



© Коллектив авторов, 2024

УДК 546.151

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-79-88>

Б. В. Папонов^{1*}, А. Н. Соколова², П. С. Здерова³, С. А. Цымбал⁴, О. С. Шемчук¹,
Д. Н. Майстренко⁵, О. Е. Молчанов⁵, К. Н. Семенов¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет)
190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 24-26/49

³ Лицей № 280 имени М. Ю. Лермонтова

190103, Россия, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 54

⁴ Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики
197101, Россия, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49

⁵ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова
197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДНК-ТРОПНЫХ 4-ДИМЕТИЛАМИНОСТИРИЛ-ПРОИЗВОДНЫХ ЙОДИДОВ N-МЕТИЛ-ПИРИМИДОБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ

Поступила в редакцию 19.07.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Введение. В связи с возникновением у многих видов опухолевых заболеваний множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) к существующим препаратам химиотерапии создание принципиально новых соединений с выраженной цитотоксической активностью является одной из приоритетных задач современной медицинской химии.

Цель. Синтез ДНК-тропных гетероциклических систем, содержащих кватернизованный атом азота и один или два стирильных фрагмента в качестве боковых цепей. Синтезированные соединения должны обладать выраженной цитотоксической активностью, а также эффективно связываться с макромолекулами ДНК.

Методы и материалы. В работе были синтезированы 2 новых соединения, содержащие ядро 10-метил-замещенного пиримидобензимидазолия и 1 или 2 4-диметиламиностирильных фрагмента в качестве боковых цепей. Полученные соединения инфицировали методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. В работе были изучены электронные спектры данных соединений. В ходе исследования была доказана их возможность связывания с макромолекулами ДНК. На четырех клеточных линиях была изучена цитотоксичность синтезированных соединений.

Результаты. Целевые соединения были получены в результате четырехстадийного синтеза. Чистота целевых продуктов была подтверждена при помощи методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Из электронных спектров поглощения видно, что синтезированные соединения являются эффективными цианиновыми красителями с максимумами поглощения в темно-красной и темно-фиолетовой областях видимого спектра для моно и бис 4-диметиламиностирильных производных соответственно. Показано, что синтезированные соединения образуют устойчивые комплексы с макромолекулами ДНК, при этом наблюдается значительное углубление окраски растворов. Соединения проявили выраженную цитотоксическую активность в *in vitro* эксперименте на ряде онкотрансформированных клеточных линий. Следует отметить высокую цитотоксическую активность соединений по отношению к клеткам рака молочной железы, крайне устойчивым к химиотерапии.

Заключение. 4-диметиламиностирил-производные йодидов N-метил-пиримидобензимидазолия нуждаются в дальнейшем исследовании как новые перспективные соединения с выраженной противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: метиновые красители, азолазины, кватернизованный атом азота, стирильный заместитель, цитотоксичность, ДНК-тропность

Для цитирования: Папонов Б. В., Соколова А. Н., Здерова П. С., Цымбал С. А., Шемчук О. С., Майстренко Д. Н., Молчанов О. Е., Семенов К. Н. Синтез и изучение цитотоксической активности ДНК-тропных 4-диметиламиностирил-производных йодидов N-метил-пиримидобензимидазолия. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):79–88. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-79-88>.

* Автор для связи: Борис Владимирович Папонов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: raponov.orgchem@gmail.com.

Boris V. Paponov^{1*}, Anastasiya N. Sokolova², Polina S. Zdereva³, Sergey A. Tsymbal⁴, Olga S. Shemchuk¹, Dmitry N. Maistrenko⁵, Oleg E. Molchanov⁵, Konstantin N. Semenov¹

¹ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia 197022

² Saint- Petersburg State Institute of Technology

26, Moskovski ave., Saint Petersburg, Russia, 190013

³ M. Yu. Lermontov Saint- Petersburg School № 280

54, Lermontovskiy ave., Saint Petersburg, Russia, 190103

⁴ Information Technologies, Mechanics and Optics University

49, Kronverkskiy ave., Saint Petersburg, Russia, 197101

⁵ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov

70, Leningradskaya str., Pesochny settlement, Saint Petersburg, Russia, 197758

SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY INVESTIGATIONS OF DNA-TROPIC 4-DIMETHYLAMINOSTYRYL DERIVATIVES OF N-METHYL-PYRIMIDOBENZIMIDAZOLIUM IODIDES

Received 19.07.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Introduction. The creation of new compounds with pronounced cytotoxic activity is one of the priority goals in modern medicinal chemistry due to the emergence of multidrug resistance (MDR) to existing chemotherapy drugs for many types of tumour diseases.

The objective was the synthesis of DNA-tropic heterocyclic systems containing a quaternized nitrogen atom and one or two styryl moieties as side chains. The synthesized compounds must have pronounced cytotoxic activity and moreover bind with DNA macromolecules effectively.

Methods and materials. In this paper, 2 new compounds containing a 10-methyl substituted pyrimidobenzimidazolium core and 1 or 2 4-dimethylaminostyryl moieties as side chains were synthesized. The structures of targeting compounds were confirmed using mass spectrometry and NMR spectroscopy methods. The electronic spectra of these compounds were studied in this work. The investigations of targeting compounds proved their ability to bind with DNA macromolecules. The cytotoxicity of the synthesized compounds was studied on four cell lines.

Results. The target compounds were obtained in four-stage synthetic procedure. The purity of the target products was confirmed using NMR spectroscopy and mass spectrometry. The synthesized compounds are effective cyanine dyes with absorption maxima in the dark red and dark violet regions of the visible spectrum for mono and bis 4-dimethylaminostyryl derivatives, respectively in its electronic absorption spectra. Both of the synthesized compounds can form a stable complex with DNA macromolecules with a significant deepening of the colour in the solutions. The compounds showed pronounced cytotoxic activity in *in vitro* experiments on a number of cancer-transformed cell lines. The target compounds were shown a high cytotoxic activity against triple-negative breast cancer cells, which are extremely resistant to chemotherapy.

Conclusion. 4-Dimethylaminostyryl derivatives of N-methyl-pyrimidobenzimidazolium iodides require a further study as new promising compounds with pronounced antitumor activity.

Keywords: methine dyes, azoloazines, quaternized nitrogen atom, styryl substituent, cytotoxicity, DNA-binding.

For citations: Paponov B. V., Sokolova A. N., Zdereva P. S., Tsymbal S. A., Shemchuk O. S., Maistrenko D. N., Molchanov O. E., Semenov K. N. Synthesis and cytotoxic activity investigations of DNA-tropic 4-dimethylaminostyryl derivatives of N-methyl-pyrimidobenzimidazolium iodides. *The Scientific Notes of Pavlov University*.

* **Corresponding author:** Boris V. Paponov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: paponov.orgchem@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время макромолекулы ДНК онко-трансформированных клеток можно рассматривать как приоритетные мишени фармакотерапии опухолевых заболеваний, а создание новых селективных ДНК-тропных препаратов как одну из актуальных задач современной медицинской химии [1]. Применяемые в практической медицине ДНК-тропные противоопухолевые и антибактериальные препараты де-факто представлены сегодня тремя классами соединений. Это противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда (группа доксорубина) [2], полусинтетические производные природного вещества камптотецин, такие как топотекан и иринотекан [3] и комплексные соединения платины, такие как цисплатин [4]. Все эти соединения были разработаны во второй

половине XX в. Таким образом, можно констатировать определенный застой, возникший в поиске и использовании новых противоопухолевых антибиотиков [5].

Цианиновые красители, состоящие из гетероциклического ядра и содержащие кватернизованный атом азота и 4-диметиламиностирильный фрагмент, известны с начала XX века. Например, 2-[4-(диметиламино)стирил]-1-метилпиридиний йодид (DASPMI), это полярно-чувствительный краситель, который измеряет мембранный потенциал митохондрий в живых клетках [6–8]. Противоопухолевая и цитостатическая активности для таких соединений также известны и хорошо изучены [9–15].

Гетероциклические системы, содержащие мостиковый кватернизованный атом азота и один

или два стирильных заместителя, были исследованы значительно меньше. Известны цианиновые красители, содержащие ядро хиनाзолиния и 4-диметиламиностирильные заместители, которые могут выступать в роли маркеров митохондриальной ДНК и зондов для G-квадруплексов [16–19]. К сожалению, данные о цитотоксическом и противоопухолевом эффекте для такого класса соединений отсутствуют. Цианиновые красители, содержащие азолазиниевое ядро с кватернизованным узловым атомом азота и 4-диметиламиностирильной боковой цепью, практически не изучены несмотря на то, что синтетический подход к ним известен уже более 50 лет [20]. Ни о противоопухолевой активности, ни о способности взаимодействовать с макромолекулами ДНК для таких соединений не сообщалось.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исходный N-(бензимидазолил-2)-О-метилкарбамат **1** (карбендазим) был выделен из промышленного агропрепарата Карзитек КС.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C были зарегистрированы на спектрометре Bruker BioSpin AG Avance III HD 400 (рабочие частоты 400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}D_6$. В качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы $\text{DMSO-}D_6$ (δH 2,49 м. д.) для ^1H эксперимента и сигнал растворителя $\text{DMSO-}D_6$ (δC 39,5 м. д.) для ^{13}C эксперимента. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе Bruker-micro TOF с ионизацией электроспреем. Степень чистоты синтезированных продуктов и контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ с использованием пластин ALUGRAM Xtra SIL G/UV254. Элюент — БУВ (смесь Бутанол-1:уксусная кислота:вода в соотношении 2:2:1).

Синтез 2-аминобензимидазола

Карбендазим (N-(бензимидазолил-2)-О-метилкарбамат) — выделение из суспензии

В химический стакан со 150 мл изопропилового спирта добавляли 30 мл агропрепарата Карзитек КС, перемешивали на магнитной мешалке в течение 20 мин и отфильтровывали. Осадок сушили в течение 2 часов при температуре 100°C и получали 15 г (100 %) N-(бензимидазолил-2)-О-метилкарбамата, пригодного к использованию без дальнейшей очистки. Физико-химические свойства соединения **1** соответствуют литературным [21].

2-аминобензимидазол **2**

В литровую круглодонную колбу поместили 15 г (78,5 ммоль) N-(бензимидазолил-2)-О-метилкарбамата **1**, 75 мл воды и 30 мл 25 % раствора NaOH. Смесь кипятили при перемешивании на магнитной мешалке, с обратным холодильником, при температуре поверхности мешалки 180 °C в течение 4 часов, до растворения осадка. В горячий раствор

небольшими порциями добавили 8 мл 36 % соляной кислоты, до значения pH = 8. После чего раствор охлаждали до комнатной температуры, выпавший при этом осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта, и сушили при температуре 100°C в течение 2 часов. Выход продукта составил 7,8 г, 75 %. Физико-химические свойства соединения **2** соответствуют литературным [22]. ^1H ЯМР спектр (400 МГц, $\text{DMSO-}D_6$) δ , м. д.: 6,18 (2H, с уш, NH_2); 6,84–6,86 (2H, м, Ar); 7,09–7,11 (2H, м, Ar).

2,4-диметилпиримидо[1,2-а]бензимидазол **3**

В круглодонной колбе растворили 7,8 г (58,6 ммоль) 2-аминобензимидазола **2** в 12 мл диметилформамида. После растворения добавили 7,6 мл (76,2 ммоль) ацетилацетона и кипятили в течение 4,5 часов до выпадения осадка. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта и сушили при температуре 100°C в течение 2 часов. Выход соединения **3** составил 82 %, 9,2 г. Физико-химические свойства соединения **3** соответствуют литературным [23]. ^1H ЯМР спектр (400 МГц, $\text{DMSO-}D_6$) δ , м. д.: 2,57 (3H, с, Me); 3,02 (3H, с, Me); 6,90 (1H, с, CH); 7,33–7,37 (1H, т, Ar); 7,50–7,54 (1H, т, Ar); 7,82–7,84 (1H, д, Ar); 7,18–7,20 (1H, д, Ar).

йодид 2,4,10-триметилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия **4**

Навеску 1,16 г (5,9 ммоль) 2,4-диметилпиримидо[1,2-а]бензимидазола **3** растворяли в 15 мл безводного ацетона. После растворения добавляли 1,8 мл (28,9 ммоль) йодистого метила и кипятили при перемешивании в течение 24 часов с обратным холодильником до выпадения желто-зеленого осадка. Полученный осадок отфильтровывали и сушили при температуре 100°C в течение 2 часов. Выход продукта **4** составил 82 %, 1,64 г. Физико-химические свойства соединения **4** соответствуют литературным [24]. ^1H ЯМР спектр (400 МГц, $\text{DMSO-}D_6$) δ , м. д.: 2,81 (3H, с, Me); 3,22 (3H, с, Me); 4,13 (3H, с, N Me); 7,70 (1H, с, CH); 7,73–7,77 (1H, т, Ar); 7,92–7,96 (1H, т, Ar); 8,19–8,21 (1H, д, Ar); 8,54–8,56 (1H, д, Ar). ЯМР ^{13}C спектр (100 МГц, $\text{DMSO-}D_6$) δ , м. д.: 20,78; 25,53; 30,16; 112,94; 114,93; 118,13; 125,37; 125,39; 129,54; 132,65; 146,31; 153,14; 172,34.

йодид (E)-4-(4-(диметиламино)стирил)-2,10-диметилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия **5**

Смесь 210 мг (0,62 ммоль) йодида 2,4,10-триметилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия **4** и 92 мг (0,62 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида растворили в 0,65 мл диметилформамида и кипятили в течение 15 мин до выпадения фиолетового осадка. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили при температуре 100 °C в течение 2 часов. Выход соединения **5** составил 65 %, 189 мг. ^1H ЯМР спектр (400 МГц, $\text{DMSO-}D_6$) δ , м. д.: 3,02

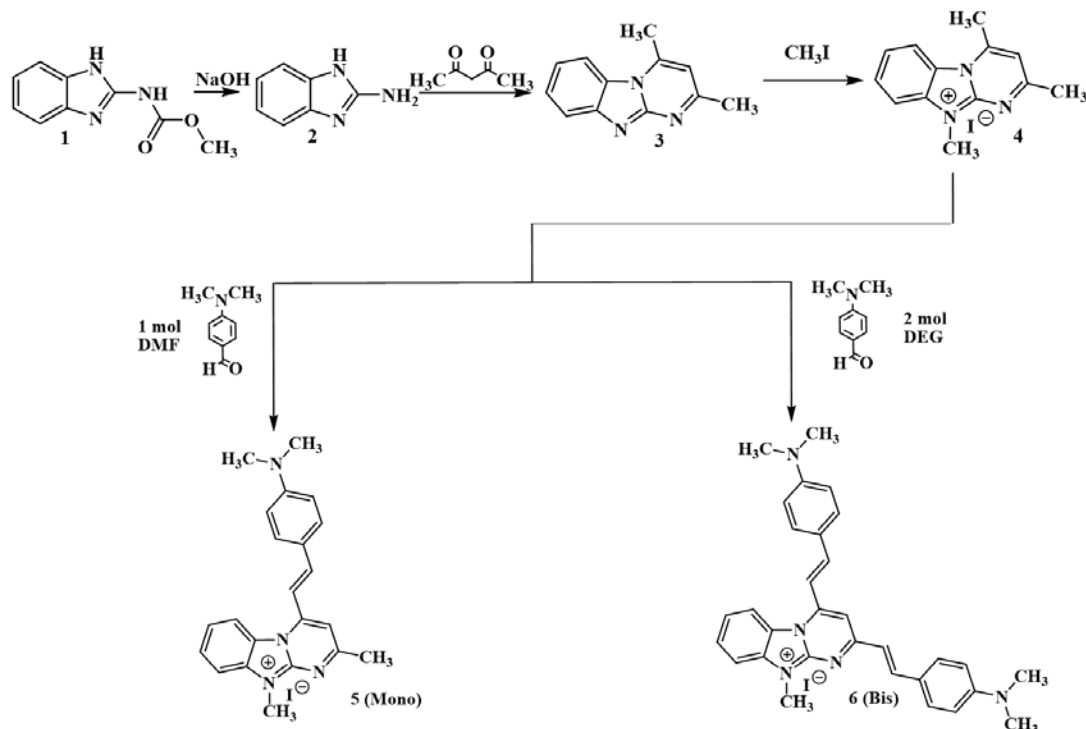


Рис. 1. Общая схема синтеза 4-диметиламиностирил-производных пиримидобензимидазолия 5 и 6

Fig. 1 The synthesis of 4-dimethylaminostyryl pyrimidobenzimidazolium derivatives 5 and 6

(6H, c, N(CH₃)₂); 3,16 (3H, c, Me); 4,10 (3H, c, NMe); 6,74–6,76 (2H, d, Ar, J=9,0 Гц); 7,15–7,19 (1H, d, CH стирил, J=15,7 Гц); 7,65–7,67 (3H, m, Ar, J=9,0 Гц, CH); 7,75 (1H, c, CH); 7,83–7,87 (1H, t, Ar, J=8,0 Гц); 8,06–8,08 (1H, d, Ar, J=8,0 Гц); 8,18–8,22 (1H, d, CH стирил, J=15,7 Гц); 8,40–8,42 (1H, d, Ar, J=8,5 Гц). ЯМР ¹³C спектр (100 МГц, DMSO-D₆) δ, м. д.: 20,88; 29,84; 40,10; 111,54; 112,24; 112,36; 117,24; 118,44; 122,33; 124,96; 125,66; 128,82; 131,33; 132,86; 145,44; 146,68; 151,37; 152,67; 165,30.

йодид 4-((E)-4-(диметиламино)стирил)-2-((Z)-4-(диметиламино)стирил)-10-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидин-10-ия 6

Смесь 200 мг (0,59 ммоль) йодида 2,4,10-триметилбензо [4,5]имидазо[1,2-a] пиримидин-10-ия 4 и 416 мг (2,79 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида растворили в 2 мл диэтиленгликоля и кипятили в течение 10 мин до выпадения фиолетового осадка. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили при температуре 100 °С в течение 2 часов. Выход соединения 6 составил 63 %, 223 мг. ¹H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-D₆) δ, м. д.: 3,04 (6H, c, N(CH₃)₂); 3,08 (6H, c, N(CH₃)₂); 4,06 (3H, c, NMe); 6,77–6,79 (2H, d, Ar, J=9,0 Гц); 6,83–6,85 (2H, d, Ar, J=9,0 Гц); 7,17–7,21 (1H, d, CH стирил, J=15,7 Гц); 7,63–7,70 (4H, m, Ar, CH); 7,80–7,85 (3H, m, Ar, CH); 8,01–8,08 (3H, m, CH, CH стирил, J=15,6 Гц, CH пиримид.); 8,19–8,23 (1H, d, Ar, J=15,6 Г); 8,42–8,44 (1H, d, Ar, J=8,6 Г). ЯМР ¹³C спектр (100 МГц, DMSO-D₆) δ, м. д.: 20,88; 29,84; 40,10; 111,54; 112,24; 112,36; 117,24; 118,44; 122,33; 124,96; 125,66; 128,82; 131,33; 132,86; 145,44; 146,68; 151,37; 152,67; 165,30.

Изучение цитотоксичности соединений 5 и 6

МТТ-анализ (колориметрический тест с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразо-лий бромидом) проводили на клеточных линиях клеток линий аденокарциномы протоков молочной железы человека MCF-7, трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231 и карциномы шейки матки HeLa, в качестве контрольной линии использовалась клеточная линия эндотелиальных клеток пупочной вены человека ECV304, в качестве контрольного вещества — **Dox** (0,025; 0,098; 0,390; 1,160; 6,25; 25; 100 и 150 μM). Клетки в концентрации 5·10⁴ на лунку помещали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 12 часов в среде DMEM-F12 или DMEM (для MDA-MB-231) с добавлением 10 % термически инактивированной фетальной бычьей сыворотки, 1 % L-глутамина, 50 Ед·мл⁻¹ пенициллина и 50 мкг·мл⁻¹ стрептомицина. После культивирования в лунки добавляли свежую питательную среду, содержащую различные концентрации тестируемых веществ, и планшет затем инкубировали при 37 °С в увлажненной атмосфере с содержанием CO₂ 5 %. Через 48 часов в лунки добавляли 0,1 мл DMEM-F12 и 0,02 мл МТТ-реагента (5 мг·мл⁻¹) и продолжали инкубировать в течение 1–3 часов. После удаления супернатанта образовавшиеся при восстановлении МТТ жизнеспособными клетками кристаллы формазана растворяли в 0,1 мл ДМСО и измеряли оптическую плотность на планшетном спектрофотометре BioRad x Marx (США) при λ=540 нм, вычитая фоновую оптическую плотность при λ=690 нм. Процент жизнеспособных клеток подсчитывался как соот-

ношение средних значений оптической плотности экспериментальных лунок и контрольных лунок (без препаратов). В качестве статистической меры разброса было использовано значение стандартного отклонения. Для каждой клеточной линии была определена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) веществ. Полученные значения сравнивались с IC_{50} Dox.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе были исследованы йодиды (Е)-4-(4-(диметиламино)стирил)-2,10-диметилбензо [4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия и 4-((Е)-4-(диметиламино)стирил)-2-((Z)-4-(диметиламино)стирил)-10-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия, которые были получены в результате четырехстадийного синтеза, исходя из известного агрохимического препарата карбендазима **1**. Субстанция карбендазима **1** была выделена нами из 50 % суспензии агропрепарата Карзитек КС и подвергнута щелочному гидролизу. Полученный 2-аминобензимидазол **2** был сконденсирован с 2,4-пентандионом (ацетилацетоном), что привело к образованию пиримидобензимидазола **3**, который в свою очередь был проалкилирован йодистым метилом по атому азота в положении 10 трицикла с образованием йодида триметилпиримидобензимидазолия **4** [25]. Целевые продукты **5** и **6** были получены в результате конденсации Кневенагеля соединения **4** с 4-диметиламинобензальдегидом. Для регееоселективного получения продуктов **5** и **6** реакция проводилась в разных условиях. Для получения продукта **5** реакция проводилась в диметилформамиде в эквимолярном соотношении 1 к 1. Для получения соединения **6** реакция проводилась в диэтиленгликоле в молярном соотношении реагентов 1 к 4 (рис. 1).

Строение всех синтезированных соединений было подтверждено методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В спектре ЯМР 1H соединения **4** полученного алкилированием йодистым метилом соединения **3** по атому азота в положении 10 трицикла проявляются 3 синглета метильных групп интегральной интен-

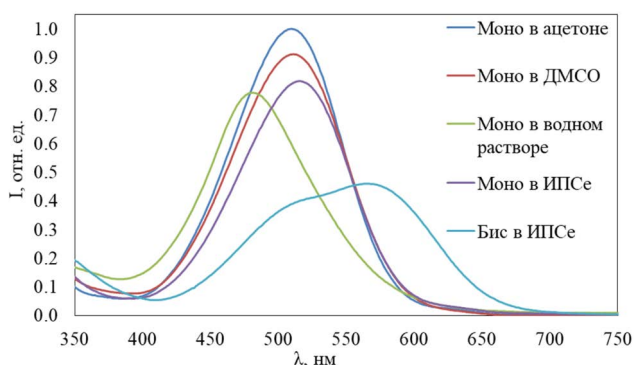


Рис. 2. Электронные спектры соединений **5** ($c = 2,6 \cdot 10^{-5}$ моль/л) и **6** ($c = 2,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) в разных растворителях

Fig. 2. Electronic spectra of compounds **5** ($c = 2,6 \cdot 10^{-5}$ mol/l) and **6** ($c = 2,5 \cdot 10^{-5}$ mol/l) in different solvents

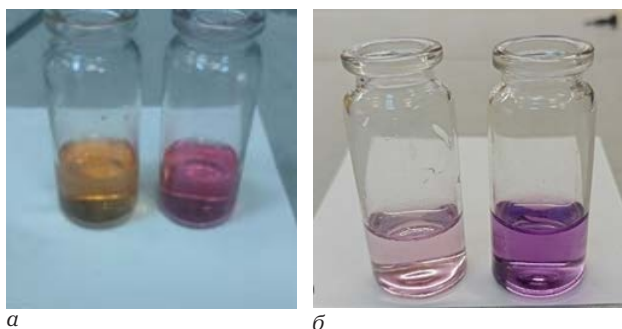


Рис. 3. Связывание соединений **5** (а) и **6** (б) с макромолекулами ДНК в водном растворе

Fig. 3. Binding of compounds **5** (a) and **6** (b) with DNA macromolecules in aqueous solution

сивностью 3 протона каждая. При этом сигналы с химическими сдвигами 2,81 и 3,22 м. д. соответствуют протонам метильных групп в пиримидиновом фрагменте трицикла, а сигнал с химическим сдвигом 4,13 м. д. соответствует сигналам протонов метильной группы в положении 10 трицикла. Характер сигналов ароматических протонов соединения **4** подобен сигналам соответствующих протонов в соединении **3** [23].

При конденсации эквимолярных количеств соединения **4** и 4-диметиламинобензальдегидом, осуществленной в диметилформамиде, наблюдалось регееоселективное образование йодида

Таблица 1

Значения λ_{max} и коэффициентов экстинкции для соединений **5** и **6**

Table 1

Values of λ_{max} and extinction coefficients for compounds **5** and **6**

Растворы образцов	λ_{max} , нм	ϵ , л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$
Моно в ацетоне	510	38212
Моно в ДМСО	511	34849
Моно в водном растворе	481	29690
Моно в ИПСе	516	31257
Бис в ИПСе	565	18400

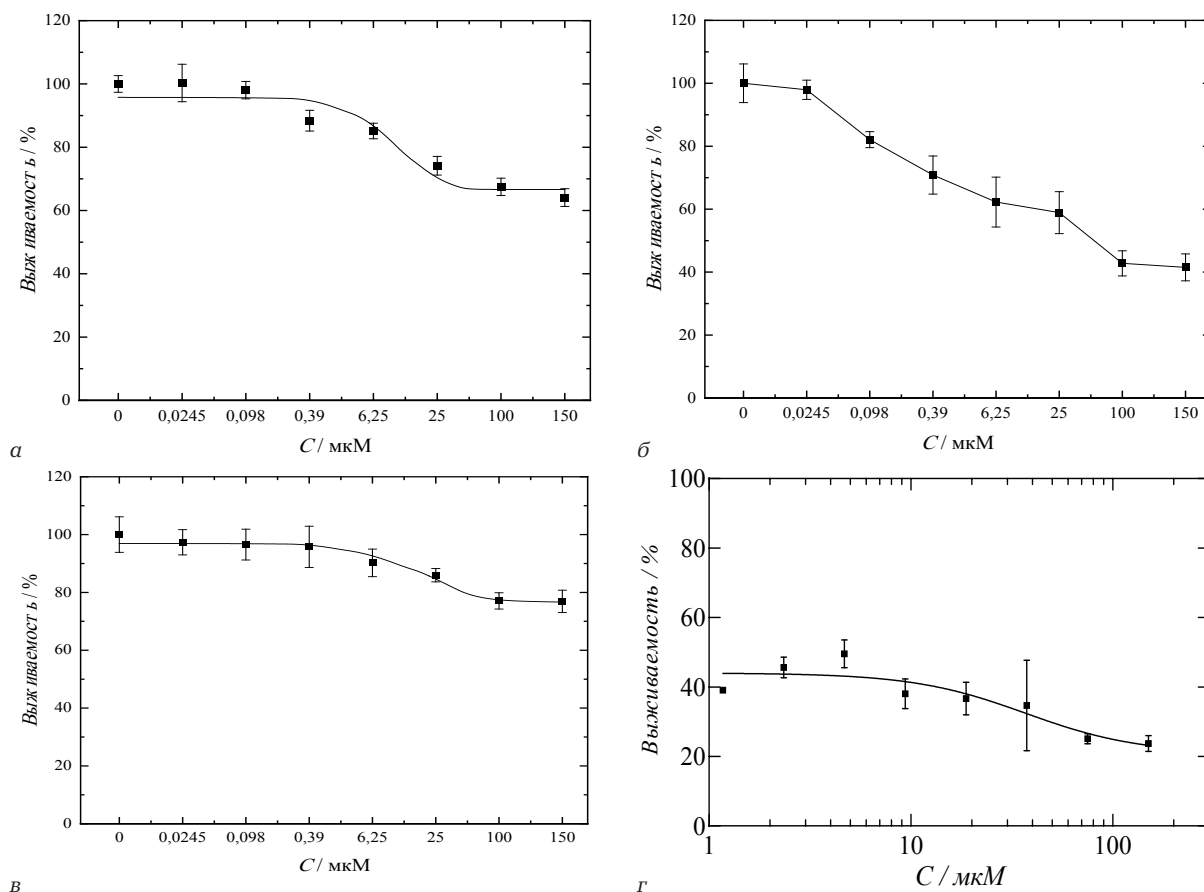


Рис. 4. Влияние соединения 6 на выживаемость клеточной линии MCF-7 (а), HeLa (б), ECV304 (в), MDA-MB-231 (г)
Fig. 4. Effect of compound 6 on the survival of the cell lines MCF-7 (a), HeLa (б), ECV304 (в), MDA-MB-231 (г)

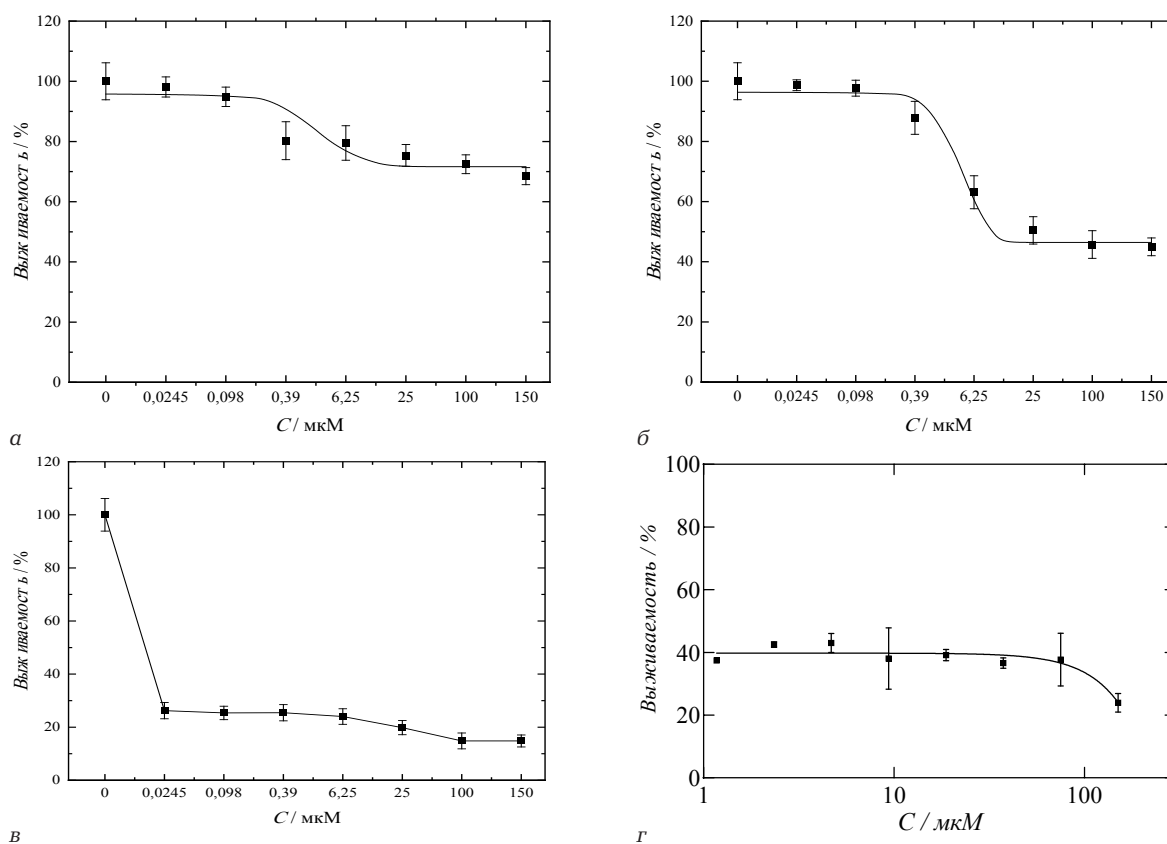


Рис. 5. Влияние соединения 5 на выживаемость клеточной линии MCF-7 (а), HeLa (б), ECV304 (в), MDA-MB-231 (г)
Fig. 5. Effect of compound 5 on the survival of the cell lines MCF-7 (а), HeLa (б), ECV304 (в), MDA-MB-231 (г)

Таблица 2

Значения IC₅₀ (μM) для соединений 5, 6 и Dox

Table 2

Values of IC₅₀ (μM) for compounds 5, 6 и Dox

№	Наименование клеточной линии			
	HeLa	MCF-7	ECV304	MDA-MB-231
Соединение 6	55,2	—	—	34,73
Соединение 5	—	24,5	0,014	—
Dox	1,5 [26]	1,3	0,25	1,26

(Е)-4-(4-(диметиламино)стирил)-2,10-диметилбензо [4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия соединение **5**, строение которого также было подтверждено методами ЯМР-спектроскопии. Сигналы 6 протонов диметиамино группы соединения **5** проявляются в виде синглета с химическим сдвигом 3,02 м. д. Синглеты протонов метильных групп в положении 2 и 10 пиримидобензимидазольного трицикла проявляются в виде синглетов с химическими сдвигами, 3,16 и 4,10 м. д. соответственно. Сигналы ароматических протонов 4-диметиламинофинильного ядра проявляются в виде двух дублетов с интегральной интенсивностью 2 протона каждый с химическими сдвигами 6,74 – 6,76 и 7,65 – 7,67 м. д., константа спин-спинового взаимодействия 9,01 ГЦ. АБ система стирильных протонов проявляется в виде двух дублетов интегральной интенсивностью 1 протон каждый с химическими сдвигами 7,15 – 7,19 и 8,18 – 8,22 м. д., константа спин-спинового взаимодействия 15,70 Гц. Также в спектре проявляются сигналы 4 протонов бензольного ядра и синглет 1 протона пиримидинового фрагмента трицикла.

При конденсации соединения **4** с 4 кратным избытком 4-диметиламинобензальдегида, проведенной в диэтиленгликоле, наблюдалась регоселективное образование йодида 4-((Е)-4-(диметиламино)стирил)-2-((Z)-4-(диметиламино)стирил)-10-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия (соединение **6**), строение которого также было подтверждено методами ЯМР-спектроскопии. В спектре ¹H ЯМР этого соединения проявляются два синглета интегральной интенсивностью 6 протонов каждый соответствующие сигналам протонов диметиаминогрупп двух арильных радикалов с химическим сдвигом 3,04 и 3,08 м. д. соответственно. Синглет протонов метильной группы в положении 10 трицикла проявляется с химическим сдвигом 4,06 мд. Сигналы ароматических протонов двух диметиламинозамещенных колец, проявляются в виде 4 дублетов с интегральной интенсивностью в 2 протона каждый, с химическими сдвигами 6,77 – 6,79; 6,83 – 6,85; 7,64 – 7,66; 7,82 – 7,85 м. д. АБ-системы протонов стирильных фрагментов проявляются в виде 2 пар дублетов с химическими сдвигами 7,17 – 7,21 и 8,19 – 8,23 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия в

15,7 Гц. Один сигнал второй АБ системы перекрывается с сигналом протона ароматического кольца в области 7,79 – 7,85 м. д. Второй сигнал проявляется при 8,04 – 8,08 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия 15,5 Гц. Также в спектре проявляются сигналы 4 протонов бензольного ядра и 1 протона пиримидинового фрагмента трицикла.

Строение соединений **5** и **6** также подтверждено масс-спектрометрией. В их спектрах проявляются пики молекулярных ионов с m/z 345,19 и 474,26 для катионов соединений **5** и **6** соответственно. Следует отметить, что в масс-спектрах не проявляются пики иодид-анионов.

В электронных спектрах поглощения соединения **5**, измеренных в растворе изопропилового спирта, проявляется полоса с λ_{max} 516 нм. При измерении спектров в других растворителях для этой полосы наблюдается гипсохромный сдвиг. В ДМСО λ_{max} 511 нм, в ацетоне 510 нм, в воде – 481 нм соответственно. Для соединения **6**, растворенного в изопропанолe, λ_{max} составляет 565 нм (стирильный заместитель в положении 4 проявляется как более коротковолновая полоса, а в положении 2 – длинноволновая, и представляют два частично перекрывающихся хромоформа).

Соединения **5** и **6** обладают выраженной ДНК-тропностью. Как видно на рис. 2 а, б, при добавлении раствора ДНК к водным растворам соединениям **5** и **6** наблюдается драматическое углубление окраски растворов, что характерно для образования устойчивых комплексов низкомолекулярных красителей с макромолекулами ДНК.

Для соединений **5** и **6** была изучена цитотоксическая активность в МТТ-тесте на культурах HeLa, MCF-7 и ECV304. Анализ полученных данных по цитотоксичности соединений **5** и **6** показывает дозозависимое снижение выживаемости клеток линий HeLa, MCF-7 и ECV304 (рис. 3, 4). В табл. 2 представлено сравнение значений IC₅₀ для соединений **5** и **6** и доксорубина **Dox**. Максимальная цитотоксичность была достигнута на клеточной линии MCF-7 для 20 при IC₅₀ = 24,5 μM. Также важно отметить, что **19** обладает значительно меньшей цитотоксичностью в отношении клеточной линии ECV304 по сравнению с доксорубином.

Полученные в ходе проведения экспериментов по определению цитотоксичности веществ данные

позволяют сделать вывод, что биологическая активность соединений примерно одинакова и несколько ниже, чем у доксорубина. Сравнение активности между протестированными линиями позволило выявить повышенную эффективность в отношении культуры клеток трижды негативного рака молочной железы (MDA-MB-231), что требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе были синтезированы два новых ДНК-тропных гетероциклических соединения, содержащие кватернизованный узловой атом азота и один или два стирильных фрагмента в качестве боковых цепей. Синтезированные соединения проявили выраженную цитотоксическую активность, а также способность эффективно связываться с макромолекулами ДНК.

Целевые соединения были получены в результате четырехстадийного синтеза. Чистота целевых продуктов была подтверждена при помощи методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Из электронных спектров поглощения видно, что синтезированные соединения являются эффективными цианиновыми красителями с максимумами поглощения в темно-красной и темно-фиолетовой областях видимого спектра для моно и бис 4-диметиламиностирильных производных соответственно. Показано, что синтезированные соединения образуют устойчивые комплексы с макромолекулами ДНК, при этом наблюдается значительное углубление окраски растворов. Соединения проявили выраженную цитотоксическую активность в *in vitro* эксперименте на ряде онкотрансформированных клеточных линий. Следует отметить высокую цитотоксическую активность соединений по отношению к клеткам трижды негативного рака молочной железы, крайне устойчивого к химиотерапии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Работа была выполнена при поддержке госзадания «Создание препарата на основе наноформинновационных синтетических противоопухолевых антибиотиков, включающих гетероциклические системы с кватернизованным атомом азота и стирильными фрагментами в виде конъюгатов с векторами адресной доставки к микроокружению опухоли». Регистрационный номер ЕГИСУ: 1023022200055-4-3.2.21;3.1.3.

Financing

The work was carried out with the support of the state task «Creation of a drug based on nanoformininnovation synthetic antitumor antibiotics, including heterocyclic systems with a quaternized nitrogen atom and styryl fragments in the form of conjugates with vectors of targeted delivery to the tumor microenvironment». USAIS registration number: 1023022200055-4-3.2.21;3.1.3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arshad N., Mir M. I., Perveen F. et al. Investigations on anticancer potentials by DNA binding and cytotoxicity studies for newly synthesized and characterized imidazolidine and thiazolidine-based isatin derivatives // J. Anwar, *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – P. 354.
2. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacological Reviews*. – 2004. – Vol. 56, № 2. – P. 185. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>.
3. Delgado J. L., Hsieh C.-M., Chan N.-L. Topoisomerases as anticancer targets // *Biochem J.* – 2018. – Vol. 475, № 2. – P. 373. <https://doi.org/10.1042/bcj20160583>.
4. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy // *Nature Reviews Cancer*. – 2007. – Vol. 7. – P. 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrc2167>.
5. Zhong L., Li Y., Xiong L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6. – P. 201.
6. Bereiter-Hahn J. Dimethylaminostyrylmethylpyridinium iodide (DASPMI) as a fluorescent probe for mitochondria in situ // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. – 1976. – Vol. 423. – P. 1. [https://doi.org/10.1016/0005-2728\(76\)90096-7](https://doi.org/10.1016/0005-2728(76)90096-7).
7. Ramadass R., Bereiter-Hahn J. How DASPMI Reveals mitochondrial membrane potential: fluorescence decay kinetics and steady-state anisotropy in living cells // *Biophysical Journal*. – 2008. – Vol. 95. – P. 4068. <https://doi.org/10.1529/biophysj.108.135079>.
8. Sahoo D., Bhattacharya P., Chakravorti S. Quest for Mode of Binding of 2-(4-(Dimethylamino)styryl)-1-methylpyridinium Iodide with Calf Thymus DNA // *J. Phys. Chem. B*. – 2010. – Vol. 114. – P. 2044. <https://doi.org/10.1021/jp910766q>.
9. Bahner C. T., Pace E. S., Prevost R. Quaternary salts of styryl pyridines and quinolines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – Vol. 73. – P. 3407. <https://doi.org/10.1021/ja01151a120>.
10. Hughes B., Bates A. L., Bahner C. T. et al. Regression of transplanted rat lymphoma no. 8 following oral administration of either 4-(p-Dimethylaminostyryl) quinoline Methiodide or Methochloride // *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* – 1955. – Vol. 88. – P. 230.
11. Lewis M. R., Hughes B. Differences in responses to styryl quinoline compounds exhibited by native neoplasms in inbred rats // *Anat Res.* – 1955. – Vol. 121. – P. 329.
12. Gutsulyak B. M. Biological activity of quinolinium salts // *Russ. Chem. Rev.* – 1972. – Vol. 41, № 2. – P. 187. <https://doi.org/10.1070/RC1972v041n02ABEH002038>.

13. Fortuna C. G., Barresi V., Berellini G. et al. Design and synthesis of trans 2-(furan-2-yl)vinyl heteroaromatic iodides with antitumour activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 16. – P. 4150. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.12.042>.
14. Mazzoli A., Spalletti A., Carlotti B. et al. Spectroscopic Investigation of Interactions of New Potential Anticancer Drugs with DNA and Non-Ionic Micelles // *J. Phys. Chem. B*. – 2015. – Vol. 119, № 4. – P. 1483. <https://doi.org/10.1021/jp510360u>.
15. Bonaccorso C., Naletova I., Satriano C. et al. New Di(heteroaryl)ethenes as apoptotic anti-proliferative agents towards breast cancer: design, one-pot synthesis and in vitro evaluation // *Chemistry Select*. – 2020. – Vol. 28. – P. 2581. <https://doi.org/10.1002/slct.201903502>.
16. Sha X.-L., Niu J.-Y., Sun R. et al. Synthesis and optical properties of cyanine dyes with an aromatic azonia skeleton // *Org. Chem. Front.* – 2018. – Vol. 5. – P. 555. <https://doi.org/10.1039/C7QO00889A>.
17. Chen Y., Wei X.-R., Sun R. et al. The application of azonia-cyanine dyes for nucleic acids imaging in mitochondria // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2019. – Vol. 281. – P. 499. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.10.146>.
18. Sha X.-L., Yang X.-Z., Wei X.-R. et al. A mitochondria/lysosome-targeting fluorescence probe based on azonia-cyanine dye and its application in nitroreductase detection // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2020. – Vol. 307. – P. 127653. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127653>.
19. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M.-P. et al. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- and distyryl dye libraries // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1872–1889. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.183>.
20. Shulga S. M., Chuiguk V. A. Polymethine dyes from thiazolo [3, 2- α] pyrimidine and pyrimido [2, 1- β] benzothiazole salts // *Ukr. Chem. Journal*. – 1973. – Vol. 39. – P. 1151–1155.
21. Pilyugin V. S., Sapozhnikov Yu. E., Davydov A. M. et al. ¹³C NMR spectra and biological activity of N-(1H-benzimidazol-2-yl)benzamides // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2006. – Vol. 76. – P. 1653–1659. <https://doi.org/10.1134/s1070363206100264>.
22. Пожарский А. Ф., Анисимова В. А., Цупак Е. Б. Практические работы по химии гетероциклов. – Ростов-на-Дону : Изд-во Ростовского ун-та, 1988.
23. Kreuzberger A., Leger M. Antiarrhythmika. I. 2,4-dialkylpyrimido[1,2- a]benzimidazole // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1981. – Vol. 18, № 8. – P. 1587–1588. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570180819>.
24. Hori M., Tanaka K., Kataoka T. et al. Generation of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine N-ylides and their ring transformation reactions // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. – 1985. – Vol. 1. – P. 2333. <https://doi.org/10.1039/P19850002333>.
25. Голубушина Г. М., Чуйгук В. А. Конденсация солей 2-аминобензимидазолов с β -дикетонами и β -хлорвинилкетонами // *Укр. Хим. Журнал*. – 1971. – Т. 11. – С. 1132.
26. Barros A. S., Costa E. C., Nunes A. S. et al. Comparative study of the therapeutic effect of Doxorubicin and Resveratrol combination on 2D and 3D (spheroids) cell culture models // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 551, № 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.016>.
2. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacological Reviews*. 2004;56(2):185. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>
3. Delgado J. L., Hsieh C.-M., Chan N.-L. Topoisomerases as anticancer targets // *Biochem J*. 2018;475(2):373. <https://doi.org/10.1042/bcj20160583>.
4. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy // *Nature Reviews Cancer*. 2007;7:573–584. <https://doi.org/10.1038/nrc2167>.
5. Zhong L., Li Y., Xiong L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:201.
6. Bereiter-Hahn J. Dimethylaminostyrylmethylpyridinium iodide (DASPMI) as a fluorescent probe for mitochondria in situ // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 1976;423:1. [https://doi.org/10.1016/0005-2728\(76\)90096-7](https://doi.org/10.1016/0005-2728(76)90096-7).
7. Ramadass R., Bereiter-Hahn J. How DASPMI Reveals mitochondrial membrane potential: fluorescence decay kinetics and steady-state anisotropy in living cells // *Biophysical Journal*. 2008;95:4068. <https://doi.org/10.1529/biophysj.108.135079>.
8. Sahoo D., Bhattacharya P., Chakravorti S. Quest for Mode of Binding of 2-(4-(Dimethylamino)styryl)-1-methylpyridinium Iodide with Calf Thymus DNA // *J. Phys. Chem. B*. 2010;114:2044. <https://doi.org/10.1021/jp910766q>.
9. Bahner C. T., Pace E. S., Prevost R. Quaternary salts of styryl pyridines and quinolines // *J. Am. Chem. Soc*. 1951;73:3407. <https://doi.org/10.1021/ja01151a120>.
10. Hughes B., Bates A. L., Bahner C. T. et al. Regression of transplanted rat lymphoma no. 8 following oral administration of either 4-(p-Dimethylaminostyryl) quinoline Methiodide or Methochloride // *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med*. 1955;88:230.
11. Lewis M. R., Hughes B. Differences in responses to styryl quinoline compounds exhibited by native neoplasms in inbred rats // *Anat Res*. 1955;121:329.
12. Gutsulyak B. M. Biological activity of quinolinium salts // *Russ. Chem. Rev*. 1972;41(2):187. <https://doi.org/10.1070/RC1972v041n02ABEH002038>.
13. Fortuna C. G., Barresi V., Berellini G. et al. Design and synthesis of trans 2-(furan-2-yl)vinyl heteroaromatic iodides with antitumour activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008;16:4150. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.12.042>.
14. Mazzoli A., Spalletti A., Carlotti B. et al. Spectroscopic Investigation of Interactions of New Potential Anticancer Drugs with DNA and Non-Ionic Micelles // *J. Phys. Chem. B*. 2015;119(4):1483. <https://doi.org/10.1021/jp510360u>.
15. Bonaccorso C., Naletova I., Satriano C. et al. New Di(heteroaryl)ethenes as apoptotic anti-proliferative agents towards breast cancer: design, one-pot synthesis and in vitro evaluation // *Chemistry Select*. 2020;28:2581. <https://doi.org/10.1002/slct.201903502>.
16. Sha X.-L., Niu J.-Y., Sun R. et al. Synthesis and optical properties of cyanine dyes with an aromatic azonia skeleton // *Org. Chem. Front*. 2018;5:555. <https://doi.org/10.1039/C7QO00889A>.
17. Chen Y., Wei X.-R., Sun R. et al. The application of azonia-cyanine dyes for nucleic acids imaging in mitochondria // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2019;281:499. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.10.146>.
18. Sha X.-L., Yang X.-Z., Wei X.-R. et al. A mitochondria/lysosome-targeting fluorescence probe based on azonia-cyanine dye and its application in nitroreductase detection // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2020;307:127653. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127653>.
19. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M.-P. et al. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- and distyryl

REFERENCES

dye libraries // Beilstein J. Org. Chem. 2019;15:1872–1889. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.183>.

20. Shulga S. M., Chuiguk V. A. Polymethine dyes from thiazolo [3, 2- α] pyrimidine and pyrimido [2, 1- β] benzothiazole salts // Ukr. Chem. Journal. 1973; 39:1151–1155.

21. Pilyugin V. S., Sapozhnikov Yu. E., Davydov A. M. et al. ^{13}C NMR spectra and biological activity of N-(1H-benzimidazol-2-yl)benzamides // Russian Journal of General Chemistry. 2006;76:1653–1659. <https://doi.org/10.1134/s1070363206100264>.

22. Pozharsky A. F., Anisimova V. A., Tsupak E. B. Practical work in heterocyclic chemistry. Rostov-on-Don, Rostov University Ed, 1988. (In Russ.).

23. Kreutzberger A., Leger M. Antiarrhythmika. I. 2,4-dialkylpyrimido[1,2- a]benzimidazole // Journal of Heterocyclic

Chemistry. 1981;18(8):1587–1588. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570180819>.

24. Hori M., Tanaka K., Kataoka T. et al. Generation of [1,2,4]triazolo[1,5- a]pyrimidine N-ylides and their ring transformation reactions // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions. 1985;1:2333. <https://doi.org/10.1039/P19850002333>.

25. Golubushina G. M., Chuiguk V. A. The Condensation of 2-aminobenzimidazole salts with β -diketones and β -Chlorovinylketones // Ukr. Chem. Journal. 1971;11:1132. (In Russ.).

26. Barros A. S., Costa E. C., Nunes A. S. et al. Comparative study of the therapeutic effect of Doxorubicin and Resveratrol combination on 2D and 3D (spheroids) cell culture models // International Journal of Pharmaceutics. 2018;551(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.016>.

Информация об авторах

Папонов Борис Владимирович, кандидат химических наук, ассистент кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5640-4077; **Соколова Анастасия Николаевна**, студент, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет) (Санкт-Петербург, Россия); **Здерева Полина Сергеевна**, учащаяся, Лицей № 280 имени М. Ю. Лермонтова (Санкт-Петербург, Россия); **Цымбал Сергей Алексеевич**, кандидат химических наук, ассистент химико-биологического кластера (СКАМТ), Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет ИТМО (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2230-6767; **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Майстренко Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, директор, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3882-1720; **Семенов Константин Николаевич**, доктор химических наук, зав. кафедрой общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044.

Information about authors

Papponov Boris V., Cand. of Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5640-4077; **Sokolova Anastasiya N.**, Student, Saint-Petersburg State Institute of Technology (Saint Petersburg, Russia); **Zdereva Polina S.**, Student, State Budgetary Educational Institution School № 280 (Saint Petersburg, Russia); **Tsybmal Sergey A.**, Cand. of Sci. (Chem.), Assistant of the Chemical and Biological Cluster (SCAMT), Information Technologies, Mechanics and Optics University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2230-6767; **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Maystrenko Dmitry N.**, Dr. of Sci (Med.), Head of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Saint Petersburg, Russia); ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Researches, of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3882-1720; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044.