133.1, 135.5, 139.4, 151.4, 156.5 мд; ν_{max} , (КВr): 3436, 2925, 2854, 1581, 1497, 1467, 1274, 1187, 868, 680 см⁻¹

3,3'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-ундецилпиридиния) дибромид (25c):



$C_{38}H_{58}Br_2N_2O_2$; М. м. 734.7; Белый порошок (0.61 г, 83% выход); Т. пл. 208-210°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.16-1.37 (м, 32H, 16CH₂), 1.85-1.99 (м, 4H, 2CH₂), 4.66 (т, J = 7.4 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.45 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 8.15 (дд, J = 8.8, 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.30 (дд, J = 8.8, 2.1 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.92 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.26 (д, J = 2.1 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.3, 28.3, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 30.9, 31.2, 60.8, 122.2, 128.9, 133.1, 135.4, 139.3, 151.4, 156.5 мд; ν_{max} , (КВr): 3436, 2925, 2854, 1581, 1497, 1467, 1274, 1187, 868, 680 см⁻¹

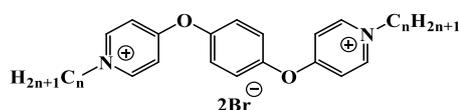
3,3'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-додecilпиридиния) дибромид (25d):



$C_{40}H_{62}Br_2N_2O_2$; М. м. 762.8; Белый порошок (0.72 г, 95% выход); Т. пл. 218-219°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.86 (т, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃), 1.15-

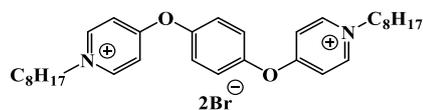
1.41 (м, 36H, 18CH₂), 1.96-2.09 (м, 4H, 2CH₂), 4.66 (т, J = 7.4 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.45 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 8.15 (дд, J = 8.8, 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.30 (дд, J = 8.8, 2.1 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.92 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.26 (д, J = 2.1 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ¹³C NMR (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.9, 22.0, 25.3, 28.3, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 30.9, 31.2, 60.8, 122.2, 128.9, 133.1, 135.4, 139.3, 151.4, 156.5 мд; ν_{max}, (KBr): 3436, 2925, 2854, 1581, 1497, 1467, 1273, 1187, 868, 681 см⁻¹

Кватернизация 4,4'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]дипиридина алкил бромидами (26а-е):



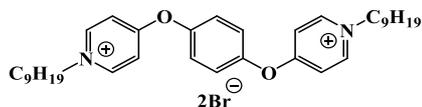
К раствору 4,4'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]дипиридина (0.26 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли алкилбромид (4 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 72 часов, и затем удаляли растворитель при пониженном давлении в ротационном испарителе. Сухой остаток промывали 10 мл ледяного ацетона, фильтровали и сушили, получая искомый продукт. Выход составлял 79-95% в зависимости от алкилбромида.

4,4'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиния) дибромид (26а):



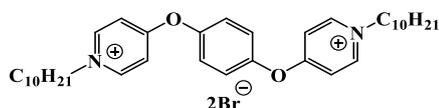
C₃₂H₄₆Br₂N₂O₂; М. м. 650.5; Белый порошок (0.41 г, 90% выход); Т. пл. 247-248°C; ¹H NMR (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.87 (т, J = 6.8 Гц, 6H, 2CH₃), 1.20-1.34 (м, 20H, 10CH₂), 1.83-1.91 (м, 4H, 2CH₂), 4.53 (т, J = 7.3 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.59 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.74 (д, J = 7.3 Гц, 4H, 4CH_{py}), 9.01 (д, J = 7.3 Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ¹³C NMR (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.9, 22.0, 25.3, 28.4, 28.5, 30.6, 31.1, 59.2, 114.9, 123.7, 146.9, 150.5, 169.2 мд; ν_{max}, (KBr): 3459, 2957, 2925, 2855, 1643, 1519, 1499, 1311, 1184, 858 см⁻¹

4,4'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-нонилпиридиния) дибромид (26b):



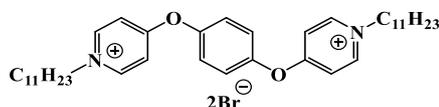
$C_{34}H_{50}Br_2N_2O_2$; М. м. 678.6; Белый порошок (0.63 г, 93% выход); Т. пл. 248-249°C; 1H NMR (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.86 (т, $J = 6.8$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.19-1.34 (м, 24H, 12CH₂), 1.79-1.91 (м, 4H, 2CH₂), 4.51 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.58 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.72 (д, $J = 7.3$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 8.98 (д, $J = 7.3$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.3, 28.3, 28.5, 28.7, 30.6, 31.1, 59.1, 114.9, 123.6, 146.8, 150.4, 169.1 мд; ν_{max} , (KBr): 3459, 2957, 2925, 2855, 1642, 1519, 1499, 1311, 1184, 858 cm^{-1}

4,4'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиния) дибромид (26c):



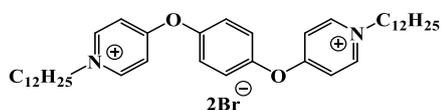
$C_{36}H_{54}Br_2N_2O_2$; М. м. 706.7; Белый порошок (0.56 г, 79% выход); Т. пл. 258-260°C; 1H NMR (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.8$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.20-1.32 (м, 28H, 14CH₂), 1.83-1.91 (м, 4H, 2CH₂), 4.52 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.58 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.72 (д, $J = 7.3$ Гц, 4H, 4CH_{py}), 8.99 (д, $J = 7.3$ Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.1, 25.3, 28.4, 28.6, 28.8, 28.9, 30.7, 31.2, 59.1, 114.9, 123.7, 146.6, 150.5, 169.2 мд; m/z (%):; ν_{max} , (KBr): 3459, 2957, 2925, 2855, 1643, 1516, 1499, 1312, 1184, 858 cm^{-1}

4,4'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-ундецилпиридиния) дибромид (26d):



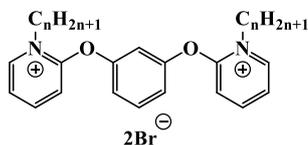
$C_{38}H_{58}Br_2N_2O_2$; М. м. 734.7; Белый порошок (0.64 г, 87% выход); Т. пл. 254-255°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, J = 6.8 Гц, 6H, 2CH₃), 1.20-1.34 (м, 32H, 16CH₂), 1.83-1.91 (м, 4H, 2CH₂), 4.53 (т, J = 7.3 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.59 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.74 (д, J = 7.3 Гц, 4H, 4CH_{py}), 9.01 (д, J = 7.3 Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.1, 25.3, 28.4, 28.7, 28.8, 28.9, 59.1, 114.9, 123.7, 146.9, 150.5, 169.2 мд; ν_{max} , (KBr): 3459, 2957, 2925, 2855, 1643, 1519, 1499, 1311, 1184, 858 cm^{-1}

4,4'-[фенил-1,4-диилбис(окси)]бис(1-додецилпиридиния) дибромид (26e):



$C_{40}H_{62}Br_2N_2O_2$; М. м. 762.8; Белый порошок (0.72 г, 95% выход); Т. пл. 254-255°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, J = 6.8 Гц, 6H, 2CH₃), 1.20-1.34 (м, 36H, 18CH₂), 1.83-1.91 (м, 4H, 2CH₂), 4.53 (т, J = 7.3 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.59 (с, 4H, 4CH_{Ar}), 7.74 (д, J = 7.3 Гц, 4H, 4CH_{py}), 9.01 (д, J = 7.3 Гц, 4H, 4CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.1, 25.3, 28.4, 28.7, 28.8, 28.9, 28.9, 30.7, 31.3, 59.1, 114.9, 123.7, 146.9, 150.5, 169.2 мд; ν_{max} , (KBr): 3459, 2957, 2925, 2855, 1643, 1519, 1499, 1311, 1184, 858 cm^{-1}

Кватернизация 2,2'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]дипиридина алкил бромидами (27a-d):



К раствору 2,2'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]дипиридина (0.26 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли алкил бромид (8 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 7 дней, затем удаляли растворитель под пониженным давлением. Сухой остаток промывали 10 мл

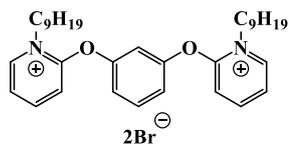
ледяного ацетона, фильтровали и сушили, получая искомый продукт. Выход составлял 45-59% в зависимости от алкилбромида.

2,2'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиния) дибромид (27a):



$C_{32}H_{46}Br_2N_2O_2$; М. м. 650.5; Белый порошок (0.29 г, 45% выход); Т. пл. 126-128°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.84 (т, J = 6.5 Гц, 6H, 2CH₃), 1.12-1.51 (м, 20H, 10CH₂), 1.83-2.02 (м, 4H, 2CH₂), 4.62 (т, J = 7.5 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.57 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.63 (д, J = 8.3 Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.73-7.83 (м, 3H, 2CH_{py}, CH_{Ar}), 7.88 (т, J = 8.3 Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.50 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.96 (д, J = 6.3 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.1, 25.7, 28.4, 28.6, 28.7, 31.2, 54.9, 113.9, 114.8, 120.7, 121.0, 133.4, 143.7, 148.6, 152.6, 158.5 мд; ν_{max} , (KBr): 3456, 2922, 2855, 1635, 1577, 1462, 1298, 1122, 966, 785 см⁻¹

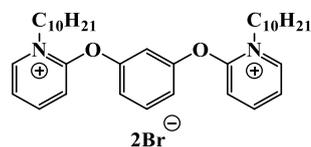
2,2'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]бис(1-нонилпиридиния) дибромид (27b):



$C_{34}H_{50}Br_2N_2O_2$; М. м. 678.6; Белый порошок (0.40 г, 59% выход); Т. пл. 137-141°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.84 (т, J = 6.5 Гц, 6H, 2CH₃), 1.06-1.53 (м, 24H, 12CH₂), 1.83-2.02 (м, 4H, 2CH₂), 4.62 (т, J = 7.5 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.57 (д, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.63 (д, J = 8.3 Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.73-7.83 (м, 3H, 2CH_{py}, CH_{Ar}), 7.88 (т, J = 8.3 Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.50 (т, J = 8.7 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.94 (д, J = 6.3 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (150 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.1, 25.7, 28.4, 28.6, 28.7, 31.2, 54.9, 113.9, 114.8, 120.7, 121.0, 133.4, 143.7, 148.6, 152.6,

158.5 мд; ν_{\max} , (КВr): 3456, 2922, 2855, 1635, 1577, 1462, 1298, 1122, 966, 785 cm^{-1}

2,2'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиния) дибромид (27c):



$\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$; М. м. 734.7; Белый порошок (0.37 г, 51% выход); Т. пл. 178-183°C; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.83 (т, $J = 6.5$ Гц, 6H, 2CH_3), 1.12-1.50 (м, 28H, 14CH_2), 1.83-2.02 (м, 4H, 2CH_2), 4.61 (т, $J = 7.5$ Гц, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}^+$), 7.57 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.63 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.73-7.83 (м, 3H, $2\text{CH}_{\text{py}}, \text{CH}_{\text{Ar}}$), 7.88 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.50 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.94 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8, 22.2, 25.6, 28.4, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 31.2, 54.8, 113.9, 114.8, 120.6, 120.9, 133.3, 143.7, 148.5, 152.6, 158.5 мд; ν_{\max} , (КВr): 3456, 2922, 2855, 1635, 1577, 1462, 1298, 1122, 966, 785 cm^{-1}

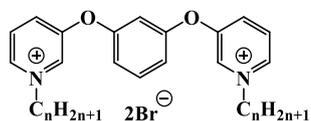
2,2'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]бис(1-додецилпиридиния) дибромид (27d):



$\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$; М. м. 762.8; Белый порошок (0.40 г, 53% выход); Т. пл. 186-189°C; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.84 (т, $J = 6.5$ Гц, 6H, 2CH_3), 1.12-1.48 (м, 36H, 18CH_2), 1.83-2.02 (м, 4H, 2CH_2), 4.61 (т, $J = 7.5$ Гц, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}^+$), 7.57 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 7.63 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.73-7.83 (м, 3H, $2\text{CH}_{\text{py}}, \text{CH}_{\text{Ar}}$), 7.88 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.50 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.94 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.6, 28.4, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 31.2, 54.8, 113.9, 114.8, 120.6, 120.9, 133.3,

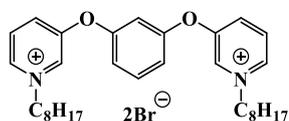
143.7, 148.5, 152.6, 158.5 мд ν_{\max} , (KBr): 3456, 2922, 2855, 1635, 1577, 1462, 1298, 1122, 966, 785 cm^{-1}

Кватернизация 3,3'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]дипиридина алкил галогенидами (28а-е):



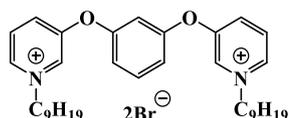
К раствору 3,3'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]дипиридина (0.26 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли алкил бромид (4 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 2 часов, и затем удаляли растворитель при пониженном давлении в ротационном испарителе. Сухой остаток промывали 10 мл ледяного ацетона, фильтровали и сушили, получая искомый продукт. Выход составлял 84-97% в зависимости от алкилбромида.

3,3'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиния) дибромид (28а):



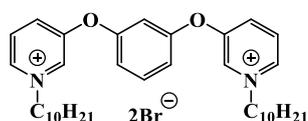
$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$; М. м. 650.5; Белый порошок (0.59 г, 90% выход); Т. пл. 58-60°C; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.2$ Гц, 6H, 2 CH_3), 1.15-1.37 (м, 20H, 10 CH_2), 1.84-2.00 (м, 4H, 2 CH_2), 4.64 (т, $J = 7.4$ Гц, 4H, 2 CH_2N^+), 7.24 (дд, $J = 8.3, 1.8$ Гц, 2H, 2 CH_{Ar}), 7.33 (т, $J = 1.8$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.65 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.16 (дд, $J = 8.5, 6.1$ Гц, 2H, 2 CH_{py}), 8.36 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, 2 CH_{py}), 8.94 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H, 2 CH_{py}), 9.27 (с, 2H, 2 CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8, 22.0, 25.3, 28.4, 28.6, 30.8, 31.2, 60.9, 111.5, 117.0, 129.0, 132.5, 133.8, 135.9, 139.7, 155.6, 155.8 мд; ν_{\max} , (KBr): 3447, 2925, 2854, 1586, 1506, 1462, 1270, 1131, 788, 684 cm^{-1}

3,3'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]бис(1-нонилпиридиния) дибромид (28b):



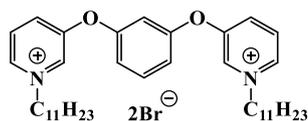
$C_{34}H_{50}Br_2N_2O_2$; М. м. 678.6; Белый порошок (0.61 г, 90% выход); Т. пл. 75-77°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.2$ Гц, 6H, $2CH_3$), 1.13-1.50 (м, 24H, $12CH_2$), 1.84-1.98 (м, 4H, $2CH_2$), 4.65 (т, $J = 7.4$ Гц, 4H, $2CH_2N^+$), 7.25 (дд, $J = 8.3, 1.8$ Гц, 2H, $2CH_{Ar}$), 7.34 (т, $J = 1.8$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.65 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.16 (дд, $J = 8.5, 6.1$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.36 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.96 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 9.29 (с, 2H, $2CH_{py}$) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8, 22.0, 25.3, 28.6, , 28.9, 29.0, 30.8, 31.2, 60.9, 111.5, 117.0, 129.0, 132.5, 133.8, 135.9, 139.7, 155.6, 155.8 мд; ν_{max} , (KBr): 3447, 2922, 2851, 1586, 1507, 1461, 1270, 1135, 789, 684 cm^{-1}

3,3'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]бис(1-децилпиридиния) дибромид (28с):



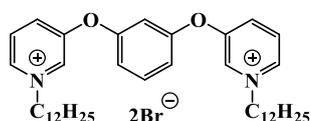
$C_{36}H_{54}Br_2N_2O_2$; М. м. 706.7; Белый порошок (0.69 г, 97% выход); Т. пл. 88-92°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.2$ Гц, 6H, $2CH_3$), 1.15-1.37 (м, 28H, $14CH_2$), 1.84-2.01 (м, 4H, $2CH_2$), 4.63 (т, $J = 7.4$ Гц, 4H, $2CH_2N^+$), 7.25 (дд, $J = 8.3, 1.8$ Гц, 2H, $2CH_{Ar}$), 7.33 (т, $J = 1.8$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.16 (дд, $J = 8.5, 6.1$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.36 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 8.94 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H, $2CH_{py}$), 9.25 (с, 2H, $2CH_{py}$) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8, 22.0, 25.3, 28.3, 28.6, 28.7, 28.8, 30.8, 31.2, 60.9, 11.5, 117.0, 129.0, 132.5, 133.8, 136.0, 139.7, 155.6, 155.8 мд; ν_{max} , (KBr): 3447, 2922, 2851, 1586, 1506, 1461, 1270, 1131, 788, 684 cm^{-1}

3,3'-[фенил-1,3-диилбис(окси)]бис(1-ундецилпиридиния) дибромид (28d):



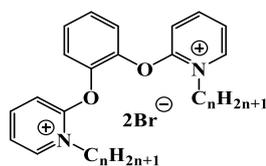
$C_{38}H_{58}Br_2N_2O_2$; М. м. 734.7; Белый порошок (0.62 г, 84% выход); Т. пл. 82-86°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.2$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.15-1.35 (м, 32H, 16CH₂), 1.84-2.01 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, $J = 7.4$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.25 (дд, $J = 8.3, 1.8$ Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.33 (т, $J = 1.8$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.16 (дд, $J = 8.5, 6.1$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.36 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.93 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.25 (с, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.3, 28.4, 28.6, 28.8, 28.9, 29.0, 30.8, 31.2, 60.9, 111.5, 117.0, 129.0, 132.5, 133.8, 136.0, 139.7, 155.7, 155.8 мд; ν_{max} , (KBr): 3447, 2922, 2851, 1586, 1506, 1461, 1270, 1131, 788, 684 cm^{-1}

3,3'-[фенил-1,3--диилбис(окси)]бис(1-додecilпиридиния) дибромид (28e):



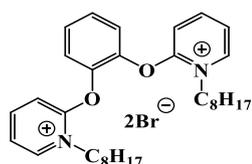
$C_{40}H_{62}Br_2N_2O_2$; М. м. 762.8; Белый порошок (0.72 г, 95% выход); Т. пл. 123-125°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.2$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.15-1.32 (м, 36H, 18CH₂), 1.80-1.99 (м, 4H, 2CH₂), 4.63 (т, $J = 7.4$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.25 (дд, $J = 8.3, 1.8$ Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.33 (т, $J = 1.8$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.16 (дд, $J = 8.5, 6.1$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.36 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.94 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 9.26 (с, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.8, 22.0, 25.3, 28.4, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 30.8, 31.2, 60.9, 111.5, 117.0, 129.0, 132.5, 133.8, 135.9, 139.7, 155.6, 155.8 мд; ν_{max} , (KBr): 3447, 2922, 2851, 1586, 1506, 1461, 1270, 1131, 788, 684 cm^{-1}

Кватернизация 2,2'-[фенил-1,2-диилбис(окси)]дипиридина алкил бромидами (29a-b):



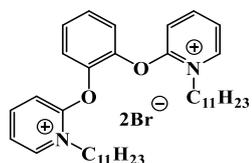
К раствору 2,2'-[фенил-1,2-диилбис(окси)]дипиридина (0.26 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли алкил бромид (12 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течении 7 дней, затем удаляли растворитель под пониженным давлением в ротационном испарителе. Сухой остаток промывали 10 мл ледяного ацетона, фильтровали и сушили, получая искомый продукт. Выход составлял 5-7% в зависимости от алкилбромиды.

2,2'-[фенил-1,2-диилбис(окси)]бис(1-октилпиридиния) дибромид (29a):



$C_{32}H_{46}Br_2N_2O_2$; М. м. 650.5; Белый порошок (0.05 г, 7% выход); Т. пл. 190-192°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, $J = 6.5$ Гц, 6H, 2CH₃), 1.12-1.32 (м, 20H, 10CH₂), 1.61-1.77 (м, 4H, 2CH₂), 4.68 (т, $J = 6.8$ Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.61-7.75 (м, 4H, 2CH_{py}, 2CH_{Ar}), 7.77-7.88 (м, 4H, 2CH_{py}, 2CH_{Ar}), 8.51 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.96 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.6, 28.4, 28.8, 29.0, 31.2, 55.0, 113.7, 121.5, 123.4, 129.9, 142.5, 143.9, 148.9, 157.8 мд; ν_{max} , (KBr): 3435, 2925, 2855, 1637, 1583, 1492, 1464, 1304, 1156, 774 cm^{-1}

2,2'-[фенил-1,2-диилбис(окси)]бис(1-ундецилпиридиния) дибромид (29b):



$C_{38}H_{58}Br_2N_2O_2$; М. м. 734.7; Белый порошок (0.04 г, 5% выход); Т. пл. 185-187°C; 1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.85 (т, J = 6.5 Гц, 6H, 2CH₃), 1.01-1.55 (м, 20H, 10CH₂), 1.62-1.80 (м, 4H, 2CH₂), 4.51 (т, J = 6.8 Гц, 4H, 2CH₂N⁺), 7.61-7.75 (м, 4H, 2CH_{py}, 2CH_{Ar}), 7.77-7.88 (м, 4H, 2CH_{py}, 2CH_{Ar}), 8.49 (т, J = 7.5 Гц, 2H, 2CH_{py}), 8.93 (д, J = 5.9 Гц, 2H, 2CH_{py}) мд; ^{13}C NMR (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.9, 22.0, 25.6, 28.4, 28.7, 28.9, 29.0, 31.2, 55.0, 113.7, 121.5, 123.4, 129.9, 142.5, 143.9, 148.9, 157.8 мд; ν_{max} , (KBr): 3435, 2926, 2855, 1636, 1583, 1494, 1464, 1304, 1156, 774 см⁻⁶

3.2. Микробиологические исследования.

Микробиологические исследования проводились в двух лабораториях:

1. Международной лаборатории CO-ADD на базе Института Молекулярной Биологии университета Квинсленда (Австралия, г. Брисбен) – определение бактериостатической и фунгистатической активности (минимальная ингибирующая концентрация (МИК)), а также исследования нефротоксичности и гемотоксичности [[147](#)].

2. Российской лаборатории антимикробных препаратов на базе ГНЦ ПМБ (Россия, г. Оболенск) – определение бактериостатической (минимальная ингибирующая концентрация (МИК)) и бактерицидной (минимальная бактерицидная концентрация (МБК)) активности на референс и мультирезистентных клинических штаммах, а также исследования способности соединений к разрушению бактериальных биопленок и образованию бактериальной резистентности.

3.2.1 Методы определения бактериостатических и бактерицидных свойств.

Методика СО-ADD (определение МИК).

Исследование проводилось на штаммах: *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Тестируемые образцы готовят в смеси ДМСО и воды до конечной концентрации тестирования 32 мкг/мл и серийно разбавляют стерилизованной водой вдвое 7 раз, получая концентрации образцов 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 и 0.25 мкг/мл. Конечная концентрация ДМСО не превышает 0.5%. Образец каждой концентрации помещают в 384-луночный планшет Corning 3640. Все бактерии культивировали в бульоне Мюллера-Хинтона (Cation-adjusted Mueller Hinton broth, САМНВ) при 37°C в течение 12 часов. Затем образец каждой культуры разбавляли в 40 раз физиологическим раствором и инкубировали при 37 °С в течение 1,5-3 ч, получая 5×10^5 КОЕ/мл. Все образцы в планшете инкубировали при 37 °С в течение 18 ч без встряхивания.

Ингибирование роста бактерий определяли измерением оптической плотности при 600 нм (OD600). МИК определяли, как самую низкую концентрацию, при которой рост бактерий был полностью подавлен.

Методика ГНЦ ПМБ (определение МИК и МБК).

Исследование проводилось на референс штаммах *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и клинических штаммах *Escherichia coli* В-3421/19, *Klebsiella pneumoniae* В-2523/18, *Staphylococcus aureus* В-8648, *Pseudomonas aeruginosa* В-2099/18 и *Acinetobacter baumannii* В-2926/18.

Определение МИК проводили микрометодом серийных разведений в бульоне в присутствии различных ступенчатых концентраций антибактериальных препаратов в стерильных 96-ти луночных планшетах. В качестве питательной среды использовали Мюллер-Хинтон бульон, Мюллер-Хинтон агар.

В ходе исследования использовали двукратные серийные разведения исследуемых препаратов. Маточный раствор готовили в 10% ДМСО. Рабочие растворы препарата и его двукратные разведения (500-1 мг\мл) готовили из основного раствора с добавлением ГРМ бульона.

Питательный бульон с соответствующей концентрацией исследуемого препарата вносили по 0,1 мл в 10 лунок в горизонтальных рядах исследуемых штаммов бактерий. В отдельные ряды вносили бульон без препарата для контроля роста культур.

Из единичных колоний, выросших на среде ГРМ при 37°C в течение 18 часов, готовили суспензию с оптической плотностью 0.5 по стандарту МакФарланда в стерильном физиологическом растворе, что соответствует, приблизительно, $1-2 \times 10^8$ КОЕ/мл. Затем суспензию разводили 1:100, добавляя 0,2 мл суспензии в колбу, содержащую 19,8 мл Мюллер-Хинтон бульона. Концентрация микроорганизмов при этом составляла 10^6 КОЕ/мл. По 0,1 мл исходной суспензии вносили в лунки с исследуемым препаратом и контрольные лунки с бульоном. Конечная концентрация микроорганизма в каждой лунке составляла 5×10^5 КОЕ/мл. Планшеты закрывали крышками и помещали в термостат (37 °C) на 20 часов. Наличие бактериального роста учитывали визуально (по наличию мутности в лунке). За МИК принимали минимальную концентрацию препарата, при которой рост бактерий отсутствовал через 20 ч инкубации. МБК определяли по результатам посева на плотные питательные среды. Для этого из всех лунок, в которых отсутствовал видимый рост (по наличию мутности), высевали по 10 мкл на питательный агар Мюллера-Хинтона. Результаты учитывали по наличию

роста культуры в месте нанесения через 24 ч инкубирования при температуре 37 °С. Если рост в лунке отсутствовал, но при этом наблюдался рост исследуемой культуры при высеве из этой лунки на плотную питательную среду, то эту концентрацию принимали за бактериостатическую. За МБК принимали наименьшую концентрацию, при которой полностью подавлялся рост клеток при высеве на плотную питательную среду [148].

3.2.2 Методы определения чувствительности биопленок микроорганизмов.

Методика ГНЦ ПМБ (определение МИК и МБК).

Исследование проводилось на биопленках, выращенных из референс штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и клинических штаммов *Escherichia coli* B-3421/19, *Klebsiella pneumoniae* B-2523/18, *Staphylococcus aureus* B-8648, *Pseudomonas aeruginosa* B-2099/18 и *Acinetobacter baumannii* B-2926/18.

Для получения биопленок использовали 96-луночные плоскодонные культуральные планшеты, в которые засеивали по 200 мкл суточной бактериальной культуры в концентрации 10⁶ КОЕ/мл и культивировали 24 ч при температуре 37°С. Затем из лунок планшета осторожно отбирали среду с планктонными клетками. Для удаления оставшихся планктонных клеток лунки с биопленками промывали в течение 2-3 мин. стерильным буфером PBS (NaCl – 8 г., KCl - 0,2 г., Na₂HPO₄ - 1,44 г., KH₂PO₄ - 0,24 г. на 1 л., pH=7.4) в том же объеме, после чего буфер полностью удаляли пипетированием. Затем, МБК и МИК исследуемых препаратов определяли суспензионным методом (МУК 4.2.1890-04). Для этого готовили двукратные разведения исследуемого препарата (500 - 0,25 мг/л) в питательном бульоне. Питательный бульон с соответствующей концентрацией исследуемого препарата вносили по 0,1 мл в 12 лунок в горизонтальных рядах культурального планшета с отмытыми

био пленками. Планшеты закрывали крышками и помещали в термостат (37 °С) на 20 часов. Наличие бактериального роста учитывали визуально (по наличию мутности в лунке). За МИК принимали минимальную концентрацию препарата, при которой рост бактерий отсутствовал через 20 ч инкубации. МБК – определяли по результатам посева на плотные питательные среды. Для этого из всех лунок, в которых отсутствовал видимый рост (по наличию мутности), высевали по 10 мкл на питательный агар Мюллера-Хинтона. Результаты учитывали по наличию роста культуры в месте нанесения через 24 ч инкубирования при температуре 37 °С. Если рост в лунке отсутствовал, но при этом наблюдался рост исследуемой культуры при высеве из этой лунки на плотную питательную среду, то эту концентрацию принимали за бактериостатическую. За МБК принимали наименьшую концентрацию, при которой полностью подавлялся рост клеток при высеве на плотную питательную среду [148-150].

3.2.2 Методы определения фунгистатических свойств.

Методика СО-ADD (определение МИК).

Исследование проводилось на штаммах: *Candida albicans* ATCC 90028, *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821.

Тестируемые образцы готовят в смеси ДМСО и воды до конечной концентрации тестирования 32 мкг/мл и серийно разбавляют стерилизованной водой вдвое 7 раз, получая концентрации образцов 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 и 0.25 мкг/мл. Конечная концентрация ДМСО не превышает 0.5%.

Штаммы грибов культивировали в течение 3 дней на агаре дрожжевого экстракта пептон-декстрозы (Yeast Extract-Peptide Dextrose, YPD) при 30 °С. Суспензия дрожжей от 1×10^6 до 5×10^6 КОЕ/мл (как определено OD530) готовилась из пяти колоний. Затем суспензию разбавляли и добавляли в лунку к каждому тестируемому соединению. Конечная клеточная плотность грибов

2.5×10^3 КОЕ/мл, общий объем 50 мкл. Все образцы инкубировали при 35 °С в течение 36 ч без встряхивания.

Ингибирование роста *S. albicans* определяли измерением поглощения при 630 нм (OD600), в то время как ингибирование роста *S. neoformans* определяли, измеряя разницу в оптической плотности от 600 до 570 нм (OD 600-570) после добавления резазурина (0,001% конечная концентрация) и инкубации при 35°С в течение 2 часов. МИК определяли, как самую низкую концентрацию, при которой рост бактерий был полностью подавлен.

3.2.3 Методы определения нефротоксичности и гемотоксичности.

Метод определения нефротоксичности CO-ADD (определение CC_{50}).

Клетки НЕК₂₉₃ подсчитали вручную в гемоцитометре Нойбауэра и затем поместили в 384-луночные пластины, содержащие соединения, чтобы получить плотность 5000 клеток на лунку в конечном объеме 50 мкл. В качестве питательной среды использовали DMEM (Модифицированная по способу Дульбекко среда Игла), дополненная 10% FBS (эмбриональная бычья сыворотка), и клетки инкубировали вместе с соединениями в течение 20 ч при 37°С в 5% CO₂.

Цитотоксичность (жизнеспособность клеток) измеряли методом флуоресценции, возбуждающая длина волны: 560/10 нм, эмиссионная длина волны: 590/10 нм (F_{560/590}), после добавления 5 мкл 25 мкг/мл резазурина (конечная концентрация 2,3 мкг/мл) и после инкубации в течение 3 ч при 37 °С в 5% CO₂. Интенсивность флуоресценции измерялась с помощью монохроматора «Тесан М1000 Pro» с использованием автоматического расчета коэффициента усиления.

CC_{50} (концентрация при 50% цитотоксичности) рассчитывали путем подгонки кривой значений ингибирования по сравнению с log (концентрации) с использованием сигмоидальной функции доза-ответная реакция с переменными значениями подгонки для низа, верха и наклона. Кроме того,

максимальный процент цитотоксичности сообщается как D_{Max} , что указывает на любые соединения с частичной цитотоксичностью.

Подгонка кривой была реализована с использованием программы Pipeline Pilot's. Любое значение $c >$ указывает на образец без активности (низкое значение D_{Max}) или образцы со значениями CC_{50} выше максимальной испытанной концентрации (более высокое значение D_{Max}).

Цитотоксические образцы были классифицированы по $CC_{50} \leq 32$ мкг/мл или $CC_{50} \leq 10$ мкм в обоих случаях ($n=2$ на разных пластинах). Кроме того, образцы были помечены как частичные цитотоксические, если $D_{Max} \geq 50\%$, даже при $CC_{50} >$ максимальной испытываемой концентрации.

Метод определения гемотоксичности CO-ADD (определение HC_{50}).

Человеческая кровь была промыта три раза в трех объемах 0.9% NaCl и затем суспендирована в том же самом растворе до концентрации 0.5×10^8 клеток/мл, что было определено ручным подсчетом клеток в гемоцитометре Нойбауэра. Промытые клетки были добавлены в 384-луночные пластины, содержащие соединения в финальном объеме 50 мкл. После 10 минут перемешивания на пластиночном шейкере пластины были инкубированы в течение 1 часа при 37°C. После инкубирования пластины были центрифугированы на 1000g в течение 10 минут на гранулированные клетки и остатки, 25 мкл надосадочной жидкости затем были перенесены на полистирольную 384-луночную пластину для анализа.

Гемолиз определяли путем измерения поглощения надосадочной жидкости при 405 нм (OD_{405}). Поглощение измерялось с помощью монохроматора «Tecan M1000 Pro».

HC_{50} (концентрация 50% гемолизе) рассчитывалась путем подгонки значений ингибирования к \log (концентрации) с использованием сигмоидальной функции доза-ответная реакция с переменными значениями подгонки для верха, низа и наклона. Кроме того, максимальный процент

гемолиза сообщается как D_{Max} , что указывает на любые соединения с частичным гемолизом.

Подгонка кривой была реализована с использованием программы Pipeline Pilot's. Любое значение $c >$ указывает на образец без активности (низкое значение D_{Max}) или образцы со значениями NC_{10} выше максимальной испытанной концентрации (более высокое значение D_{Max}).

Образцы гемолиза были классифицированы по $NC_{50} \leq 32$ мкг/мл или $NC_{50} \leq 10$ мкм в любом реплицировании ($n=2$ на разных пластинах). Кроме того, образцы были помечены как частично гемолитические, если $D_{Max} \geq 50\%$, даже при $NC_{50} >$ максимальной испытанной концентрации.

Выводы

1. Разработаны подходы к синтезу новых *орто*-, *мета*-, и *пара*-замещенных биспиридиновых солей на основе нелинейных ароматических спейсеров (фенил, бифенил, дифениловый эфир, терфенил) с варьирующейся длиной алкильной цепи, изучены их физико-химические и микробиологические свойства.

2. На основе полученных данных выявлены соединения-лидеры среди всех серий синтезированных биспиридиновых солей, обладающие выраженными биоцидными свойствами одновременно с низкой цитотоксичностью по сравнению с современными коммерческими антисептиками.

3. Выделены тренды зависимости микробиологической активности от структур веществ на основе следующих критериев: влияние длины алкильной цепи, противоиона биспиридиновых солей, количества бензольных колец в ароматическом спейсере, структуры спейсера, положения замещения в пиридиновом кольце. Установлены следующие закономерности: оптимальная длина хвоста для лучшей активности составляет от 8 до 11 углеродов в цепи и зависит от длины спейсера между головами пиридина; при увеличении количества ароматических ядер спейсера в *мета*-замещенных биспиридиновых солях активность против патогенных грамотрицательных бактерий растет; самыми эффективными соединениями против широкого спектра бактерий и грибков являются *пара*-замещенные биспиридиновые соли; противоион не сильно влияет на активность молекулы, но бромиды оптимальные и самые удобные для синтеза.

4. Зафиксирована высокая активность полученных биспиридиновых солей на мультирезистентных клинических штаммах и бактериальных биопленках, превосходящая таковую у широко используемого антисептика бензалкония хлорида.

5. Обнаружена низкая резистентность *E. coli* и *A. baumannii* к биспиридиниевым солям с бифенилом и дифениловым эфиром в роли спейсера. Соединения-лидеры сохраняли свою эффективность после 40 дней инкубации.

6. На основе получившихся соединений созданы лекарственные композиции в комбинации с различными спиртами (феноксизтанолом, пропанолом, изопропанолом) по аналогии с коммерчески доступными антисептиками и протестированы на грамотрицательных бактериальных штаммах. Установлено, что действующее вещество в смеси с водным раствором изопропанола и пропанола оказывает более выраженное биоцидное действие по сравнению с индивидуальными веществами.

Список сокращений и условных обозначений.

ЧАС – четвертичные аммониевые соединения

БПС – биспиридиновые соли

БФ – бифенил

ДФЭ – дифениловый эфир

ТФ – *para*-терфенил

ПАВ – поверхностно-активные вещества

БАХ – бензалкония хлорид

МИР – мирамистин

ЦТАБ – цетилтриметиламмония бромид

ДДАХ – диметилдидециламмония хлорид

ЦПХ – цетилпиридиния хлорид

ОКТ – октенидина дигидрохлорид

ХГ – хлоргексидина биглюконат

АЛ – алексидин

ПГ – полигексанид

ДМФА – диметилформаид

S_N2 – реакция бимолекулярного нуклеофильного замещения

S_NAr – реакция ароматического нуклеофильного замещения

КСК – камфорсульфоокислота

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

МБК – минимальная бактерицидная концентрация

T_k – time to kill

DABCO – диазобициклооктан

3-Pyr – 3-гидроксипиридин

CO-ADD – Community for Open Antimicrobial Drug Discovery

MRSA – *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

Ec – *Escherichia coli*

Kp – *Klebsiella pneumoniae*

Ab – *Acinetobacter baumannii*

Pa – *Pseudomonas aeruginosa*

Ca – *Candida albicans*

Cn – *Cryptococcus neoformans*

Нк, HEK-293 – человеческие эмбриональные клетки почек

Нм – нормальные эритроциты человека

ДМСО – диметилсульфоксид

2-Pyr – 2-бромпиридин

4-Pyr – 4-хлорпиридина гидрохлорид

ГНЦ ПМБ - Государственный Научный Центр Прикладной
Микробиологии и Биотехнологии

Список литературы

1. Paulson D. S. Topical Antimicrobials // New Biocides Development American Chemical Society, 2007. – С. 124-150.
2. Jacobs W. A. The bactericidal properties of the quaternary salts of hexamethylenetetramine: I. The problem of the chemotherapy of experimental bacterial infections // J. Exp. Med. – 1916. – Т. 23, № 5. – С. 563-568.
3. Jacobs W. A., Heidelberger M., Amoss H. L. The bactericidal properties of the quaternary salts of hexamethylenetetramine: II. The relation between constitution and bactericidal action in the substituted benzylhexamethylenetetraminium salts // J. Exp. Med. – 1916. – Т. 23, № 5. – С. 569-576.
4. Jacobs W. A., Heidelberger M., Bull C. G. The bactericidal properties of the quaternary salts of hexamethylenetetramine : III. The relation between constitution and bactericidal action in the quaternary salts obtained from halogenacetyl compounds // J. Exp. Med. – 1916. – Т. 23, № 5. – С. 577-599.
5. Domagk G. A new class of disinfectants // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1935. – Т. 61. – С. 829-832.
6. Jennings M. C., Minbiole K. P. C., Wuest W. M. Quaternary ammonium compounds: an antimicrobial mainstay and platform for innovation to address bacterial resistance // ACS Inf. Dis. – 2015. – Т. 1, № 7. – С. 288-303.
7. Directive 98/8/ec of the european parliament and of the council of 16 February 1998 concerning the placing of biocidal products on the market // Editor, 1998.
8. Biocides Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Halogen Compounds, Quaternary Ammonium Compounds), By Application (Paints & Coatings, Water Treatment), By Region, And Segment Forecasts, 2020-2027. – 2020. – URL: www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biocides-industry (дата обращения: Январь 2021).

9. Gerba C. P. Quaternary ammonium biocides: efficacy in application // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2015. – T. 81, № 2. – C. 464-469.
10. Reregistration eligibility decision for alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride (ADBAC) // *Book reregistration eligibility decision for alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride (ADBAC)* / Editor. – Washington, D.C. 20460, 2006.
11. Rahn O., Eseltine W. P. V. Quaternary ammonium compounds // *Annu. Rev. Microbiol.* – 1947. – T. 1, № 1. – C. 173-192.
12. De Saint Jean M., Brignole F., Bringuier A. F., Bauchet A., Feldmann G., Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – T. 40, № 3. – C. 619-630.
13. Percival S. L., Finnegan S., Donelli G., Vuotto C., Rimmer S., Lipsky B. A. Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of pH // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2016. – T. 42, № 2. – C. 293-309.
14. Ogilvie B. H., Solis-Leal A., Lopez J. B., Poole B. D., Robison R. A., Berges B. K. Alcohol-free hand sanitizer and other quaternary ammonium disinfectants quickly and effectively inactivate SARS-CoV-2 // *J. Hosp. Infect.* – 2021. – T. 108. – C. 142-145.
15. Agafonova M. N., Kazakova R. R., Lubina A. P., Zeldi M. I., Nikitina E. V., Balakin K. V., Shtyrlin Y. G. Antibacterial activity profile of miramistin in in vitro and in vivo models // *Microbial Pathogenesis*. – 2020. – T. 142. – C. 104072.
16. Turov V. V., Barvinchenko V. N., Lipkovska N. A., Fedyanina T. V. Supramolecular Structures in Nanosilica/Miramistin Hydrated Composite in a Hydrophobic Medium // *J. Appl. Spectr.* – 2015. – T. 82, № 2. – C. 175-181.
17. Grishin M. N. Use of antiseptic myramistin in the multimodality treatment of nonspecific suppurative pleuropulmonary diseases // *Problemy tuberkuleza*. – 1998. № 1. – C. 40-41.
18. Vertelov G. K., Krutyakov Y. A., Efremenkova O. V., Olenin A. Y., Lisichkin G. V. A versatile synthesis of highly bactericidal Myramistin® stabilized silver nanoparticles // *Nanotechnol.* – 2008. – T. 19, № 35. – C. 355707.

19. Quisno R., Foter M. J. Cetyl Pyridinium Chloride : I. Germicidal Properties // J. bacteriol. – 1946. – T. 52, № 1. – C. 111-117.

20. Mao X., Auer D. L., Buchalla W., Hiller K.-A., Maisch T., Hellwig E., Al-Ahmad A., Cieplik F. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance // Antimicrob. Agents Chemother. – 2020. – T. 64, № 8. – C. e00576-20.

21. Schmidt P. C. Praxis der Sterilisation Desinfektion -Konservierung Keimidentifizierung - Betriebshygiene. Von Karl Heinz Wallhäußer 5. völlig überarbeitete Auflage, 130 Abbildungen, 434 Tabellen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1995. DM 260,-. ISBN 3-1341-6305-5 // Pharmazie in unserer Zeit. – 1996. – T. 25, № 3. – C. 161-161.

22. Bailey D. M., DeGrazia C. G., Hoff S. J., Schulenberg P. L., O'Connor J. R., Paris D. A., Slee A. M. Bispyridinamines: a new class of topical antimicrobial agents as inhibitors of dental plaque // J. Med. Chem. – 1984. – T. 27, № 11. – C. 1457-1464.

23. Stahl J., Braun M., Siebert J., Kietzmann M. The percutaneous permeation of a combination of 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% 2-phenoxyethanol (octenisept®) through skin of different species in vitro // BMC Vet. Res. – 2011. – T. 7, № 1. – C. 44.

24. Cherian B., Gehlot P. M., Manjunath M. K. Comparison of the Antimicrobial Efficacy of Octenidine Dihydrochloride and Chlorhexidine with and Without Passive Ultrasonic Irrigation - An Invitro Study // J. clin. diagnost. res. – 2016. – T. 10, № 6. – C. ZC71-ZC77.

25. Hübner N. O., Siebert J., Kramer A. Octenidine Dihydrochloride, a Modern Antiseptic for Skin, Mucous Membranes and Wounds // Skin Pharmacol. Physiol. – 2010. – T. 23, № 5. – C. 244-258.

26. Dettenkofer M., Wilson C., Gratwohl A., Schmoor C., Bertz H., Frei R., Heim D., Luft D., Schulz S., Widmer A. F. Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: a double-blind, randomized, controlled trial // Clin. Microbiol. Inf. – 2010. – T. 16, № 6. – C. 600-606.

27. Hadaway L. Polyhexamethylene Biguanide Dressing – Another Promising Tool to Reduce Catheter-related Bloodstream Infection // *JAVA* – 2010. – T. 15, № 4. – C. 203-205.

28. Roberts W. R., Addy M. Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of antiseptic mouthrinses containing chlorhexidine, alexidine, cetyl pyridinium chloride and hexetidine // *J. Clin. Periodontol.* – 1981. – T. 8, № 4. – C. 295-310.

29. Gilbert P., Moore L. E. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet // *J. Appl. Microbiol.* – 2005. – T. 99, № 4. – C. 703-715.

30. Hope C. K., Wilson M. Analysis of the Effects of Chlorhexidine on Oral Biofilm Vitality and Structure Based on Viability Profiling and an Indicator of Membrane Integrity // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – T. 48, № 5. – C. 1461.

31. Thomas B., Stickler D. J. Chlorhexidine resistance and the lipids of *Providencia stuartii* // *Microbios.* – 1979. – T. 24, № 97-98. – C. 141-50.

32. Moore K., Gray D. Using PHMB antimicrobial to prevent wound infection // *Wounds UK.* – 2007. – T. 3. – C. 96-102.

33. Allen M. J., White G. F., Morby A. P. The response of *Escherichia coli* to exposure to the biocide polyhexamethylene biguanide // *Microbiology.* – 2006. – T. 152, № 4. – C. 989-1000.

34. Zhou C., Wang Y. Structure–activity relationship of cationic surfactants as antimicrobial agents // *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* – 2020. – T. 45. – C. 28-43.

35. Vereshchagin A. N. Classical and interdisciplinary approaches to the design of organic and hybrid molecular systems // *Russ. Chem. Bull.* – 2017. – T. 66, № 10. – C. 1765-1796.

36. Brown A. C., Fraser T. R. On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action; with special reference to the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases derived from *Strychnia*, *Brucia*,

Thebaia, Codeia, Morphia, and Nicotia // *J. Anat. Physiol.* – 1868. – T. 2, № 2. – C. 224-242.

37. A Primer on QSAR/QSPR Modeling /Roy K., Kar S., Das R. N.: Springer International Publishing, 2015.

38. Menschutkin N. Beiträge zur Kenntnis der Affinitätskoeffizienten der Alkylhaloide und der organischen Amine // *Zeitschrift für Physikalische Chemie.* – 1890. – T. 5U, № 1. – C. 589-600.

39. Menschutkin N. Über die Affinitätskoeffizienten der Alkylhaloide und der Amine // *Zeitschrift für Physikalische Chemie.* – 1890. – T. 6U, № 1. – C. 41-57.

40. Stanger K. J., Lee J.-J., Smith B. D. Dramatic Acceleration of the Menschutkin Reaction and Distortion of Halide Leaving-Group Order // *J. Org. Chem.* – 2007. – T. 72, № 25. – C. 9663-9668.

41. Knight G. A., Shaw B. D. 121. Long-chain alkyipyridines and their derivatives. New examples of liquid crystals // *Journal of the Chemical Society (Resumed).* – 1938.10.1039/JR9380000682 № 0. – C. 682-683.

42. Obłąk E., Piecuch A., Rewak-Soroczyńska J., Paluch E. Activity of gemini quaternary ammonium salts against microorganisms // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2019. – T. 103, № 2. – C. 625-632.

43. Tischer M., Pradel G., Ohlsen K., Holzgrabe U. Quaternary Ammonium Salts and Their Antimicrobial Potential: Targets or Nonspecific Interactions? // *ChemMedChem.* – 2012. – T. 7, № 1. – C. 22-31.

44. Thorsteinsson T., Loftsson T., Masson M. Soft Antibacterial Agents // *Curr. Med. Chem.* – 2003. – T. 10, № 13. – C. 1129-1136.

45. L. Zubris D., P.C. Minbiole K., M. Wuest W. Polymeric Quaternary Ammonium Compounds: Versatile Antimicrobial Materials // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2017. – T. 17, № 3. – C. 305-318.

46. Makvandi P., Jamaledin R., Jabbari M., Nikfarjam N., Borzacchiello A. Antibacterial quaternary ammonium compounds in dental materials: A systematic review // *Dental Mater.* – 2018. – T. 34, № 6. – C. 851-867.

47. Andreica B.-I., Cheng X., Marin L. Quaternary ammonium salts of chitosan. A critical overview on the synthesis and properties generated by quaternization // *Eur. Polym. J.* – 2020. – T. 139. – C. 110016.
48. Xue Y., Xiao H., Zhang Y. Antimicrobial Polymeric Materials with Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – T. 16, № 2. – C. 3626-3655.
49. Sowmiah S., Esperança J. M. S. S., Rebelo L. P. N., Afonso C. A. M. Pyridinium salts: from synthesis to reactivity and applications // *Org. Chem. Front.* – 2018. – T. 5, № 3. – C. 453-493.
50. Jiao Y., Niu L.-n., Ma S., Li J., Tay F. R., Chen J.-h. Quaternary ammonium-based biomedical materials: State-of-the-art, toxicological aspects and antimicrobial resistance // *Prog. Polym. Sci.* – 2017. – T. 71. – C. 53-90.
51. Muñoz-Bonilla A., Fernández-García M. Polymeric materials with antimicrobial activity // *Prog. Polym. Sci.* – 2012. – T. 37, № 2. – C. 281-339.
52. Bureš F. Quaternary Ammonium Compounds: Simple in Structure, Complex in Application // *Top. Curr. Chem.* – 2019. – T. 377, № 3. – C. 14
53. Thorsteinsson T., Másson M., Kristinsson K. G., Hjálmarsdóttir M. A., Hilmarsson H., Loftsson T. Soft Antimicrobial Agents: Synthesis and Activity of Labile Environmentally Friendly Long Chain Quaternary Ammonium Compounds // *J. Med. Chem.* – 2003. – T. 46, № 19. – C. 4173-4181.
54. Miklas R., Miklášová N., Bukovský M., Devínsky F. Synthesis and antimicrobial properties of camphorsulfonic acid derived imidazolium salts // *Acta Fac. Pharm. Univ. Comen.* – 2014. – T. 61.
55. Mikláš R., Miklášová N., Bukovský M., Horváth B., Kubincová J., Devínsky F. Synthesis, surface and antimicrobial properties of some quaternary ammonium homochiral camphor sulfonamides // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2014. – T. 65. – C. 29-37.
56. Ali I., Burki S., El-Haj B. M., Shafiullah, Parveen S., Nadeem H. Ş., Nadeem S., Shah M. R. Synthesis and characterization of pyridine-based organic

salts: Their antibacterial, antibiofilm and wound healing activities // *Bioorg. Chem.* – 2020. – T. 100. – C. 103937.

57. Li L., Pu T., Zhanel G., Zhao N., Ens W., Liu S. New Biocide with Both N-Chloramine and Quaternary Ammonium Moieties Exerts Enhanced Bactericidal Activity // *Adv. Health. Mater.* – 2012. – T. 1, № 5. – C. 609-620.

58. Ning C., Li L., Logsetty S., Ghanbar S., Guo M., Ens W., Liu S. Enhanced antibacterial activity of new “composite” biocides with both N-chloramine and quaternary ammonium moieties // *RSC Adv.* – 2015. – T. 5, № 114. – C. 93877-93887.

59. Ghanbar S., Kazemian M. R., Liu S. New Generation of N-Chloramine/QAC Composite Biocides: Efficient Antimicrobial Agents To Target Antibiotic-Resistant Bacteria in the Presence of Organic Load // *ACS Omega.* – 2018. – T. 3, № 8. – C. 9699-9709.

60. Li L., Zhao Y., Zhou H., Ning A., Zhang F., Zhao Z. Synthesis of pyridinium N-chloramines for antibacterial applications // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – T. 58, № 4. – C. 321-325.

61. Liu W.-S., Wang C.-H., Sun J.-F., Hou G.-G., Wang Y.-P., Qu R.-J. Synthesis, Characterization and Antibacterial Properties of Dihydroxy Quaternary Ammonium Salts with Long Chain Alkyl Bromides // *Chem. Biol. Drug Design.* – 2015. – T. 85, № 1. – C. 91-97.

62. Xie X., Cong W., Zhao F., Li H., Xin W., Hou G., Wang C. Synthesis, physicochemical property and antimicrobial activity of novel quaternary ammonium salts // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2018. – T. 33, № 1. – C. 98-105.

63. Bogdanov A. V., Zaripova I. F., Voloshina A. D., Sapunova A. S., Kulik N. V., Bukharov S. V., Voronina J. K., Vandyukov A. E., Mironov V. F. Synthesis and Biological Evaluation of New Isatin-Based QACs with High Antimicrobial Potency // *ChemistrySelect.* – 2019. – T. 4, № 20. – C. 6162-6166.

64. Rusew R., Kurteva V., Shivachev B. Novel Quaternary Ammonium Derivatives of 4-Pyrrolidino Pyridine: Synthesis, Structural, Thermal, and Antibacterial Studies // *Crystals.* – 2020. – T. 10, № 5. – C. 339.

65. Salajkova S., Benkova M., Marek J., Sleha R., Prchal L., Malinak D., Dolezal R., Sepčić K., Gunde-Cimerman N., Kuca K., Soukup O. Wide-Antimicrobial Spectrum of Picolinium Salts // *Molecules*. – 2020. – T. 25, № 9. – C. 2254.
66. Nikita V. S., Sergey V. S., Sergey A. K., Alfiya G. I., Arthur H. S., Airat R. K., Aliya A. N., Marina I. Z., Yurii G. S. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Quaternary Ammonium Pyridoxine Derivatives // *Med. Chem.* – 2015. – T. 11, № 7. – C. 656-665.
67. Sapozhnikov S. V., Shtyrlin N. V., Kayumov A. R., Zamaldinova A. E., Iksanova A. G., Nikitina E. V., Krylova E. S., Grishaev D. Y., Balakin K. V., Shtyrlin Y. G. New quaternary ammonium pyridoxine derivatives: synthesis and antibacterial activity // *Med. Chem. Res.* – 2017. – T. 26, № 12. – C. 3188-3202.
68. Kayumov A. R., Nureeva A. A., Trizna E. Y., Gazizova G. R., Bogachev M. I., Shtyrlin N. V., Pugachev M. V., Sapozhnikov S. V., Shtyrlin Y. G. New Derivatives of Pyridoxine Exhibit High Antibacterial Activity against Biofilm-Embedded *Staphylococcus* Cells // *BioMed Res. Int.* – 2015. – T. 2015. – C. 890968.
69. Shtyrlin N. V., Sapozhnikov S. V., Galiullina A. S., Kayumov A. R., Bondar O. V., Mirchink E. P., Isakova E. B., Firsov A. A., Balakin K. V., Shtyrlin Y. G. Synthesis and Antibacterial Activity of Quaternary Ammonium 4-Deoxypyridoxine Derivatives // *BioMed Res. Int.* – 2016. – T. 2016. – C. 3864193.
70. Garipov M. R., Sabirova A. E., Pavelyev R. S., Shtyrlin N. V., Lisovskaya S. A., Bondar O. V., Laikov A. V., Romanova J. G., Bogachev M. I., Kayumov A. R., Shtyrlin Y. G. Targeting pathogenic fungi, bacteria and fungal-bacterial biofilms by newly synthesized quaternary ammonium derivative of pyridoxine and terbinafine with dual action profile // *Bioorg. Chem.* – 2020. – T. 104. – C. 104306.
71. Sapozhnikov S. V., Sabirova A. E., Shtyrlin N. V., Druk A. Y., Agafonova M. N., Chirkova M. N., Kazakova R. R., Grishaev D. Y., Nikishova T. V., Krylova E. S., Nikitina E. V., Kayumov A. R., Shtyrlin Y. G. Design, synthesis, antibacterial activity and toxicity of novel quaternary ammonium compounds based on pyridoxine and fatty acids // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – T. 211. – C. 113100.

72. Paniak T. J., Jennings M. C., Shanahan P. C., Joyce M. D., Santiago C. N., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. The antimicrobial activity of mono-, bis-, tris-, and tetracationic amphiphiles derived from simple polyamine platforms // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – T. 24, № 24. – C. 5824-5828.

73. Mitchell M. A., Iannetta A. A., Jennings M. C., Fletcher M. H., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. Scaffold-Hopping of Multicationic Amphiphiles Yields Three New Classes of Antimicrobials // *ChemBioChem.* – 2015. – T. 16, № 16. – C. 2299-2303.

74. Minbiole K. P. C., Jennings M. C., Ator L. E., Black J. W., Grenier M. C., LaDow J. E., Caran K. L., Seifert K., Wuest W. M. From antimicrobial activity to mechanism of resistance: the multifaceted role of simple quaternary ammonium compounds in bacterial eradication // *Tetrahedron.* – 2016. – T. 72, № 25. – C. 3559-3566.

75. Joyce M. D., Jennings M. C., Santiago C. N., Fletcher M. H., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. Natural product-derived quaternary ammonium compounds with potent antimicrobial activity // *J. Antibiotics.* – 2016. – T. 69, № 4. – C. 344-347.

76. Black J. W., Jennings M. C., Azarewicz J., Paniak T. J., Grenier M. C., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. TMEDA-derived biscationic amphiphiles: An economical preparation of potent antibacterial agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – T. 24, № 1. – C. 99-102.

77. Allen R. A., Jennings M. C., Mitchell M. A., Al-Khalifa S. E., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. Ester- and amide-containing multiQACs: Exploring multicationic soft antimicrobial agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – T. 27, № 10. – C. 2107-2112.

78. Menger F. M., Littau C. A. Gemini surfactants: a new class of self-assembling molecules // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – T. 115, № 22. – C. 10083-10090.

79. Pavlíková-Mořická M., Lacko I., Devínsky F., Masárová L., Mlynarčík D. Quantitative relationships between structure and antimicrobial activity of new “Soft”

bisquaternary ammonium salts // *Folia Microbiol.* – 1994. – T. 39, № 3. – C. 176-180.

80. Devínsky F., Kopecka-Leitmanová A., Šeršeň F., Balgavý P. Cut-off Effect in Antimicrobial Activity and in Membrane Perturbation Efficiency of the Homologous Series of N,N-Dimethylalkylamine Oxides† // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1990. – T. 42, № 11. – C. 790-794.

81. Hoque J., Akkapeddi P., Yarlagadda V., Uppu D. S. S. M., Kumar P., Haldar J. Cleavable Cationic Antibacterial Amphiphiles: Synthesis, Mechanism of Action, and Cytotoxicities // *Langmuir.* – 2012. – T. 28, № 33. – C. 12225-12234.

82. Jennings M. C., Buttaro B. A., Minbirole K. P. C., Wuest W. M. Bioorganic Investigation of Multicationic Antimicrobials to Combat QAC-Resistant *Staphylococcus aureus* // *ACS Infect. Dis.* – 2015. – T. 1, № 7. – C. 304-309.

83. LaDow J. E., Warnock D. C., Hamill K. M., Simmons K. L., Davis R. W., Schwantes C. R., Flaherty D. C., Willcox J. A. L., Wilson-Henjum K., Caran K. L., Minbirole K. P. C., Seifert K. Bicephalic amphiphile architecture affects antibacterial activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – T. 46, № 9. – C. 4219-4226.

84. Shtyrlin N. V., Pugachev M. V., Sapozhnikov S. V., Garipov M. R., Vafina R. M., Grishaev D. Y., Pavelyev R. S., Kazakova R. R., Agafonova M. N., Iksanova A. G., Lisovskaya S. A., Zeldi M. I., Krylova E. S., Nikitina E. V., Sabirova A. E., Kayumov A. R., Shtyrlin Y. G. Novel Bis-Ammonium Salts of Pyridoxine: Synthesis and Antimicrobial Properties // *Molecules.* – 2020. – T. 25, № 18. – C. 4341.

85. Forman M. E., Fletcher M. H., Jennings M. C., Duggan S. M., Minbirole K. P. C., Wuest W. M. Structure–Resistance Relationships: Interrogating Antiseptic Resistance in Bacteria with Multicationic Quaternary Ammonium Dyes // *ChemMedChem.* – 2016. – T. 11, № 9. – C. 958-962.

86. Zhou F. E. I., Maeda T., Nagamune H., Kourai H. Synthesis and Antimicrobial Characteristics of Novel Biocides, 1, 1'-(Decanedioyl) bis (4-methyl-4-alkylpiperazinium iodide) s with a Gemini Structure // *Biocontrol Sci.* – 2004. – T. 9, № 3. – C. 61-67.

87. Kontos R. C., Schallenhammer S. A., Bentley B. S., Morrison K. R., Feliciano J. A., Tasca J. A., Kaplan A. R., Bezpalko M. W., Kassel W. S., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. An Investigation into Rigidity–Activity Relationships in BisQAC Amphiphilic Antiseptics // *ChemMedChem*. – 2019. – T. 14, № 1. – C. 83-87.

88. Ma J., Liu N., Huang M., Wang L., Han J., Qian H., Che F. Synthesis, physicochemical and antimicrobial properties of cardanol-derived quaternary ammonium compounds (QACs) with heterocyclic polar head // *J. Mol. Liq.* – 2019. – T. 294. – C. 111669.

89. Schallenhammer S. A., Duggan S. M., Morrison K. R., Bentley B. S., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. Hybrid BisQACs: Potent Biscationic Quaternary Ammonium Compounds Merging the Structures of Two Commercial Antiseptics // *ChemMedChem*. – 2017. – T. 12, № 23. – C. 1931-1934.

90. Morrison K. R., Allen R. A., Minbiole K. P. C., Wuest W. M. More QACs, more questions: Recent advances in structure activity relationships and hurdles in understanding resistance mechanisms // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – T. 60, № 37. – C. 150935.

91. Thomas B., Duval R. E., Fontanay S., Varbanov M., Boisbrun M. Synthesis and Antibacterial Evaluation of Bis-thiazolium, Bis-imidazolium, and Bis-triazolium Derivatives // *ChemMedChem*. – 2019. – T. 14, № 13. – C. 1232-1237.

92. Shirai A., Sumitomo T., Yoshida M., Kaimura T., Nagamune H., Maeda T., Kourai H. Synthesis and Biological Properties of Gemini Quaternary Ammonium Compounds, 5,5'-[2,2'-(α,ω -Polymethylenedicarbonyldioxy)diethyl]bis-(3-alkyl-4-methylthiazolium iodide) and 5,5'-[2,2'-(*p*-Phenylenedicarbonyldioxy)diethyl]bis(3-alkyl-4-methylthiazolium bromide) // *Chem. Pharm. Bull.* – 2006. – T. 54, № 5. – C. 639-645.

93. Shrestha J. P., Baker C., Kawasaki Y., Subedi Y. P., Vincent de Paul N. N., Takemoto J. Y., Chang C.-W. T. Synthesis and bioactivity investigation of

quinone-based dimeric cationic triazolium amphiphiles selective against resistant fungal and bacterial pathogens // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – T. 126. – C. 696-704.

94. WIDMER A., Werner, JOLLIFFE K., Anne. Bis-pyridinium compounds // Book Bis-pyridinium compounds / Editor, 2007.

95. Kourai H., Yabuhara T., Shirai A., Maeda T., Nagamune H. Syntheses and antimicrobial activities of a series of new bis-quaternary ammonium compounds // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – T. 41, № 4. – C. 437-444.

96. Grenier M. C., Davis R. W., Wilson-Henjum K. L., LaDow J. E., Black J. W., Caran K. L., Seifert K., Minbirole K. P. C. The antibacterial activity of 4,4'-bipyridinium amphiphiles with conventional, bicephalic and gemini architectures // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – T. 22, № 12. – C. 4055-4058.

97. Ator L. E., Jennings M. C., McGettigan A. R., Paul J. J., Wuest W. M., Minbirole K. P. C. Beyond paraquats: Dialkyl 3,3'- and 3,4'-bipyridinium amphiphiles as antibacterial agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – T. 24, № 16. – C. 3706-3709.

98. Leitgeb A. J., Feliciano J. A., Sanchez H. A., Allen R. A., Morrison K. R., Sommers K. J., Carden R. G., Wuest W. M., Minbirole K. P. C. Further Investigations into Rigidity-Activity Relationships in BisQAC Amphiphilic Antiseptics // ChemMedChem. – 2020. – T. 15, № 8. – C. 667-670.

99. Shirai A., Maeda T., Hara I., Yoshinari A., Nagamune H., Kourai H. Antimicrobial Characteristics of Bis-quaternary Ammonium Compounds Possessing a *p*-Phenylene Group in Their Spacer Chains // Biocontrol Sci. – 2003. – T. 8, № 4. – C. 151-157.

100. Sumitomo T., Maeda T., Nagamune H., Kourai H. Bacterioclastic Action of a Bis-Quaternary Ammonium Compound against *Escherichia coli* // Biocontrol Sci. – 2004. – T. 9, № 1-2. – C. 1-9.

101. Yabuhara T., Maeda T., Nagamune H., Kourai H. Synthesis and Antimicrobial Characteristics of a Novel Biocide, 4, 4'-(1, 6-Dioxyhexamethylene) bis-(1-alkylpyridinium halide) // Biocontrol Sci. – 2004. – T. 9, № 4. – C. 95-103.

102. Ohkura K., Sukeno A., Nagamune H., Kourai H. Bridge-linked bis-quaternary ammonium anti-microbial agents: relationship between cytotoxicity and anti-bacterial activity of 5,5'-[2,2'-(tetramethylenedicarbonyldioxy)-diethyl]bis(3-alkyl-4-methylthiazonium iodide)s // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – T. 13, № 7. – C. 2579-2587.

103. Murakami K., Yumoto H., Murakami A., Amoh T., Viducic D., Hirota K., Tabata A., Nagamune H., Kourai H., Matsuo T., Miyake Y. Evaluation of the effectiveness of the potent bis-quaternary ammonium compound, 4,4'-(α,ω -hexamethylenedithio) bis (1-octylpyridinium bromide) (4DTBP-6,8) on *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Appl. Microbiol.* – 2017. – T. 122, № 4. – C. 893-899.

104. Obando D., Koda Y., Pantarat N., Lev S., Zuo X., Bijosono Oei J., Widmer F., Djordjevic J. T., Sorrell T. C., Jolliffe K. A. Synthesis and Evaluation of a Series of Bis(pentylpyridinium) Compounds as Antifungal Agents // *ChemMedChem.* – 2018. – T. 13, № 14. – C. 1421-1436.

105. Hao J., Qin T., Zhang Y., Li Y., Zhang Y. Synthesis, surface properties and antimicrobial performance of novel gemini pyridinium surfactants // *Colloids Surf. B.* – 2019. – T. 181. – C. 814-821.

106. Yamamoto M., Takami T., Matsumura R., Dorofeev A., Hirata Y., Nagamune H. In Vitro Evaluation of the Biocompatibility of Newly Synthesized Bis-Quaternary Ammonium Compounds with Spacer Structures Derived from Pentaerythritol or Hydroquinone // *Biocontrol Sci.* – 2016. – T. 21, № 4. – C. 231-241.

107. Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Egorov M. P. Synthesis and antibacterial activity of new dimeric pyridinium chlorides based on 2,2-bis(hydroxymethyl)propane-1,3-diyl spacer // *Russ. Chem. Bull.* – 2020. – T. 69, № 3. – C. 620-623.

108. Forman M. E., Jennings M. C., Wuest W. M., Minbirole K. P. C. Building a Better Quaternary Ammonium Compound (QAC): Branched Tetracationic Antiseptic Amphiphiles // *ChemMedChem.* – 2016. – T. 11, № 13. – C. 1401-1405.

109. Marafino J. N., Gallagher T. M., Barragan J., Volkers B. L., LaDow J. E., Bonifer K., Fitzgerald G., Floyd J. L., McKenna K., Minahan N. T., Walsh B., Seifert K., Caran K. L. Colloidal and antibacterial properties of novel triple-headed, double-tailed amphiphiles: Exploring structure–activity relationships and synergistic mixtures // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – T. 23, № 13. – C. 3566-3573.
110. Gallagher T. M., Marafino J. N., Wimbish B. K., Volkers B., Fitzgerald G., McKenna K., Floyd J., Minahan N. T., Walsh B., Thompson K., Bruno D., Paneru M., Djikeng S., Masters S., Haji S., Seifert K., Caran K. L. Hydra amphiphiles: Using three heads and one tail to influence aggregate formation and to kill pathogenic bacteria // *Colloids Surf. B.* – 2017. – T. 157. – C. 440-448.
111. Al-Khalifa S. E., Jennings M. C., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. The Development of Next-Generation Pyridinium-Based multiQAC Antiseptics // *ChemMedChem.* – 2017. – T. 12, № 4. – C. 280-283.
112. Vereshchagin A. N., Minaeva A. P., Egorov M. P. Synthesis and antibacterial activity of new tetrameric quaternary ammonium compounds based on pentaerythritol and 3-hydroxypyridine // *Russ. Chem. Bull.* – 2021. – T. 70, № 3. – C. 545-548.
113. Kamber N. E., Jeong W., Waymouth R. M., Pratt R. C., Lohmeijer B. G. G., Hedrick J. L. Organocatalytic Ring-Opening Polymerization // *Chem. Rev.* – 2007. – T. 107, № 12. – C. 5813-5840.
114. Matyjaszewski K., Spanswick J. Controlled/living radical polymerization // *Mater. Today* – 2005. – T. 8, № 3. – C. 26-33.
115. Huang D., Qin A., Tang B. Z. CHAPTER 1 Overview of Click Polymerization // *Click Polymerization The Royal Society of Chemistry*, 2018. – C. 1-35.
116. Lu G., Wu D., Fu R. Studies on the synthesis and antibacterial activities of polymeric quaternary ammonium salts from dimethylaminoethyl methacrylate // *React. Funct. Polym.* – 2007. – T. 67, № 4. – C. 355-366.

117. Guo J., Qin J., Ren Y., Wang B., Cui H., Ding Y., Mao H., Yan F. Antibacterial activity of cationic polymers: side-chain or main-chain type? // *Polym. Chem.* – 2018. – T. 9, № 37. – C. 4611-4616.

118. Badawy M. E. I. Structure and antimicrobial activity relationship of quaternary N-alkyl chitosan derivatives against some plant pathogens // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2010. – T. 117, № 2. – C. 960-969.

119. Shaban S. M., Aiad I., Moustafa A. H., Aljoboury O. H. Some alginates polymeric cationic surfactants; surface study and their evaluation as biocide and corrosion inhibitors // *J. Mol. Liq.* – 2019. – T. 273. – C. 164-176.

120. Dizman B., Elasri M. O., Mathias L. J. Synthesis and antimicrobial activities of new water-soluble bis-quaternary ammonium methacrylate polymers // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2004. – T. 94, № 2. – C. 635-642.

121. Timofeeva L. M., Kleshcheva N. A., Moroz A. F., Didenko L. V. Secondary and Tertiary Polydiallylammonium Salts: Novel Polymers with High Antimicrobial Activity // *Biomacromolecules.* – 2009. – T. 10, № 11. – C. 2976-2986.

122. Kougia E., Tselepi M., Vasilopoulos G., Lainioti G. C., Koromilas N. D., Druvari D., Bokias G., Vantarakis A., Kallitsis J. K. Evaluation of Antimicrobial Efficiency of New Polymers Comprised by Covalently Attached and/or Electrostatically Bound Bacteriostatic Species, Based on Quaternary Ammonium Compounds // *Molecules.* – 2015. – T. 20, № 12. – C. 21313-21327.

123. Druvari D., Koromilas N. D., Lainioti G. C., Bokias G., Vasilopoulos G., Vantarakis A., Baras I., Dourala N., Kallitsis J. K. Polymeric Quaternary Ammonium-Containing Coatings with Potential Dual Contact-Based and Release-Based Antimicrobial Activity // *ACS Appl. Mater. Interfaces* – 2016. – T. 8, № 51. – C. 35593-35605.

124. Jie Z., Yan X., Zhao L., Worley S. D., Liang J. Eco-friendly synthesis of regenerable antimicrobial polymeric resin with N-halamine and quaternary ammonium salt groups // *RSC Adv.* – 2014. – T. 4, № 12. – C. 6048-6054.

125. Bai S., Li X., Zhao Y., Ren L., Yuan X. Antifogging/Antibacterial Coatings Constructed by N-Hydroxyethylacrylamide and Quaternary Ammonium-Containing Copolymers // ACS Appl. Mater. Interfaces – 2020. – T. 12, № 10. – C. 12305-12316.
126. Jaeger W., Bohrisch J., Laschewsky A. Synthetic polymers with quaternary nitrogen atoms—Synthesis and structure of the most used type of cationic polyelectrolytes // Prog. Polym. Sci. – 2010. – T. 35, № 5. – C. 511-577.
127. Carmona-Ribeiro A. M., De Melo Carrasco L. D. Cationic Antimicrobial Polymers and Their Assemblies // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – T. 14, № 5. – C. 9906-9946.
128. Chen A., Peng H., Blakey I., Whittaker A. K. Biocidal Polymers: A Mechanistic Overview // Polym. Rev. – 2017. – T. 57, № 2. – C. 276-310.
129. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. – London, United Kingdom: Ro A e. R., 2016. – 84 c.
130. Tsuji Y., Yamamoto M., Vereshchagin A. N., Dorofeev A. S., Geyvandova T. A., Agafonova I. F., Geyvandov R. K. Dimeric quaternary pyridinium salts possessing biocidal activity // WO158045 / 2014.
131. Oren J., Hermolin J. Process for the preparation of 4,4'-dibromodiphenylether // EP0429975 / 1991.
132. Ullmann F. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1903. – T. 36, № 2. – C. 2382-2384.
133. Zhang S., Zhang D., Liebeskind L. S. Ambient Temperature, Ullmann-like Reductive Coupling of Aryl, Heteroaryl, and Alkenyl Halides // J. Org. Chem. – 1997. – T. 62, № 8. – C. 2312-2313.
134. Fanta P. E. The Ullmann Synthesis of Biaryls, 1945-1963 // Chem. Rev. – 1964. – T. 64, № 6. – C. 613-632.
135. Forrest J. 122. The Ullmann biaryl synthesis. Part VI. The scope and mechanism of the reaction // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1960.10.1039/JR9600000594 № 0. – C. 594-601.

136. Hauser F. M., Gauvan P. J. F. Total Synthesis of (\pm)-Biphyscion // *Org. Lett.* – 1999. – T. 1, № 4. – C. 671-672.
137. Ley S. V., Thomas A. W. Modern Synthetic Methods for Copper-Mediated C(aryl)O, C(aryl)N, and C(aryl)S Bond Formation // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – T. 42, № 44. – C. 5400-5449.
138. Monnier F., Taillefer M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – T. 48, № 38. – C. 6954-6971.
139. Katritzky A. R., Ramsden C. A., Joule J. A., Zhdankin V. V. 3.2 - Reactivity of Six-membered Rings // *Handbook of Heterocyclic Chemistry (Third Edition)* / Katritzky A. R. и др. – Amsterdam: Elsevier, 2010. – C. 242-382.
140. Y. Liu W. Z., J. Zhang. Synthesis method of o-nitrophenol compounds // CN104262159 / 2016.
141. Rovira M., Jašíková L., Andris E., Acuña-Parés F., Soler M., Güell I., Wang M.-Z., Gómez L., Luis J. M., Roithová J., Ribas X. A CuI/CuIII prototypical organometallic mechanism for the deactivation of an active pincer-like CuI catalyst in Ullmann-type couplings // *Chem. Commun.* – 2017. – T. 53, № 62. – C. 8786-8789.
142. Shaobo L. Preparation method of 4,4'-dihydroxydiphenyl ether // *Book Preparation method of 4,4'-dihydroxydiphenyl ether* / Editor, 2014.
143. Donlan R. M. Biofilms: microbial life on surfaces // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002. – T. 8, № 9. – C. 881-890.
144. Nikolaev Y. A., Plakunov V. K. Biofilm—“City of microbes” or an analogue of multicellular organisms? // *Microbiology.* – 2007. – T. 76, № 2. – C. 125-138.
145. Harriott M. M. Biofilms and Antibiotics // *Reference Module in Biomedical Sciences* / Elsevier, 2019.
146. Penesyán A., Nagy S. S., Kjelleberg S., Gillings M. R., Paulsen I. T. Rapid microevolution of biofilm cells in response to antibiotics // *Biofilms and Microbiomes.* – 2019. – T. 5, № 1. – C. 34.

147. Blaskovich M. A. T., Zuegg J., Elliott A. G., Cooper M. A. Helping Chemists Discover New Antibiotics // *ACS Infect. Dis.* – 2015. – Т. 1, № 7. – С. 285-287.

148. Детушева Е.В. Р. В. Б., Слукин П.В., Ершова О.Н., Александрова И.А., Курдюмова Н.В., Сазыкина С.Ю., Дятлов И.А., Фурсова Н.К. . Чувствительность нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, *p. aeruginosa*, *A. baumannii* и *p. mirabilis* к антисептику на основе хлоргексидина // *КМАХ.* – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 57-66.

149. O'Toole G. A., Kolter R. Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: a genetic analysis // *Mol. Microbiol.* – 1998. – Т. 28, № 3. – С. 449-461.

150. Rodrigues L. B., Dos Santos L. R., Tagliari V. Z., Rizzo N. N., Trenhago G., de Oliveira A. P., Goetz F., do Nascimento V. P. Quantification of biofilm production on polystyrene by *Listeria*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* isolated from a poultry slaughterhouse // *Braz. J. Microbiol.* – 2010. – Т. 41, № 4. – С. 1082-1085.