

На правах рукописи

АДАМОВИЧ
Сергей Николаевич

**АТРАНЫ И ИОННЫЕ КОМПЛЕКСЫ В ДИЗАЙНЕ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Иркутск - 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук

Официальные оппоненты: Барышок Виктор Петрович, доктор химических наук,
профессор, ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский
Иркутский государственный технический
университет, профессор кафедры химической технологии

Тандура Станислав Николаевич, доктор химических наук,
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
РАН (Москва), ведущий научный сотрудник лаборатории
химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов

Руссавская Наталья Владимировна, доктор химических
наук, доцент, ФГБОУ ВПО Иркутский государственный
университет путей сообщения, профессор кафедры химии

Ведущая организация: Государственный научный центр Российской Федерации
ФГУП Государственный ордена Трудового Красного
Знамени НИИ химии и технологии элементоорганических
соединений, Москва

Защита состоится 21 октября 2014 года в 9 часов на заседании диссертационного
совета Д 003.052.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033,
Иркутск, ул. Фаворского,1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН и на сайте <http://irkinstchem.ru>

Автореферат разослан 03 сентября 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета доктор химических наук

Тимохина Людмила Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Создание эффективных лекарственных средств и материалов для медицины, микробиологии и биотехнологии относится к **актуальным** проблемам химической науки. Одним из решений этих проблем является дизайн новых атрановых соединений, обладающих биологической активностью. Высокая физиологическая активность 2,8,9-триоксасилатрициклоундеканов $N(CH_2CH_2O)_3Si-X$ (рис. 1а) – внутрикомплексных трициклических Si-органических эфиров триэтанолamina (ТЭА), получивших название "силатраны", открыта в 1963 г. академиком М.Г. Воронковым с сотрудниками. Было показано, что она определяется уникальной атрановой структурой и природой заместителя X у атома кремния.

Атрановое строение имеют также 2,8,9-тригидрометаллатраны (О-гидрометаллатраны, ГМА*) $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$ (рис. 1б) и 2,8,9-тригидропротатраны (О-гидропротатраны, ПА*) $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$ (рис. 1в). Однако, в отличие от силатранов, это ионные соединения. Они состоят из гидрометаллатрановых или протатрановых катионов и анионов X^- .

(* в дальнейшем – "гидрометаллатраны" и "протатраны", соответственно)

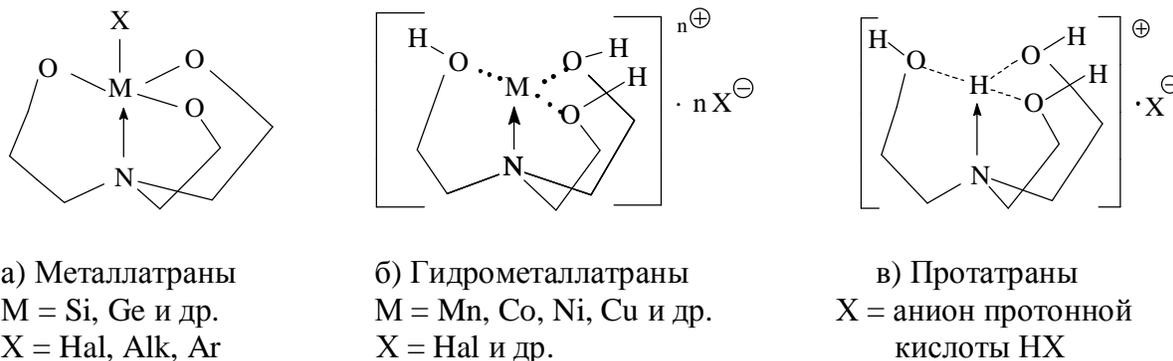


Рис. 1. Типы атранов (производные триэтанолamina)**

** Производные ди- и моноэтанолamina – квази- и гипоатраны, соответственно
(М.Г. Воронков)

Некоторые атраны уже нашли применение в сельском хозяйстве и медицине в качестве рострегулирующих, зооветеринарных и лекарственных препаратов. Это разработанные в ИрИХ, разрешенные к применению 1-хлорметил-, 1-этоксисилатраны (Мивал и Мигуген) и триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксисукусной кислоты – протатран (Трекрезан или Крезацин) $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$. В то же время, актуальной проблемой является поиск неизвестных фармакологических свойств в ряду известных атранов, а также создание принципиально новых типов атрановых соединений, изучение их строения и биологической активности. Перспективными объектами для дизайна биологически активных соединений являются гидрометаллатраны – потенциальные доноры микроэлементов и модели металлоферментов. Однако до начала настоящей работы их физико-химические свойства и физиологическая активность оставались практически неисследованными.

В последние годы наблюдается необычно высокий рост количества научных публикаций в области ионных жидкостей (ИЖ), обладающих уникальными физическими и химическими свойствами. В то же время, изучение ИЖ в качестве

биологически активных веществ только начинается. Ионное строение, вязко-жидкое состояние (или низкие т. пл.), растворимость в воде ряда гидрометаллатранов и протатранов позволяют отнести их соответственно к металлизированным и протонным ИЖ. В связи с этим, дизайн новых фармакологически активных веществ на основе ионных комплексных соединений (солей и ионных жидкостей) является актуальным.

Цель работы: Синтез, изучение строения, физико-химических свойств и фармакологической активности новых атранов и изоструктурных ионных систем – прекурсоров лекарственных средств и материалов для медицины, клинической микробиологии и биотехнологии.

Научная новизна работы.

- Развито перспективное научное направление в элементоорганической химии: создание на базе эссенциальных элементов (Mg, Ca, Si, Zn, Fe и др.), биогенных этаноламинов $RR_1N(CH_2CH_2OH)_n$ и биологически активных арилхалькогенилуксусных ($ArYCH_2COOH$; $Y = O, S, SO_2$) и других кислот новых "атранов" (силатранов, гидрометаллатранов, ароксипротатранов, протатранов, металлпротатранов) и ионных комплексов – основы для дизайна физиологически активных веществ.
- Разработаны препаративные методы синтеза силатранов $N(CH_2CH_2O)_3Si-X$: 1-гидро-, 1-галоген-, 1-алкенил-, 1-алкадиенил-, 1-этинил-, 1-эпоксисилатранов, в том числе, содержащих у атома кремния $R_3MCH_2CH_2-$, $R_3MCH=CH-$ (где $M = Si, Ge, Sn$), арилсульфонамидные (RSO_2NH-) и сложные циклические заместители, а также полимеров с силатранильной группой.
- Получены аналоги силатранов $E(CH_2CH_2O)_2SiR_1R$, содержащие в цикле атомы халькогенов ($E = S, Se, Te$). По данным ЯМР ^{29}Si взаимодействие $E \rightarrow Si$ наблюдается только при $E = Te$.
- Реакцией 1-(3-аминопропил)- или 1-алкилсилатранов с арилхалькогенилуксусными кислотами синтезированы неизвестные ранее ионные жидкости, содержащие силатранильные (или квазисилатранильные) и арилхалькогенилацетатные группы.
- Реакцией металлических солей арилхалькогенилуксусных кислот $M(OOCCH_2YAr)_n$ с триэтаноламином синтезирован новый тип гидрометаллатранов $[nN(CH_2CH_2OH)_3M]^{m+} \cdot m(OOCCH_2YAr)$ ($n = 1, 2$; $m = 2-3$). При взаимодействии гидрометаллатранов $[2N(CH_2CH_2OH)_3M]^{2+} \cdot 2Cl$ с арилхалькогенилуксусными кислотами обнаружена неизвестная ранее реакция анионного обмена, приводящая к гидрометаллатранам $[2N(CH_2CH_2OH)_3M]^{2+} \cdot 2(OOCCH_2YAr)$.
- Методами спектроскопии ЯМР впервые установлено, что гидрометаллатраны в биомиметических условиях ($H_2O, 25^\circ C$) существуют в виде равновесной смеси соединений моно-, би- и трициклической структуры. Смещение равновесия зависит от природы металла. Показано, что данные ЯМР могут быть использованы для контроля состава гидрометаллатранов, образующихся в процессе синтеза.
- Реакцией 2-гидроксиэтиламинов с фенолами получены неизвестные "ароксипротатраны" и их аналоги $[RR_1N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot OAr$ – водорастворимые, потенциально биологически активные соединения.
- Новые протатраны и их аналоги $[RR_1N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot X$, (где $X = ArYCH_2COO$; $Y = O, S, SO_2$; $n = 1-3$) синтезированы реакцией 2-гидроксиэтиламинов с арилхалькогенилуксусными кислотами.
- Взаимодействием протатранов с солями металлов MX_n получен новый тип протонированных ионных комплексов – "металлпротатраны" общей формулы $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+_n \cdot [M(OOCCH_2YAr)_n \cdot X_n]^{n-}$, где $n = 1, 2$.

- Открыта перегруппировка металлпротатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot [M(OOCCH_2YAr)_2 \cdot X_2]^2$ в непротонированные гидрометаллатраны – $[2N(CH_2CH_2OH)_3M]^{2+} \cdot 2^{\cdot}OOCCH_2YAr$.
- На основе аналогов этаноламинов – холина, ацетилхолина, а также биологически активных 4-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиола (Треоамин), эфира диаза-18-краун-6, бензимидазолов, 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола (Метронидазол, Трихопол), солей металлов и арилхалькогенилуксусных кислот синтезированы новые протонированные и металлизированные соли и ионные жидкости.
- Строение синтезированных соединений изучено методами РСА, ЯМР-, ИК-спектроскопии. Так, протатраны и гидрометаллатраны состоят из атранового катиона $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+$ или $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+}$ (в котором атом азота внутримолекулярно связан с атомом водорода или металла) и аниона кислоты. Предполагается, что ионное строение этих соединений обеспечивает транспорт эссенциальных металлов и анионов биологически активных кислот в клетки организма.

Практическая значимость работы.

Для скрининга биологической активности синтезировано около 300 соединений. Среди них выявлены вещества с антиоксидантным, иммуностропным, антиаллергенным, противоопухолевым, антиметастатическим, защитным (при гипоксии, физической нагрузке, облучении), рост-, ферментстимулирующим действием – перспективные средства для медицины, клинической микробиологии и биотехнологии.

Перспективные средства для медицины

- Синтезированные силатраны и квазисилатраны проявляют *антиоксидантное и мембранстабилизирующее действие*. Наиболее активны 1-органилсилатраны, содержащие у атома кремния циклические заместители, например, 1-(3-инденил)силатран.
- В ряду металлатранов и гидрометаллатранов выявлены соединения *противоопухолевого и иммуностропного действия*. Так, для 1-оксованадатрана установлена противоопухолевая активность к клеткам меланомы В16, сопоставимая с действием применяемого в онкологии, но токсичного цисплатина. Среди гидрометаллатранов найдены как *иммуностимуляторы, так и иммунодепрессанты*.
- Гидрометаллатран "*Крезоксицинкатран*" является эффективным *стимулятором активности фермента* триптофанил-тРНК-синтетазы, который ингибирует склеротические поражения кровеносных сосудов и патологические разрастания клеток при онкологических заболеваниях.
- Синтезированы *новые аналоги* препарата "*Трекрезан*" (*Крезацин*). Среди них выявлены *селективные иммуностимуляторы*, перспективные для лечения иммунодефицитов. Эти соединения также оказывают *прямое противоопухолевое действие*, превышающее действие противоракового препарата 5-фторурацил.
- Протатран "*Хлоркрезацин*" и его *новые аналоги* обладают *противоопухолевой* (до 94%) и *антиметастатической* (до 93%) активностью. Впервые установлен *защитный эффект* Хлоркрезацина от негативного влияния электромагнитного излучения СВЧ-диапазона.
- Протатран "*Сульфациетамин*" проявляет высокую *антитромботическую, мембранстабилизирующую, антиоксидантную, гипохолестеринемическую и защитную* (при гипоксии и физической нагрузке) активность.

- Протатран "*Индацетамин*" является *селективным иммуномодулятором*. Он нормализует баланс между Т-и В-клетками иммунной системы и перспективен при лечении иммунных поражений и осложнений при трансплантации органов. Индацетамин проявляет противовоспалительную (при гепатите и нефрите), антиоксидантную, антитромботическую и противоопухолевую активность.
- Аналог Индацетамина – протатран "*ВМ-7-02*" является *селективным иммунодепрессантом*. Он избирательно подавляет активность В-клеток иммунитета. Впервые установлена способность ВМ-7-02 в 3 раза понижать выработку В-клетками иммуноглобулина-Е – основного звена, вызывающего *аллергию*. ВМ-7-02 и другие аналоги Индацетамина проявляют выраженный *противоопухолевый* (80-99%), *антиметастатический* (55%) эффект и перспективны для создания лекарственных средств.
- Постановлением Президиума СО РАМН № 107 от 15.09 2010 г. результаты совместной работы Научно-исследовательского института клинической иммунологии СО РАМН (НИИ КИ) и ИрИХ СО РАН по созданию селективных иммуномодуляторов нового поколения на основе алканоламинов и индолил-сульфанилукусусных кислот признаны актуальными и перспективными для внедрения.

Перспективные средства для клинической микробиологии и биотехнологии

- На основе протатранов и их аналогов разработаны эффективные *биостимуляторы* роста и развития микроорганизмов (стафилококков и др.). Предложен метод *ускоренной* (с 48 до 3 час) *диагностики инфекций, вызванных стафилококком*, что позволяет быстрее начать соответствующее лечение.
- Синтезированные из 4-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиола (отход производства Левомецетина) иодметилаты 4-нитрофенил-1-аза-3,7-диоксабициклооктанов стимулируют рост менингококков (на 60-90%). На их основе разработана "Питательная среда сухая" для *ускоренной диагностики менингита*.
- Применение стимуляторов на основе протатранов не только сокращает время культивирования микроорганизмов, но и *повышает выход бактериальной массы* стафилококка – на 40%, кишечной палочки – на 60%, бактерий Мережковского – на 140%. Биомасса этих микроорганизмов – источник протеина-А и других белков, которые являются компонентами современных биопрепаратов. При дрожжевой ферментации модельных глюкозных субстратов с добавлением протатранов *повышается выход этилового спирта* на 9-10%. Использование синтетических биостимуляторов открывает путь к интенсификации производства пищевого, кормового белка, сывороток, вакцин и спиртов (биотоплива) методами биотехнологии.

Данная работа выполнена в соответствии с планами НИР ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН: 1) Программа V.36.6. Развитие научных основ направленного органического, элементоорганического и неорганического синтеза с целью разработки рациональных методов получения новых биологически активных веществ, синтонов, мономеров, полимеров и прекурсоров высокотехнологичных материалов. 2) Проект V.36.6.4. Фундаментальные исследования органических производных кремния, его аналогов и биологически активных элементоорганических соединений. Рег. № 01201061739. 3) Приоритетное направление: 5.6. Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения. Блок 4. Направленный синтез перспективных биологически активных органилгетероалканкарбоновых кислот и их производных. Рег. № 01201061740. 4) Программа фундаментальных исследований по

постановлению Президиума РАН "Фундаментальные науки – медицине" (№11 от 15.01.2009 г., №21 от 02.02.2010, №10 от 13.01.2011). Работа поддерживалась грантами Президента РФ (гранты НШ-1129-2003.3, НШ-4575-2006.3, НШ-255.2008.3).

Личный вклад автора состоял в определении направления исследования; разработке методов синтеза и получении новых биологически активных соединений; анализе экспериментальных данных; подготовке публикаций; формулировке выводов.

Апробация работы и публикации. Содержание диссертации изложено в 83 публикациях: 57 оригинальных и обзорных статьях в российских и международных рецензируемых научных журналах (все статьи – в журналах, рекомендованных ВАК), 3 патентах и 23 тезисах докладов на международных и всероссийских конференциях и симпозиумах.

**Эту работу автор посвящает светлой памяти Учителя – академика РАН
Михаила Григорьевича Воронкова**

Автор искренне признателен своим соавторам и коллегам: докторам химических наук, профессорам А.Н. Мирсковой, Р.Г. Мирскову, В.И. Рахлину, Н.Н. Власовой, Г.Г. Левковской, В.К. Воронову, U. Schilde, кандидатам химических наук Н.Н. Чипаниной, Т.Н. Аксаментовой, А.И. Албанову, Г.А. Кузнецовой, И.А. Ушакову, С.В. Кирпиченко, В.С. Фундаменскому за содействие в выполнении работы на разных ее этапах, а также докторам медицинских наук О.П. Колесниковой, О.Т. Кудаевой, М.М. Расулову, Д.А. Старченко за исследование физиологических свойств синтезированных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

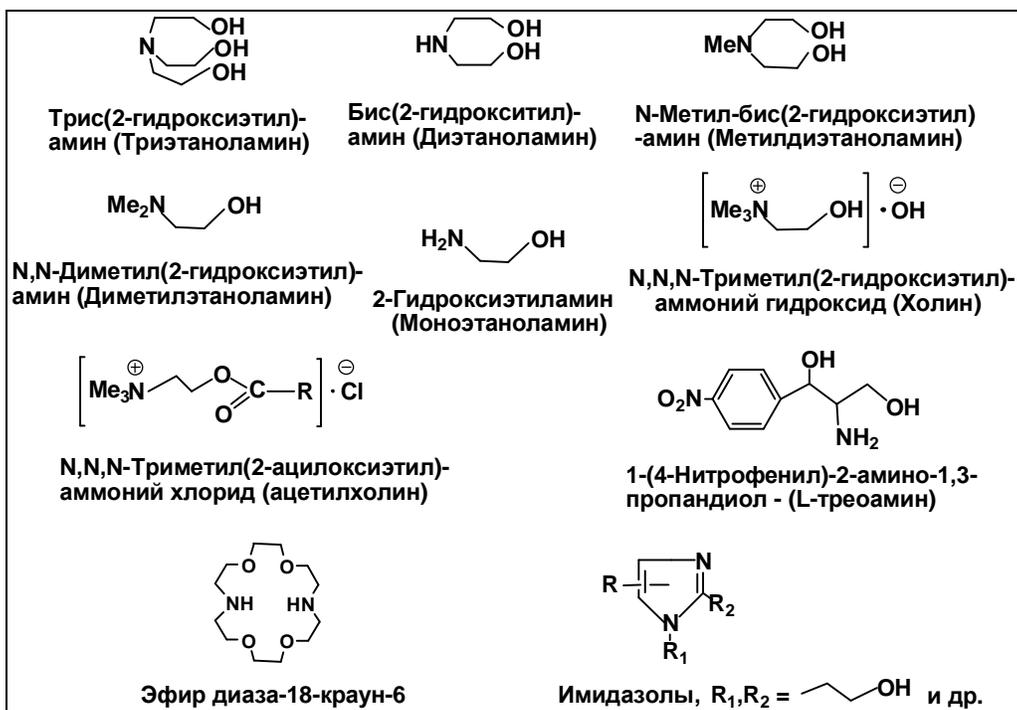
1. Литературный обзор. Рассмотрены методы синтеза, строение и применение известных ранее "атранов".

2. Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений.

2.1. Базовые соединения для синтеза биологически активных веществ. В качестве основы для дизайна физиологически активных атранов и ионных комплексов использованы: биогенные 2-гидроксиэтиламины, биологически активные арилхалькогенилуксусные кислоты, а также соединения эссенциальных металлов.

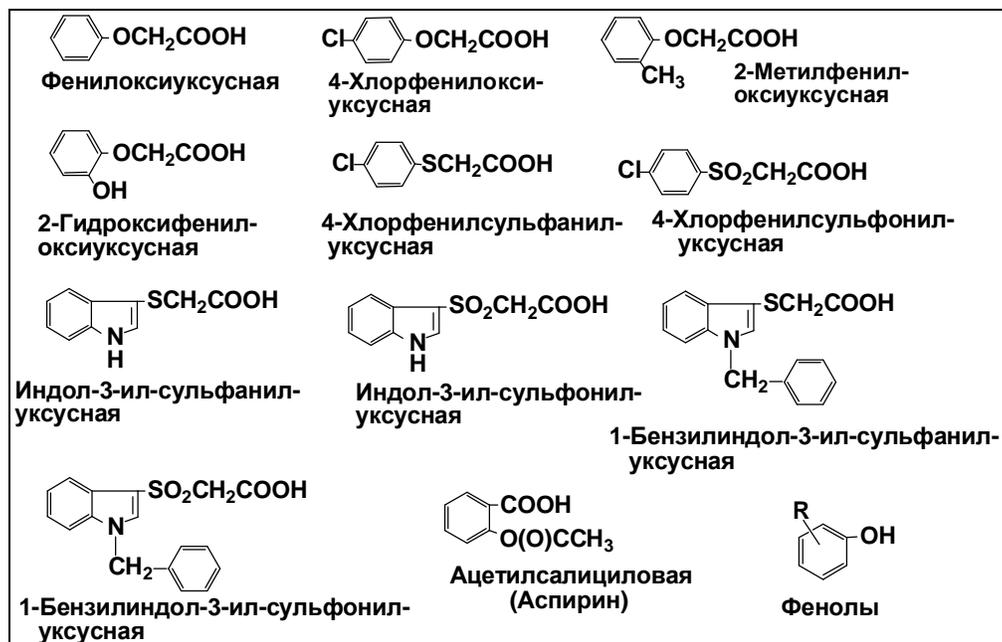
2-Гидроксиэтиламины – $R_1R_2N(CH_2CH_2OH)_n$ и их производные участвуют в важных процессах внутриклеточного метаболизма. Они являются составной частью фосфолипидов (лецитин, кефалин), холина, ацетилхолина, эфедрина, гистамина, антиаллергических (димедрол, ригидил, линадрил) и противораковых (стрептозотоцин, сарколизин) средств, а также мощными комплексообразующими агентами (лигандами). В исследования вовлечены и другие активные амины (табл. 1):

Табл. 1. Биогенные амины

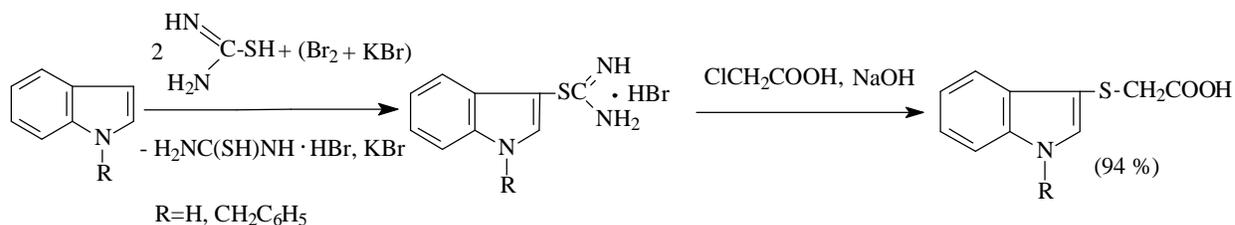


Арилхалькогенилуксусные кислоты – ArYCH₂COOH (Y = O, S, SO₂) (табл. 2) проявляют противовоспалительное, анальгетическое, цитостатическое действие, оказывают влияние на сердечнососудистую систему, являются регуляторами роста растений (ауксины).

Табл. 2. Биологически активные кислоты

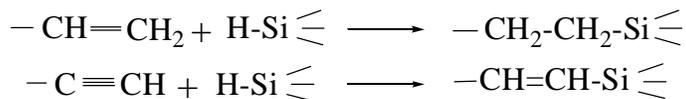


В отличие от доступных арилоксиуксусных кислот, арилсульфанил- и арилсульфонилуксусные кислоты получали реакциями органилтиолов с монохлоруксусной кислотой или арилгалогенидов, содержащих электроноакцепторные группы, с тиогликолевой кислотой. Совместно с Г.Г. Левковской, Е.В. Рудяковой разработан метод синтеза 1-R-индол-3-илсульфанилуксусных кислот, основанный на взаимодействии 1-R-индолов, тиомочевины, иода и иодистого калия с монохлоруксусной кислотой с добавлением гидразингидрата в спиртовой среде. Выход до 84%. С целью упрощения, удешевления процесса и повышения выхода предложен улучшенный метод получения этих кислот реакцией индолов с тиомочевинной, бромом, бромидом калия и монохлоруксусной кислоты в водной среде. Выход продуктов до 94%:



Эссенциальные микро- и макроэлементы (Ca, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Si, Ge и др.) необходимы для роста, развития и жизнедеятельности организма человека.

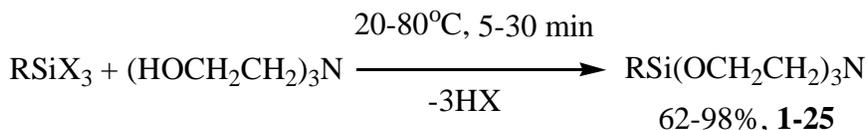
2.2. Синтез 1-органилсилатранов и их аналогов. 1-Органилсилатраны $\text{RSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ и их аналоги (квасисилатраны) $\text{R}(\text{R}')\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}''$ получают на основе три- и дифункциональнозамещенных 1-органилсиланов RSiX_3 и $\text{R}(\text{R}')\text{SiX}_2$. Перспективным способом синтеза исходных органилсиланов является реакция гидросилилирования непредельных соединений в присутствии H_2PtCl_6 (выход до 70%):



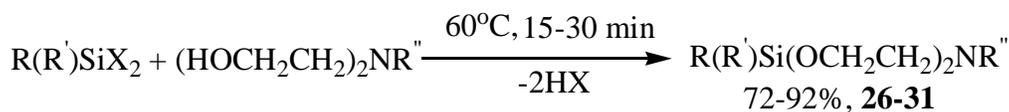
Найдено, что эффективным катализатором этой реакции является $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$. При этом выход продуктов повышается до 97%.

2.2.1. Реакция три- и дифункциональнозамещенных 1-органилсиланов с трис-, бис-(2-гидроксиэтил)аминами и бис-(2-гидроксиэтил)-халькогенидами.

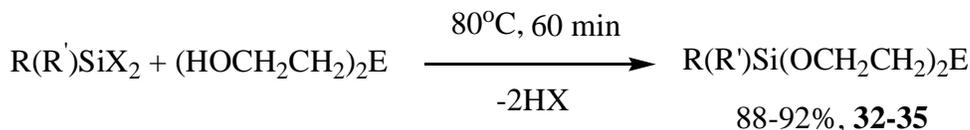
Взаимодействие полученных органилсиланов с трис-, бис-(2-гидроксиэтил)аминами или халькогендиолами приводит к образованию соответствующих силатранов (**1-25**), квазисилатранов (**26-31**) или их халькогенсодержащих аналогов (**32-35**) по схемам:



R = CH₃CH₂ (**1**), CH₃OCH₂CH₂ (**2**), C₄H₉ (**3**), C₄H₉ (**4**), цикло-C₅H₈ (**5**), C₆H₁₃ (**6**), цикло-C₆H₁₀ (**7**), C₆H₅CH₂CH₂ (**8**), C₈H₁₇ (**9**), H₂N(CH₂)₃ (**10**), ClCH₂CH₂ (**11**), Cl₂CH₂CH₂Cl (**12**), CNCH₂CH₂ (**13**), ClCH₂CH₂CH₂ (**14**), инденил (**15**), CH₂=CH (**16**), ClCH=CH (**17**), OHCH=CH (**18**), CH₂=CH-CH₂ (**19**), CH₂=CH-CH=CH (**20**), C₄H₆CH=CH (**21**), C₆H₅CH=CH (**22**), C₆H₁₃CH=CH (**23**), C₈H₁₇CH=CH (**24**), C₉H₁₉CH=CH (**25**); X = Hal, OAlk.



R = CH₂=CH (**26**), CH₂=CH-CH₂ (**27**), CH₂=CH-CH=CH (**28**), PhCH=CH (**29**), H₂N(CH₂)₃ (**30**), инденил (**31**); X = OCH₃, OC₂H₅; R' = R'' = CH₃, C₂H₅

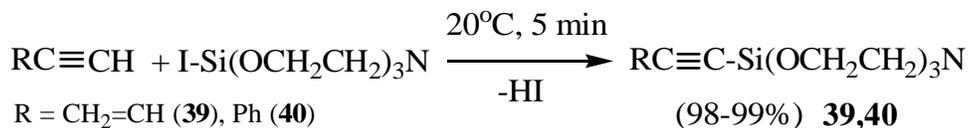


R, R' = CH₃, C₂H₅, CH₂=CH; X = OCH₃, OC₂H₅; E = O (**32**), S (**33**), Se (**34**), Te (**35**).

1-Галоген- и 1-гидросилатраны синтезированы с выходами 83 и 84 % соответственно, по схемам:

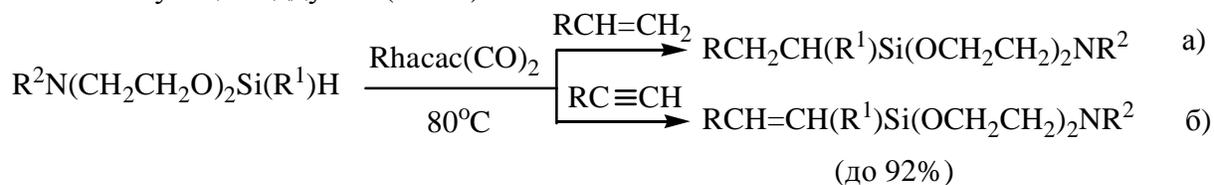


2.2.2. Синтез 1-этинилсилатранов на основе 1-иодсилатрана. Труднодоступные 1-органилэтинилсилатраны (**39,40**) синтезированы оригинальной реакцией 1-иодсилатрана с монозамещенными ацетиленовыми соединениями:



Этинилсилатраны могут найти применение в качестве электронорезистов и наноразмерных покрытий для микролитографии при создании электронных устройств, а также основы для дизайна биологически активных соединений.

2.2.3. Синтез квазисилатранов реакцией гидросилилирования этиленовых и ацетиленовых соединений. 1-Гидросилатран не вступает в реакцию гидросилилирования как в условиях термического и фотохимического инициирования, так и в присутствии катализаторов. В то же время, 1-гидроквазисилатраны при нагревании с ацетиленовыми и этиленовыми соединениями в присутствии Rh(acac)(CO)₂ образуют соответствующие аддукты (**41-49**) по схеме:

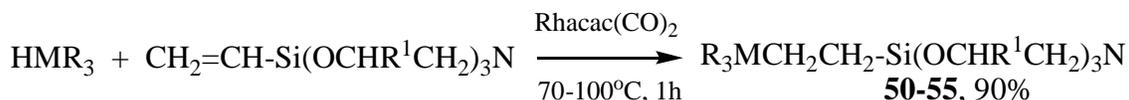


a) R = C₄H₉, R¹ = Me, R² = Et (**41**); R = Ph, R¹ = Me, R² = Et (**42**); R = CH₂=CH, R¹ = Me, R² = Me (**43**); R = CH₂=CH, R¹ = Me, R² = Ph (**44**); R = C₈H₁₇, R¹ = Me, R² = Et (**45**); R = Ph, R¹ = Me, R² = Me (**46**).
б) R = C₄H₉, R¹ = Me, R² = Et (**47**); R = Ph, R¹ = Me, R² = Et (**48**); R = CH₂=CH, R¹ = Me, R² = Me (**49**).

Экспериментально установлено, что по реакционной способности соединения со связью H-Si можно расположить в ряд: $\text{HSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3 > \text{HSi}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3 > \text{H}(\text{CH}_3)_2\text{SiOSi}(\text{CH}_3)_2\text{H} > \text{H}(\text{R}^1)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^2 > \text{HSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$; $kt = \text{Rhacac}(\text{CO})_2$.

2.2.4. Реакция гидрометаллирования непредельных 1-органилсилатранов.

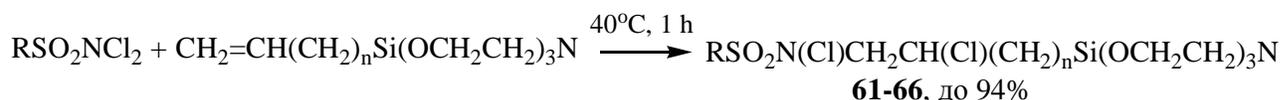
С целью получения новых силатранов изучена реакция гидрометаллирования 1-винил-, 1-аллил- и 1-этинилсилатранов (и их эзо-замещенных). Так, взаимодействие 1-винилсилатранов с гидросиланами, -германами и -станнанами в присутствии или без катализатора (гидростаннирование) приводит к соединениям **50-55** по схеме:



R = Et, R¹ = H, M = Si (**50**); R = OEt, R¹ = H, M = Si (**51**); R = Et, R¹ = H, M = Ge (**52**);
R = Et, R¹ = Me, M = Ge (**53**); R = n-Bu, R¹ = H, M = Sn (**54**); R = n-Bu, R¹ = Me, M = Sn (**55**).

Активность гидридов HMR₃ в этой реакции увеличивается в зависимости от M в ряду: Si < Ge < Sn. Во всех случаях образуется терминальный аддукт. Аналогично взаимодействуют с HMR₃ и непредельные 1-органилквасилатраны (соединения **56-58**). Исследована реакция присоединения HMR₃ к интернальным кратным связям. При этом оказалось, что 1-(2-фенилвинил)силатран не реагирует с HMR₃. В то же время, его ацетиленовый аналог PhC≡CSi(OCH₂CH₂)₃N легко гидрометаллируется с образованием β-аддуктов (**59-60**) с выходом до 96%.

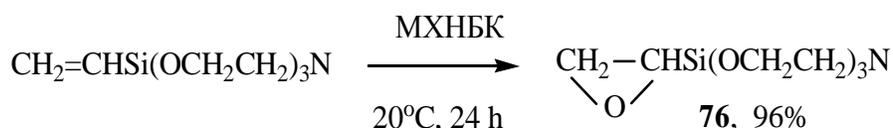
2.2.5. 1-Органилсилатраны, содержащие сульфонамидные группы. Взаимодействием дихлорамидов бензол-, хлорбензол-, толуолсульфокилот (прекурсоры лекарственных средств) с 1-винил- и 1-аллилсилатранами (CHCl₃, аргон) с выходами до 94 % получены неизвестные силатраны **61-66**:



R = Ph, n = 0 (**61**); R = 4-Cl-C₆H₄, n = 0 (**62**); R = 4-Me-C₆H₄, n = 0 (**63**); R = Ph, n = 1 (**64**);
R = 4-Cl-C₆H₄, n = 1 (**65**); R = 4-Me-C₆H₄, n = 1 (**66**).

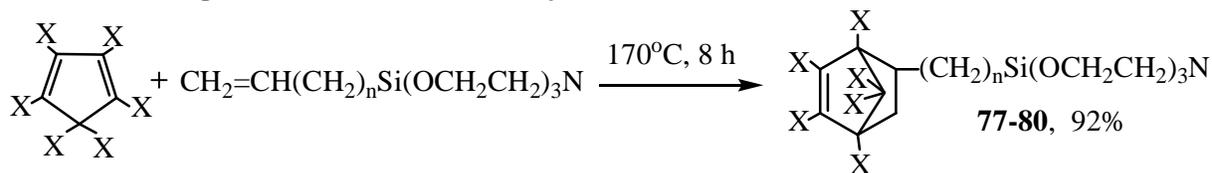
Гидролиз **61-66** приводит к стабильным RSO₂N(H)CH₂CH(Cl)(CH₂)_nSi(OCH₂CH₂)₃N; (R = Ph, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, n = 1,2), (**67-72**). При соотношении реагентов 1: 2 реакция протекает с участием двух атомов хлора дихлорамида с образованием RSO₂N[CH₂CHClSi(OCH₂CH₂)₃N]₂; (R = Ph, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄), (**73-75**).

2.2.6. 1-Силатранилоксиран. Исследовано взаимодействие 1-винил- и 1-аллилсилатранов с надкислотами (реакция Прилежаева). Реакция 1-винилсилатрана с м-хлорнадбензойной кислотой (МХНБК) приводит к 1-силатранилоксирану **76**:



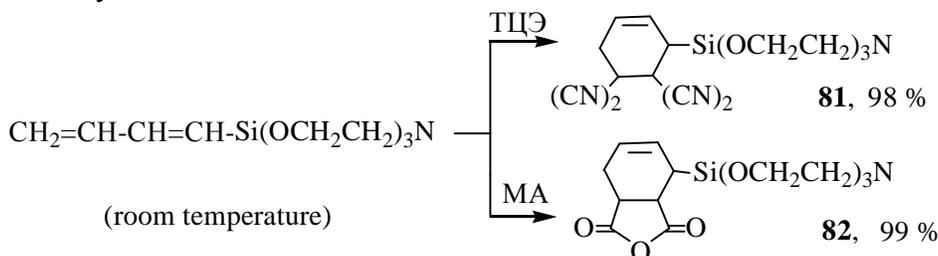
Оксираны вступают в реакции со спиртами, альдегидами, кетонами, аминами и др. Таким образом, полученный впервые 1-силатранилоксиран можно рассматривать как "силатранирующий" агент для введения биологически активной силатранильной группы в молекулы различных органических и элементоорганических соединений.

2.2.7. Синтез 1-циклоорганилсилатранов реакцией Дильса-Альдера. Впервые проведена реакция 1-винил- и 1-аллилсилатранов с циклопентадиеном (аддукты **77-78**) и гексахлорциклопентадиеном (аддукты **79-80**):



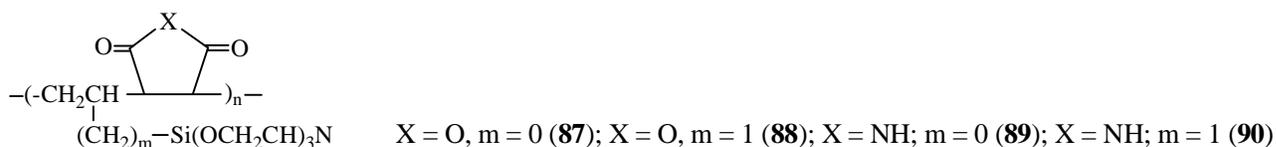
$n = 0, X = H$ (**77**); $n = 1, X = H$ (**78**); $n = 0, X = Cl$ (**79**); $n = 1, X = Cl$ (**80**)

Синтезированный 1-силатранил-1,3-бутадиен (**20**) является активным диеном. Его реакция с тетрацианэтиленом (ТЦЭ) и малеиновым ангидридом (МА) завершается за 1 час уже при комнатной температуре. Выход аддуктов (**81-82**) близок к количественному:



Аналогичные реакции квазисилатрана $CH_2=CH-CH=CH(CH_3)-Si(OCH_2CH_2)_2NCH_3$ (аддукты **83-84**) и $CH_2=CH-CH=CH-Si(OCH_2CH_3)_3$ (аддукты **85-86**) с ТЦЭ и МА удалось осуществить лишь при $50^\circ C$ и $100^\circ C$, соответственно. Такое различие в реакционной способности связано со значительным электронодонорным эффектом силатранильной группировки ($\sigma = -0.40$), тогда как триэтоксисилильная группа проявляет слабые электроноакцепторные свойства ($\sigma = +0.01$).

2.2.8. Полимеры, содержащие 1-органилсилатранильные группы. 1-Алкенилсилатраны не образуют гомополимеров. В присутствии динитрила азоизомасляной кислоты 1-винил- и 1-аллилсилатраны вступают в реакцию сополимеризации с малеиновым ангидридом и малеимидом. Выход сополимеров (**87-90**) до 80%. Молекулярная масса 10.000-60.000.



Таким образом, разработаны оригинальные, препаративные методы получения широкого ряда новых Si-замещенных силатранов (и их аналогов) – перспективных объектов для изучения биологической активности (рис. 2).

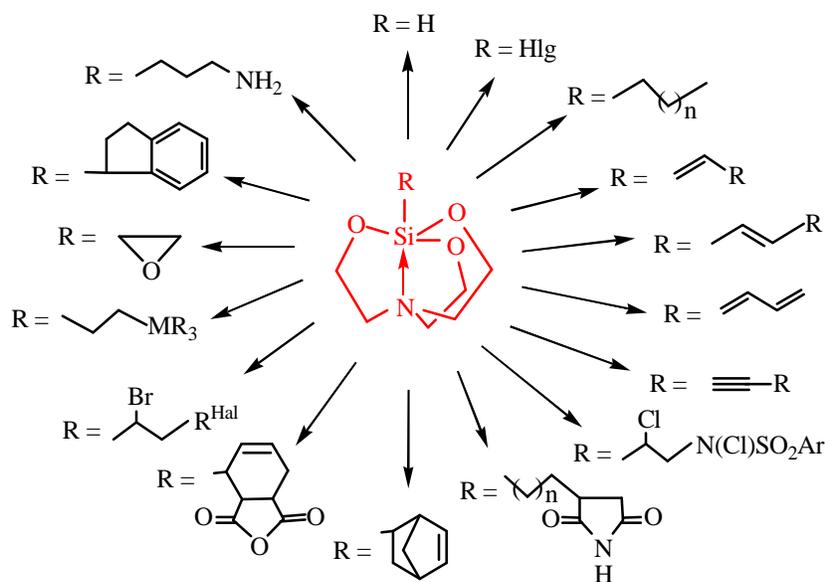
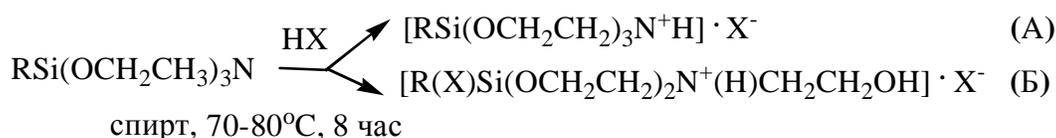


Рис. 2. Si-замещенные силатраны

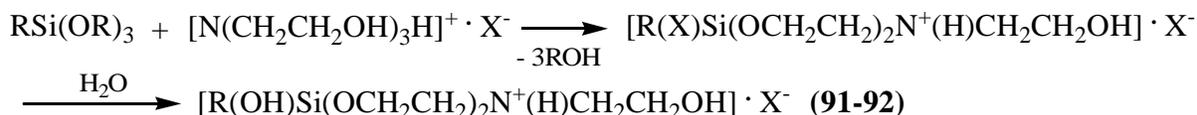
2.3. Ионные жидкости на основе 1-органилсилатранов.

2.3.1. Реакция 1-алкилсилатранов с 2-метилфенилоксиуксусной кислотой.

Способность силатранов образовывать аммониевые соли долгое время являлась предметом дискуссий. Гидрохлориды и трифторметансульфонаты некоторых силатранов были получены в 1981 г. (Imbenotte M.) и 1998 г. (Attar-Bashi M.), соответственно. Аммониевые соли или ионные жидкости на основе 1-алкилсилатранов и биоактивных арилхалькогенилуксусных кислот ранее не были известны. Нами исследовано взаимодействие 1-алкилсилатранов с 2-CH₃-C₆H₄OCH₂COOH в этаноле (абс.). Можно было ожидать протекание реакции по двум направлениям: с сохранением (А) или расщеплением (Б) силатранового остова:

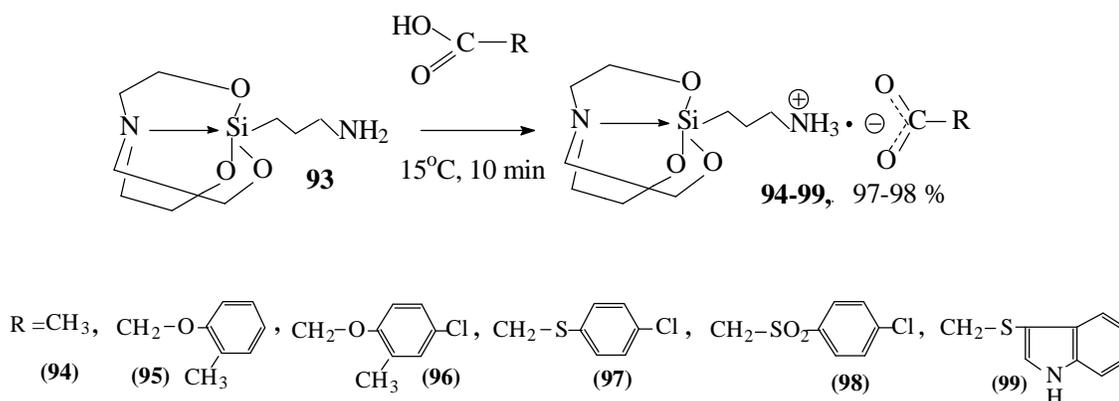


Однако, по данным ЯМР¹H, ¹³C, ¹⁵N, ²⁹Si, ИК-спектроскопии и элементного анализа, вместо ожидаемых продуктов (А) или (Б) с выходом 45-46% получены [R(OH)Si(OCH₂CH₂)₂N⁺(H)CH₂CH₂OH] · X⁻ (**91-92**), которые образуются, вероятно, в результате гидролиза (Б) влагой воздуха. Встречный синтез (**91-92**) осуществлен реакцией алкилтриалкоксисиланов с трис-(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метилфеноксиацетатом по схеме:



Соединения **91-92** представляют собой водорастворимые ионные жидкости или порошки с т. пл. 20-40° С. В ИК спектрах **91-92** наблюдаются полосы ν 1580 (C=O), ν (N⁺H) 2500-2900 и ν (OH) 3300 см⁻¹. Сигналы ЯМР $\delta^{29}\text{Si}$ и $\delta^{15}\text{N}$ **91-92** по сравнению с исходными алкилсилатранами смещены в слабое поле: $\Delta\delta^{29}\text{Si} = 27-28$ и $\Delta\delta^{15}\text{N} = 8-9$ м.д., что может свидетельствовать об изменении характера связи Si→N за счет частичного разрушения силатранового остова и протонирования атома азота (N⁺H). Сигналы ЯМР $\delta^1\text{H}$ кольцевых OCH₂ групп, по сравнению с некольцевыми, смещены в слабом поле. Напротив, сигналы NCH₂ наблюдаются в более сильном поле.

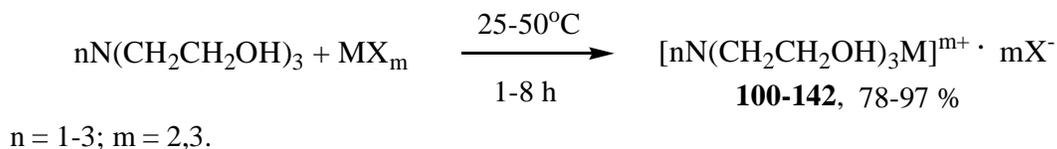
2.3.2. Реакция 1-(3'-аминопропил)силатрана с арилхалькогенилуксусными кислотами. С целью получения новых потенциально биологически активных ионных жидкостей в мягких условиях (15°С, 10 мин) осуществлена реакция 1-(3-аминопропил)силатрана (**93**) с уксусной и биоактивными арилхалькогенилуксусными кислотами. В отличие от 1-алкилсилатранов (см. 2.3.1.), реакция протекает с сохранением силатранового скелета и образованием ИЖ (**94-99**) по схеме:



Соединения **94, 96, 97** – вязкие жидкости. **95, 98, 99** – легкоплавкие порошки с т. пл. 38-45°С, хорошо растворимые в воде, спиртах, ацетоне, хлороформе. Их строение подтверждено методами ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N, ИК-спектроскопии и элементным анализом.

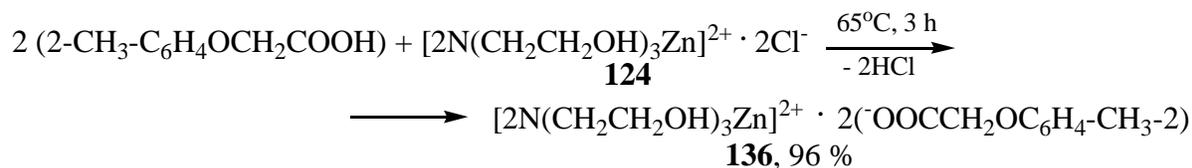
2.4. Гидрометаллатраны и их аналоги. Большие возможности для повышения биологической активности соединений открывает введение в их состав эссенциальных металлов (M = Mg, Ca, Mn, Cr, Mo, Fe, Co, Ni, Cu, Zn и др.). С этой точки зрения перспективны аналоги силатранов, производные триэтанолamina (ТЭА) – гидрометаллатраны (ГМА) [N(CH₂CH₂OH)₃M]⁺ · mX⁻ (рис. 1б).

2.4.1. Синтез гидрометаллатранов и их аналогов. Реакцией ТЭА с солями металлов MX_m синтезирована библиотека ГМА (**100-142**), в том числе неизвестные ранее (**135-142**). В зависимости от соотношения реагентов и валентности металл может координировать одну и более молекул ТЭА:



$n = 1, m = 2, X = \text{Cl}, M = \text{Mg}$ (**100**), Ca (**101**), Cd (**102**), Mn (**103**), Fe (**104**), Co (**105**), Ni (**106**), Cu (**107**), Zn (**108**);
 $n = 1, m = 2, X = \text{OOCCH}_3, M = \text{Mg}$ (**109**), Ca (**110**), Cd (**111**), Mn (**112**), Fe (**113**), Co (**114**), Ni (**115**), Zn (**116**);
 $n = 2, m = 2, X = \text{Cl}, M = \text{Mg}$ (**117**), Ca (**118**), Cd (**119**), Mn (**120**), Fe (**121**), Co (**122**), Ni (**123**), Zn (**124**);
 $n = 2, m = 2, X = \text{OOCCH}_3, M = \text{Mg}$ (**125**), Ca (**126**), Cd (**127**), Mn (**128**), Fe (**129**), Co (**130**), Ni (**131**), Zn (**132**);
 $n = 1, m = 3, X = \text{Cl}, M = \text{Rh}$ (**133**); $n = 2, m = 3, X = \text{Cl}, M = \text{Rh}$ (**134**).
 $n = 1, m = 2, X = \text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}, M = \text{Zn}$ (**135**).
 $n = 2, m = 2, X = \text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}, M = \text{Zn}$ (**136**).
 $n = 1, m = 2, X = \text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}, M = \text{Zn}$ (**137**).
 $n = 2, m = 2, X = \text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}, M = \text{Zn}$ (**138**).
 $n = 1, m = 2, X = \text{OOCCH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}, M = \text{Zn}$ (**139**).
 $n = 1, m = 2, X = \text{OOCCH}_2\text{S-Ind}, M = \text{Zn}$ (**140**).
 $n = 2, m = 2, X = \text{OOCCH}_2\text{S-Ind}, M = \text{Zn}$ (**141**).
 $n = 1, m = 2, X = \text{OOCCH}_2\text{S-Ind-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, M = \text{Zn}$ (**142**).

Получены аналоги ГМА, например, квазигидроцинкатран $[\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{Zn}]^{2+} \cdot 2(\text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2})$ (**135a**) и гипогидроцинкатран $[(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Zn}]^{2+} \cdot 2(\text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2})$ (**135b**). Соединение **136** синтезировано также новой для ГМА обменной реакцией неорганических анионов Cl^- в **124** на органические анионы 2-метилфеноксипуксусной кислоты $\text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$:



Биологическая активность ГМА практически не исследована. В связи с этим основной целью синтеза большого набора ГМА (**100-142**) было выделение их в чистом виде для скрининга фармакологической активности. Условно соединения **100-142** можно разделить на две группы. В первую входят вещества, построенные из двух биологически активных компонентов – ТЭА и металла (**100-134**). В результате их объединения можно ожидать проявления синергического эффекта и/или обнаружения новых видов биологической активности, что и подтвердилось (см. раздел 3). Подобные соединения (ионные жидкости или соли третичных аминов и некоторых кислот) недавно получили название "dual active" (вдвойне активные) [Seter M. et al. // Chem. Commun., 2012]. Во вторую группу входит новый тип соединений (**135-142**), в которых совмещается уже не два, а три активных компонента – триэтаноламин, металл и биологически активные арилхалькогенилуксусные кислоты. Результаты биологических исследований показали, что такое сочетание в одной молекуле трех активных начал приводит к существенному усилению полезных свойств соединений (см. раздел 3.1.2.1). То есть, развивая принцип "dual active", открывается возможность создания лекарственных средств "triple active" (втройне активных).

2.4.2. Строение гидрометаллатранов и их аналогов. Проведенные Веркейдом и собственные РСА исследования кристаллов ГМА $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{M}]^+ \cdot \text{X}^-$ показали, что они состоят из трициклических гидрометаллатрановых катионов, содержащих одну $\text{N} \rightarrow \text{M}$ и три $\text{HO} \rightarrow \text{M}$ координационные связи, а также анионов X^- (рис. 1б).

Совместно с В.К. Вороновым и И.А. Ушаковым методом спектроскопии ЯМР исследованы растворы ГМА. Впервые установлено, что в воде (D_2O) при 25°C (т.е. в биомиметических условиях, моделирующих реальные процессы в живых организмах) ГМА **102, 127, 117, 116, 132, 124, 129, 133, 134** ($M = \text{Cd}, \text{Zn}, \text{Fe}$ и др.)

существуют в виде моно- (I), би- (II) и три- (III) циклических структур, которые находятся в равновесии (рис. 3). При этом смещение равновесия зависит от природы металла. Параметры спектров ЯМР $\delta^1\text{H}$, ^{13}C , $\Delta\delta$, $^1\text{J}(\text{C},\text{H})$ для I близки к исходному ТЭА, а для II, и особенно для III – отличаются. Это отражается в значениях $\Delta = \delta^{13}\text{C}(\text{OCH}_2) - \delta^{13}\text{C}(\text{NCH}_2)$. Так, $\Delta(\text{ТЭА}) = 3.22$; $\Delta(\text{I}) \sim 2-3$; $\Delta(\text{II}) \sim 0.4$; $\Delta(\text{III}) \sim -0.3$ м.д.

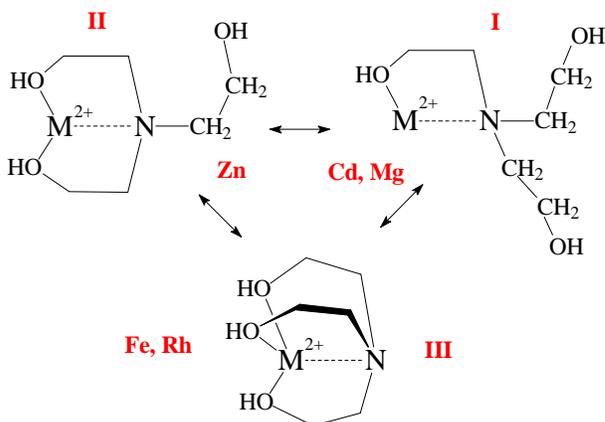


Рис. 3. Возможные равновесные формы ГМА в зависимости от природы металла

Проведены исследования спектров ЯМР ^1H гидрометаллатранов при добавлении к ним ТЭА. Показано, что при увеличении концентрации ТЭА значения δOCH_2 и δNCH_2 для **102**, **127** и **132** монотонно приближаются к δOCH_2 и δNCH_2 для исходного ТЭА. Это позволяет

предположить возможность быстрого лигандного обмена по схеме (рис. 4):

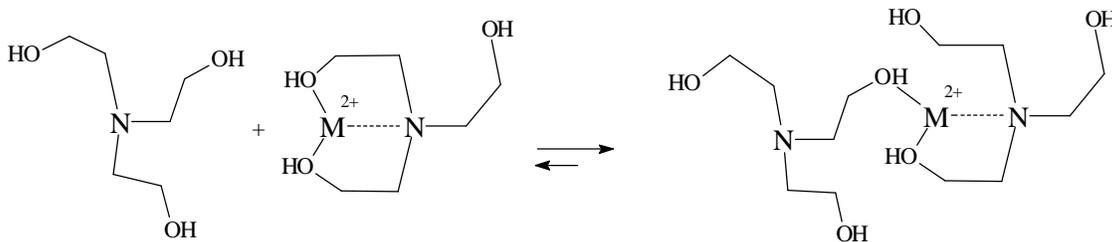


Рис. 4. Предполагаемый механизм лигандного обмена

Исследования спектров ЯМР ^{111}Cd (кадмий), позволила провести ЯМР-мониторинг процесса образования гидрометаллатранов при реакции $\text{Cd}(\text{OOCCH}_3)_2 + \text{ТЭА}$ (рис. 5).

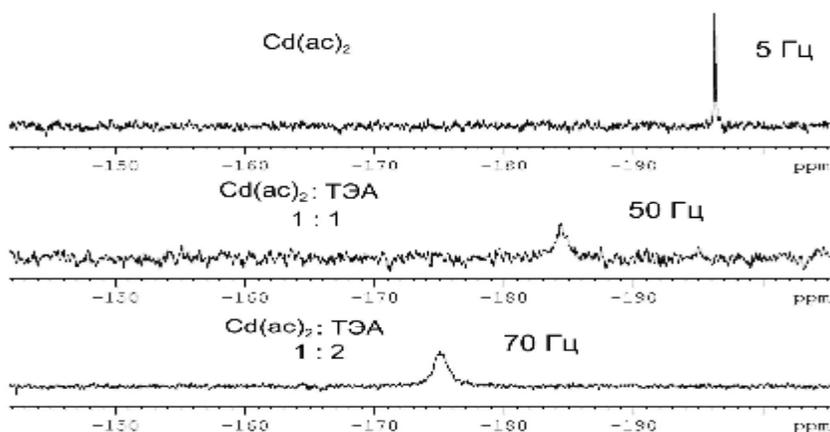


Рис. 5. Спектр ЯМР ^{111}Cd $\text{Cd}(\text{ac})_2$ без, и с добавкой ТЭА (53 МГц, + 25° С)

В спектре ЯМР ^{111}Cd исходного $\text{Cd}(\text{ac})_2$ наблюдается одна узкая резонансная линия. При добавлении ТЭА резонанс смещается в слабое поле, испытывая уширение (1:1 и 1:2). Дальнейшее увеличение концентрации ТЭА не приводит к изменению $\delta^{111}\text{Cd}$, что указывает на образование наиболее устойчивого ГМА состава $\text{Cd}(\text{ac})_2 \cdot 2\text{ТЭА}$. Сигналы ЯМР ^1H и ^{13}C ацетатных фрагментов не изменяются. Можно предполагать, что они выведены из координационной сферы комплекса.

Совместно с А. И. Албановым методом ЯМР ^{15}N в CD_3OD исследовано влияние строения катиона на степень взаимодействия $\text{N} \rightarrow \text{M}$ в одноподобных гидроцинкатране (**135**), квазигидроцинкатране (**135a**) и гипогидроцинкатране (**135б**) (рис. 6).

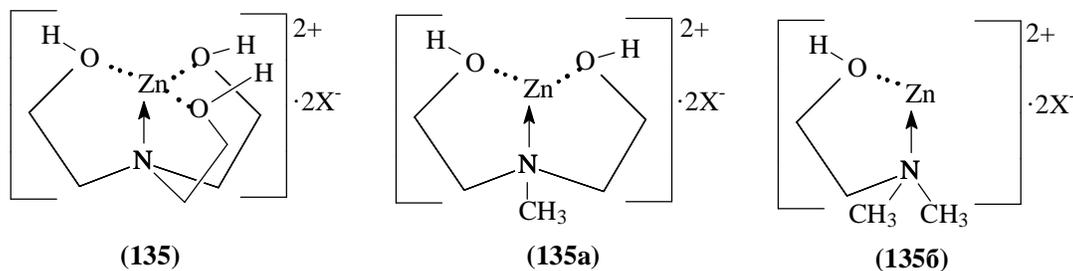
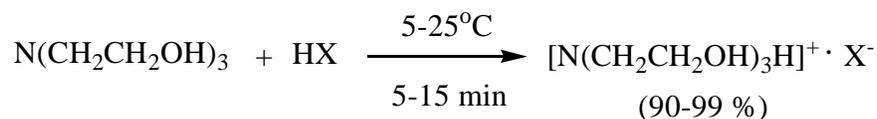


Рис. 6. Катионы гидроцинкатрана (**135**), квазигидроцинкатрана (**135a**), гипогидроцинкатрана (**135б**); $\text{X} = \text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$

Показано, что для исходных триэтанолamina, метилдиэтанолamina и диметилэтанолamina значения $\delta^{15}\text{N} = -354, -353$ и -357 м.д. Для соединений **135**, **135a** и **135б** $\delta^{15}\text{N} = -363, -357$ и -357 м.д. То есть $\Delta\delta^{15}\text{N}$ (**135**) = 9, $\Delta\delta^{15}\text{N}$ (**135a**) = 4 и $\Delta\delta^{15}\text{N}$ (**135б**) = 0 м.д. Величина $\Delta\delta^{15}\text{N}$ косвенно указывает на степень взаимодействия $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$. Очевидно, связь $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$ ослабевает от **135** > **135a** > **135б**. В **135б** связь $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$, возможно, отсутствует вовсе.

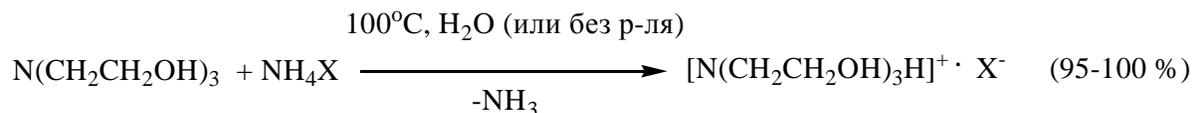
2.5. Протатраны и их аналоги.

2.5.1. Синтез протатранов и их аналогов. Протатраны (ПА) синтезированы по схеме:



$\text{X} = \text{Hal}, \text{OOCCH}_3, \text{OOCCH}_2\text{YAr}; \text{Y} = \text{O}, \text{S}, \text{SO}_2$

Для получения ПА, где $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{NO}_3, \text{ClO}_4$ также использован новый метод, основанный на взаимодействии триэтанолamina (ТЭА) с соответствующими солями аммония NH_4X :



Этот метод исключает применение агрессивных кислот и проводится в водной среде или без растворителя, что соответствует принципам "зеленой" химии.

Для изучения физико-химических свойств, строения и фармакологической активности синтезирован ряд $[R_1R_2N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot X^-$ протатранов ($n = 3$), квазипротатранов ($n = 2$) и гипопротатранов ($n = 1$) **143-171b**:

№	R ₁	R ₂	n	X	№	R ₁	R ₂	n	X
143	CH ₃	CH ₃	1	Cl	158	-	-	3	CH ₃ COOC ₆ H ₄ COO
144	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃ COOC ₆ H ₄ COO	159	-	-	3	Cl
145	CH ₃	CH ₃	1	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂ COO	160	-	-	3	Br
146	CH ₃	CH ₃	1	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ SCH ₂ COO	161	-	-	3	I
147	CH ₃	CH ₃	1	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ OCH ₂ COO	162	-	-	3	NO ₃
147a	CH ₃	CH ₃	1	IndSCH ₂ COO	163	-	-	3	ClO ₄
147b	CH ₃	CH ₃	1	C ₆ H ₅ CH ₂ Ind-SO ₂ CH ₂ COO	164	-	-	3	CH ₃ COO
148	CH ₃	-	2	Cl	165	-	-	3	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂ COO
149	CH ₃	-	2	CH ₃ COOC ₆ H ₄ COO	166	-	-	3	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ OCH ₂ COO
150	CH ₃	-	2	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂ COO	167	-	-	3	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ SCH ₂ COO
151	CH ₃	-	2	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ OCH ₂ COO	168	-	-	3	4-Cl-C ₆ H ₄ SCH ₂ COO
152	CH ₃	-	2	4-ClC ₆ H ₄ SCH ₂ COO	169	-	-	3	4-Cl-C ₆ H ₄ SO ₂ CH ₂ COO
153	CH ₃	-	2	4-ClC ₆ H ₄ SO ₂ CH ₂ COO	170	-	-	3	IndS-CH ₂ COO
154	CH ₃	-	2	IndSCH ₂ COO	171	-	-	3	C ₆ H ₅ CH ₂ IndS-CH ₂ COO
154a	CH ₃	-	2	C ₆ H ₅ CH ₂ IndS-CH ₂ COO	171a	-	-	3	C ₆ H ₅ CH ₂ Ind-SO ₂ CH ₂ COO
155	CH ₃	-	2	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂ COO	171b	-	-	3	2-Cl-C ₆ H ₄ OCH ₂ COO
156	H	-	2	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂ COO					
157	H	-	2	CH ₃ COOC ₆ H ₄ COO					

В зависимости от состава аниона ПА **143-171** являются твердыми соединениями с т.пл. 50-180°C или вязкими жидкостями. Так, протатран-хлорид (**159**) плавится при 180°C, -ацетат (**164**) имеет т. пл. 51°C, в то время как -ацетилсалицилат (**158**) при комнатной температуре является типичной ионной жидкостью. Замена жестко структурированного триэтанолламмониевого катиона на ди- или моноэтанолламмониевый катион также приводит к понижению т. пл. однотипных соединений или их переходу в жидкое состояние. Так, **165** имеет т. пл. 82°C, **145** – 69°C, **150** – 43°C, **156** – прозрачная маслообразная жидкость. Аналогичное явление наблюдается и для других протатранов (и аналогов), например, **166**, **147**, **151**.

2.5.2. Строение протатранов. Строение протатранов и квазипротатранов исследовано методами РСА, ЯМР-, ИК-спектроскопии. По данным РСА катион $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+$ имеет трициклическую структуру со связью $N^+ \rightarrow H$, направленной вовнутрь протатранового остова. Длина этой связи зависит от природы аниона и составляет 0.88-1.01 Å. Три атома кислорода ТЭА окружают атом Н группы N^+H , образуя трифуркационную водородную связь $N^+H \cdots OH$ (например, рис. 7). Катионы и анионы взаимодействуют через сильные водородные связи между атомами О карбоксилат-аниона (O1, O2) и атомами Н при O3, O4, O5 катиона.

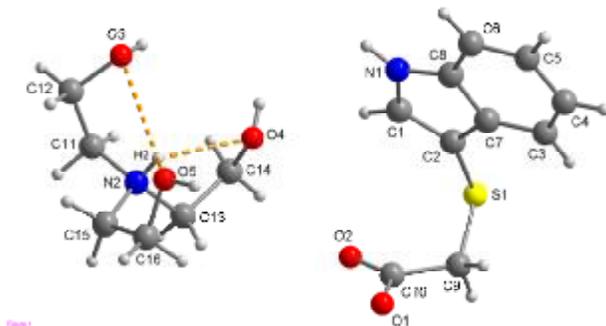
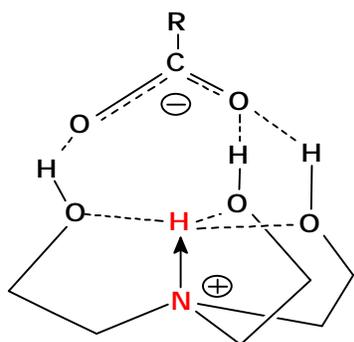


Рис. 7. Молекулярная структура протатрана **170** (совмест. с U. Shilde)

При анализе спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N **159-171** установлено, что по сравнению с исходным ТЭА сигналы ЯМР $\delta^1\text{H}$ групп NCH_2 и OCH_2 катиона смещены в слабое, а сигналы $\delta^{13}\text{C}$ этих групп – в сильное поле. Химические сдвиги $\delta^1\text{H}$ NCH_2 - и OCH_2 - групп не изменяются в зависимости от природы аниона X^- . Разность химических сдвигов этих групп составляет ~ 0.5 м.д. (в силатранах и гидрометаллатранах ~ 1 м.д.). Известно, что протонирование атома N в третичных аминах сопровождается слабополюсным смещением сигнала ЯМР ^{15}N ($\Delta\delta^{15}\text{N} = 9\text{-}16$ м.д.). Сигналы $\delta^{15}\text{N}$ (**159-171**) также смещены в слабое поле относительно ТЭА ($\Delta\delta^{15}\text{N} = 14\text{-}20$ м.д.), что указывает на положительный заряд атома азота. Изменение значений $\delta^{15}\text{N}$ в спектрах **164-171** позволяет расположить их в ряд, соответственно силе кислоты RCH_2COOH : **164** < **167** < **171** < **170** < **165** < **168** = **169** < **166**. В отличие от этого, значения $\delta^{15}\text{N}$ для **159-163** не зависят от силы неорганической кислоты HX и меняются незначительно.

В ИК спектрах **159-171** (совмест. с Н.Н. Чипаниной) наблюдается аммонийная полоса $\nu(\text{N}^+\text{H})$ 2500-3000 и полоса $\nu(\text{OH})$ 3300-3400 cm^{-1} . Повышение значений $\nu(\text{OH})$ для **159-161**: 3306 < 3346 < 3380 обусловлено уменьшением электроотрицательности галогена и прочности связей $\text{O}-\text{H}^+\text{Hal}$ в ряду: $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Степень взаимодействия катион-анион в соединениях типа $\text{R}_3\text{N}^+\text{H} \cdot \text{OOCR}$ отражается на частотах $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ и $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{O})$ колебаний. Величина разности $\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O}) - \nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{O})$ используется для определения особенностей структуры молекул. Показано, что для протатранов **164-171** $\Delta\nu \sim 200\text{-}240$ cm^{-1} . Такое высокое значение $\Delta\nu$ обусловлено значительной асимметрией карбоксильной группы. Совокупность данных РСА, ЯМР-, ИК



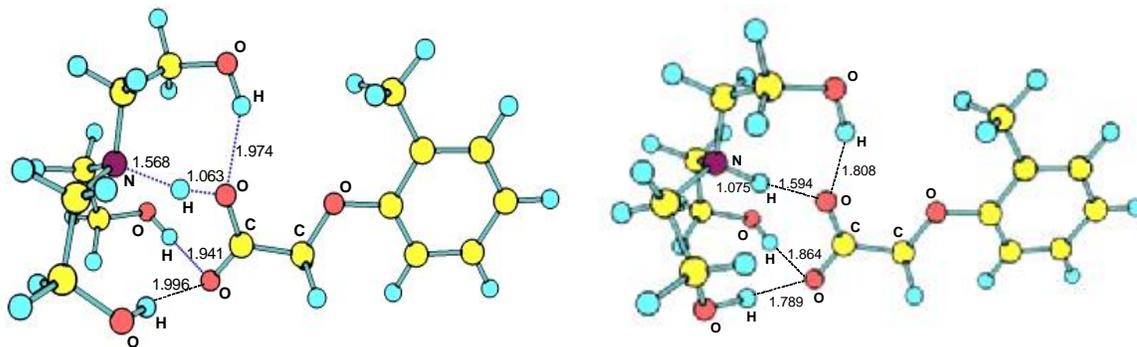
спектроскопии свидетельствует, что **164-171** имеют структуру (рис. 8), где атомы O группы COO^- образуют неравноценные Н-связи: один – с двумя OH группами катиона, а другой – с одной.

Рис. 8. Строение протатранов **164-171**

Структура и свойства ПА и их аналогов зависят не только от природы аниона и катиона, но и от характера их внутри- и межмолекулярных водородных связей $\text{N}-\text{H}^+\text{O}$ и $\text{O}-\text{H}^+\text{O}$, которые являются одним из наиболее важных взаимодействий в химических и биохимических процессах. Совместно с Н.Н. Чипаниной, Т.Н. Аксаментовой, А.И. Албановым методами DFT, NBO и ^{15}N ЯМР-спектроскопии исследован ряд ПА и их аналогов $[\text{R}_1\text{R}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_n\text{H}]^+ \cdot \text{X}^-$; ($n = 1\text{-}3$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{CH}_3\text{COO}, 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{COO}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{COO}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COO}$). Согласно расчетам, 2-гидроксиэтиламины с кислотами могут образовывать два типа соединений: а) водородосвязанные (ВС, связь $\text{N}^+\text{H} \sim 1.50$ Å) и б) с переносом протона (ПП, связь $\text{N}^+\text{H} \sim 1.00$ Å).

Все 2-гидроксиэтиламины с HCl образуют только ПП-комплексы. Триэтанолламин с карбоновыми кислотами образует как ВС, так и ПП-тип (например, рис. 9), тогда как бис- и моноэтанолламины – только ВС-тип.

Согласно данным ЯМР ^{15}N все изученные 2-гидроксиэтиламины с кислотами в растворах образуют ПП-комплексы.



а) $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3 \cdot \text{HOOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$ (BC-комплекс, N-H = 1.568 Å)
 б) $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot ^-\text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$ (ПП-комплекс, N⁺-H = 1.075 Å)

Рис. 9. Типы соединения ТЭА с 2-метилфеноксиуксусной кислотой (расчетные данные)

Одной из особенностей солей (ионных жидкостей), к которым относятся протатраны и гидрометаллатраны, является их ионная проводимость. Совместно с Г.Ф. Прозоровой исследована электрическая проводимость ряда синтезированных ПА и ГМА. Показано, что их 0.1N водные или спиртовые растворы обладают электропроводностью ($\sigma = 0.03\text{-}0.30$ мСм/см; сравнимо с растворами KCl).

2.6. Ароксипротатраны. Природные биологически активные соединения – нейромедиаторы и гормоны (серотонин, адреналин, окситоцин, тестостерон и др.) являются фенолами, т.е. соединениями, содержащими у ароматического ядра OH-группу, которая придает им кислотные свойства. Взаимодействие триэтаноламина (ТЭА) с фенолами изучено недостаточно. Неизвестные ранее, потенциально биологически активные "ароксипротатраны" синтезированы (выход 91-95%) по схеме:



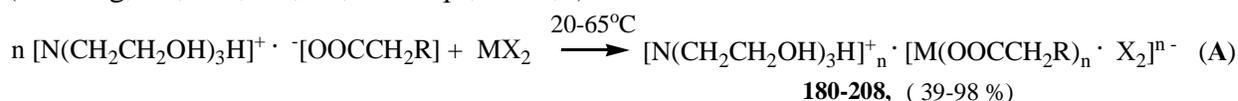
$n = 0$ (**172**), 1 (**173**), 2 (**174**), 3 (**175**)

В отличие от исходных фенолов соединения **172-175** хорошо растворимы в воде. Сильные кислоты – нитрофенолы, образуют с ТЭА комплексы с переносом протона (**173-175**) и содержат ониевый атом азота (N⁺-H), на что указывает смещение сигналов ЯМР ¹⁵N (NCH₂) в слабое поле относительно ТЭА ($\Delta\delta_N = 16\text{-}17$ м.д.) и наличие в ИК-спектрах полосы $2800\text{-}3075$ см⁻¹ (N⁺-H). Слабая кислота – фенол с ТЭА, по-видимому, образует водородосвязанный комплекс $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3 \cdot \text{HOC}_6\text{H}_5$ (**172**). Об этом свидетельствует незначительный слабопольный сдвиг сигнала ЯМР ¹⁵N ($\Delta\delta_N \sim 4$ м.д.) и отсутствие в ИК-спектре полосы (N⁺-H). Ранее нами показано, что в протатранх замена триэтаноламмониевого катиона на ди- или моноэтаноламмониевый может повышать их физиологическую (канцеростатическую) активность. В связи с этим, реакцией триэтиламина (NEt₃ - модель), N-метилди- (МДЭА) и N,N-диметил- (ДМЭА) -этанолamines с нитрофенолами синтезированы аналоги ароксипротатранов: $[(\text{Et}_3\text{NH})^+ \cdot ^-\text{OC}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$ (**176**), $[(\text{Me})\text{N}(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{H}]^+ \cdot ^-\text{OC}_6\text{H}_4(\text{NO}_2)$ (**177**), $[(\text{Me})\text{N}(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{H}]^+ \cdot ^-\text{O-C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$ (**178**), $[(\text{Me})_2\text{N}(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)\text{H}]^+ \cdot ^-\text{OC}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$ (**179**), перспективные для изучения их биологического действия.

Ионная проводимость 0.1N водных растворов ароксипротатранов и их аналогов изменяется в ряду (σ , мСм/см): 1.70 (**172**) < 3.25 (**173**) < 3.36 (**174**) < 3.96 (**175**) < 4.26 (**177**). Она повышается с ростом кислотности исходных фенолов $\text{HO-C}_6\text{H}_{5-n}(\text{NO}_2)_n$, которая увеличивается в ряду (pK_a): 9.98 ($n = 0$) < 7.23 ($n = 1$) < 4.01 ($n = 2$) < 0.42 ($n = 3$) и основности исходных аминов, которая увеличивается в ряду ($\text{pK}_{a \text{ вH}^+}$): 7.72 (ТЭА) < 8.56 (МДЭА) < 9.22 (ДМЭА) < 10.87 (NEt_3).

2.7. Металлпротатраны.

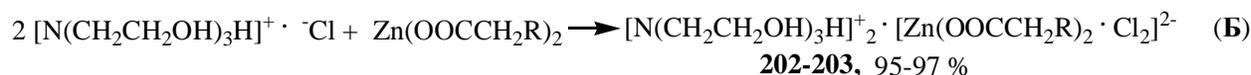
2.7.1. Синтез металлпротатранов. С целью получения нового типа биологически активных солей (ионных жидкостей) впервые исследована реакция ПА с галогенидами, ацетатами и арилхалькогенилацетатами эссенциальных металлов MX_2 ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Ca}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Zn}$ и др.; $n = 1, 2$):



Синтезированные по схеме (А) соединения, названные нами "металлпротатраны" (МПА) – достаточно устойчивые водорастворимые соединения **180-208** :

№	R	M	X	n	№	R	M	X	n
180	OC_6H_5	Zn	Cl	1	195	$\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	Zn	CH_3COO	1
181	$\text{OC}_6\text{H}_3\text{-CH}_3\text{-Cl-4}$	Zn	Cl	1	196	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	Zn	Cl	1
182	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Mn	Cl	2	197	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	Zn	CH_3COO	1
183	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Ni	Cl	1	198	S-Ind	Zn	Cl	1
184	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Co	Br	1	199	S-Ind	Zn	CH_3COO	1
185	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Ni	Cl	2	200	S-Ind- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Zn	Cl	1
186	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2-Cl-4}$	Ni	Cl	1	201	S-Ind- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Zn	CH_3COO	1
187	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Ca	Br	2	202	H	Zn	Cl	2
188	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Mg	Cl	2	203	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Zn	Cl	2
189	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Cd	Br	2	204	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	Zn	Cl	2
190	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Cu	Cl	2	205	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	Zn	CH_3COO	1
191	H	Zn	Cl	1	206	$\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	Ni	Cl	2
192	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Zn	Cl	1	207	$\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	Zn	Cl	2
193	$\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$	Zn	CH_3COO	1	208	$\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	Ca	Cl	2
194	$\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	Zn	Cl	1					

МПА **202**, **203** получены также встречным синтезом (65°C , 5 ч), исходя из доступного протатранхлорида и диацетата- или ди(2-метилфенокси)ацетата цинка по схеме (Б):



R = H (**202**), 2- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{O}$ (**203**)

В связи с этим, можно предположить, что в реакции (А) ацилат-анион исходного ПА сначала обменивается на анион хлора с образованием ацилатов цинка и протатранхлорида, дальнейший контакт которых приводит к МПА **202**, **203** по схеме (Б).

2.7.2. Строение металлпротатранов. Для изучения строения металлпротатранов выбраны **206-208**. По данным элементного анализа – это аддукты двух молекул ПА $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot [\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}]^-$ (**168**) с молекулой MCl_2 : $2[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot [\text{M}(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4})_2 \cdot \text{Cl}_2]^{2-}$; M = Zn (**206**), M = Ni (**207**), M = Ca (**208**). Синтезированы модельные соединения **209-213**. Исследованы их ИК (табл. 3), ЯМР спектры и выполнены квантовохимические расчеты возможных структур.

Таблица 3. Частоты валентных колебаний (ν , cm^{-1}) COO и OH-групп и значения $\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O}) - \nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{O})$ в ИК спектрах **168**, **206-213**; $\text{H}^+\text{TЭА} = [\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+$.

№	Соединение	$\nu(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$	$\nu(\text{OH})$
168	$\text{H}^+\text{TЭА} \cdot \text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$	1588 _{as} 1362 _s	226	3150
206	$2\text{H}^+\text{TЭА} \cdot [\text{Zn}(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4})_2 \cdot \text{Cl}_2]^{2-}$	1553 _{as} 1439 _s	114	3305
207	$2\text{H}^+\text{TЭА} \cdot [\text{Ni}(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4})_2 \cdot \text{Cl}_2]^{2-}$	1553 _{as} 1431 _s	122	3312
208	$2\text{H}^+\text{TЭА} \cdot [\text{Ca}(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4})_2 \cdot \text{Cl}_2]^{2-}$	1542 _{as} 1422 _s	120	3328
209	$\text{Zn}(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1540 _{as} 1416 _s	124	3240
210	$\text{H}^+\text{TЭА} \cdot \text{OOCCH}_3$	1574 _{as} 1400 _s	174	3133
211	$2\text{H}^+\text{TЭА} \cdot [\text{Zn}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot \text{Cl}_2]^{2-}$	1501 _{as} 1370 _s	131	3300
212	$\text{Zn}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1545 _{as} 1436 _s	109	3068
213	$[(2\text{TЭА})\text{Zn}]^{2+} \cdot 2\text{OOCCH}_3$	1567 _{as} 1415 _s	152	3277

Так, в ИК спектре МПА $2[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot [\text{Zn}(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4})_2 \cdot \text{Cl}_2]^{2-}$ (**206**) наблюдаются полосы поглощения колебаний 397, 548, 549 $\nu(\text{C}-\text{H})$, 2500-2700 $\nu(\text{H}^+\text{N})$, 3305 $\nu(\text{OH})$, характерные для протонированного ТЭА – $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+$, а также полосы 389 $\nu_{\text{as}}(\text{Zn}-\text{OC})$, 288 $\nu_{\text{s}}(\text{Zn}-\text{OC})$ и полосы 246, 227 $\nu(\text{Zn}-\text{OH})$ cm^{-1} . Разность между значениями частот колебаний группы COO ($\Delta\nu = \nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}}$) в металлпротатране **206** ($\Delta\nu = 114$ cm^{-1}) близка к таковой у модельных ацетатов $\text{Zn}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**212**) ($\Delta\nu = 109$ cm^{-1}) и $\text{Zn}(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**209**) ($\Delta\nu = 124$ cm^{-1}), заметно меньше, чем в модельном гидрометаллатране **213** ($\Delta\nu = 152$ cm^{-1}) и вдвое меньше, чем в исходном протатране $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot \text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$ (**168**) ($\Delta\nu = 226$ cm^{-1}) (табл. 3).

Таким образом, можно предполагать, что в металлпротатране **206** атом Zn образует бидентатные связи Zn-OC с двумя карбоксилат-анионами OOCR (подобно **209** и **212**) и связи Zn-O с OH-группами протонированного ТЭА ($\text{H}^+\text{TЭА}$) (рис. 10).

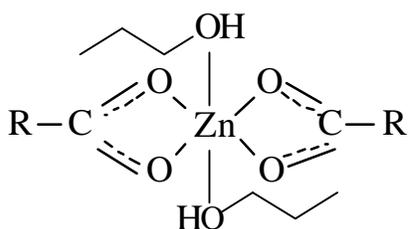


Рис. 10. Бидентатные связи Zn-OC и связи Zn-O в **206**

По данным ЯМР ^{15}N спектроскопии, протонирование атома N в исходном протатране **168** ($\delta_{\text{N}} = -339.9$ м.д.), по сравнению с ТЭА ($\delta_{\text{N}} = -355.0$ м.д.), приводит к смещению сигнала в слабое поле ($\Delta\delta_{\text{N}} \sim 15$ м.д.). Однако, для металлпротатрана **206** ($\delta_{\text{N}} = -348.2$ м.д.), по сравнению с ТЭА, смещение сигнала вдвое меньше ($\Delta\delta_{\text{N}} \sim 7$ м.д.). По-видимому, атом N в **206** становится менее заряженным, чем в **168**. Согласно подобию ИК и ЯМР спектров, соединения **206-208**, вероятно, имеют одинаковую структуру.

Металлпротатраны **206-208** не удалось выделить в виде монокристаллов для изучения их строения методом РСА. В связи с этим, совместно с Н. Н. Чипаниной и Т. Н. Аксаментовой выполнен квантовохимический расчет геометрических параметров модельных соединений, в частности, фрагмента молекулы $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot [\text{Zn}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot \text{Cl}_2]^{2-}$ (**211**) (рис. 11).

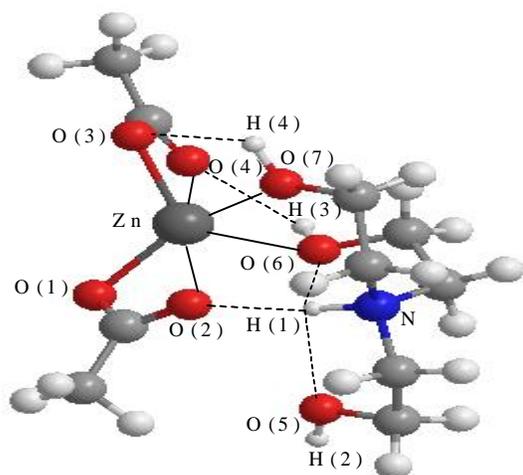


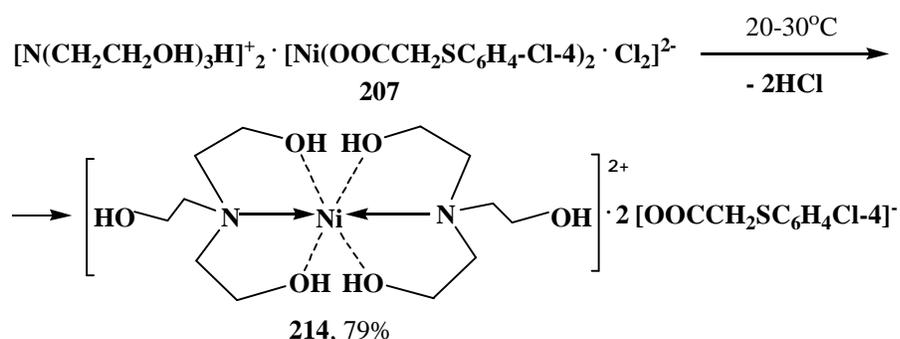
Рис. 11. Фрагмент модельного соединения **211**

Расстояния в Å: Zn-O(1) 2.038; Zn-O(2) 2.1; Zn-O(3) 2.047; Zn-O(4) 2.105; Zn-O(6) 2.294; Zn-O(7) 2.300; N-H(1) 1.022; H(1)-O(2) 1.828; H(1)-O(5) 2.387; H(3)-O(4) 2.191; H(4)-O(3) 2.278.

Протон Н(1) группы Н⁺N образует трифуркационную водородную связь с кислородом одной карбоксильной группы (Н1...О2) и двумя атомами кислорода ТЭА

(Н1...О5 и Н1...О6). Два атома О6 и О7 образуют связи с атомом цинка (Zn...О6 и Zn...О7), а два атома Н3 и Н4 - водородные связи с двумя атомами О другой карбоксильной группы (Н3...О4 и Н4...О3). Анионы ⁻Cl находятся, по-видимому, во внешней сфере комплекса.

При длительном хранении (3 мес.) водного раствора металлпротатрана **207** (M = Ni) образуются кристаллы квазигидрометаллатрана **214** по схеме:



Состав и строение **214** подтверждено методами ИК, ЯМР-спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа. Согласно данным РСА в МПА **214** катион Ni²⁺ связан четырьмя атомами кислорода и двумя атомами азота двух молекул непротонированного ТЭА. Одна из ОН групп каждой молекулы ТЭА не участвует в координации и направлена в сторону от координационного центра (рис. 12). Катион и анион в **214** взаимодействуют посредством водородных связей.

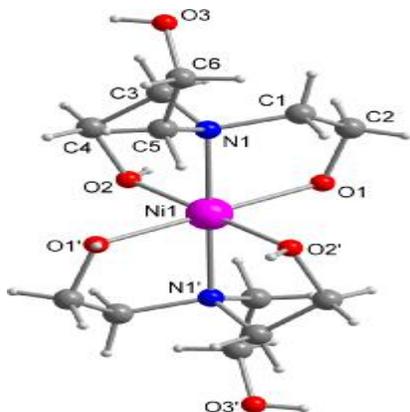
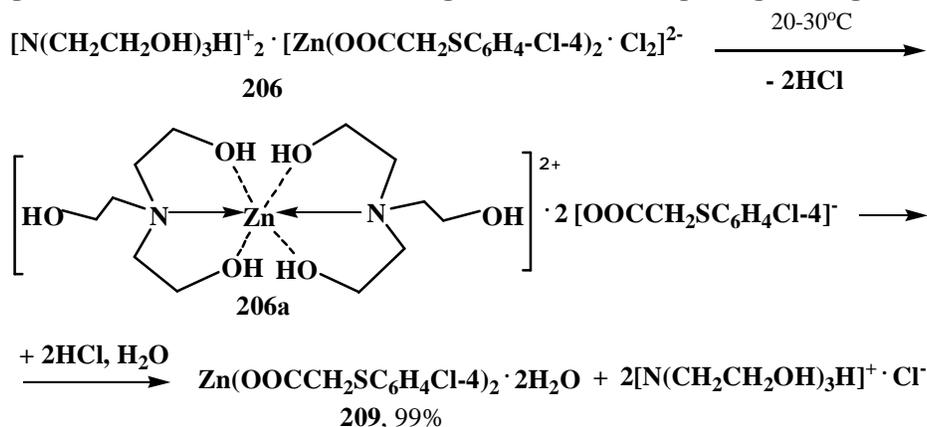


Рис. 12. Молекулярная структура катиона **214**

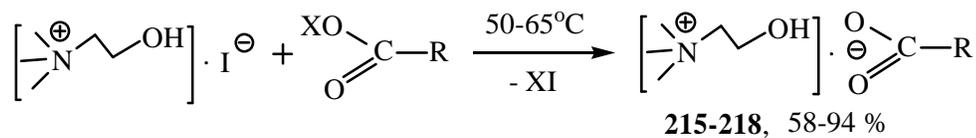
Таким образом, впервые обнаружена трансформация металлпротатрана **207** в гидрометаллатран **214**. Эта реакция, проходящая в биомиметических условиях (20-30° С, Н₂О), может служить моделью важных процессов замещения протонов катионами металлов М⁺ в азотсодержащих лигандах живых организмов.

Цинксодержащий МПА **206** в тех же условиях претерпевает более глубокое превращение с образованием в качестве конечного продукта дигидрата бис(4-хлор-фенилсульфанилацетат)цинка **209** (подтверждено РСА) и протатранхлорида по схеме:

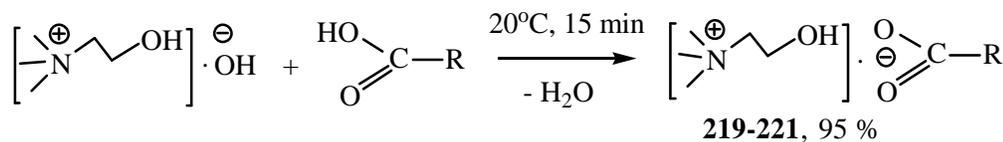


Металлпротатран **208** ($M = \text{Ca}$) трансформируется подобно **206**, однако по данным элементного анализа и РСА, продукт имеет иной состав и строение: $\text{Ca}_2(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{Cl-4})_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Различная стабильность МПА **206-208**, вероятно, связана с природой металла M в этих соединениях.

2.8. Новые 2-гидроксиэтиламмониевые ионные жидкости на основе холина и ацетилхолина. Холин $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}] \cdot \text{OH}^-$ необходим для осуществления таких фундаментальных процессов в организме, как образование ацетилхолина, создание клеточных мембран, метаболизм жиров в печени, развитие головного мозга. Лекарственные препараты: холин хлорид (витамин В₄), холин фосфотидил (нейропротектор) имеют строение типичных алкилированных ионных жидкостей (ИЖ): $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}] \cdot \text{X}^-$. На основе иодид холина или холина и арилхалькогенилуксусных кислот синтезированы новые производные холина **215-221** – потенциально биологически активные апротонные (2-гидроксиэтил)аммониевые ИЖ:

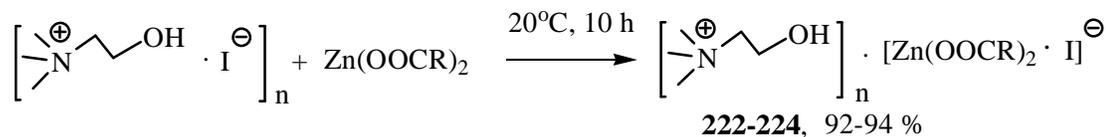


$\text{R} = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$, $\text{X} = \text{H}$ (**215**); $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$, $\text{X} = \text{Na}$ (**216**);
 $2\text{-OH-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$, $\text{X} = \text{K}$ (**217**); $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$, $\text{X} = \text{SiMe}_3$ (**218**)



$\text{R} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{S}$ (**219**); $\text{R} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{SO}_2$ (**220**); $\text{R} = \text{Ind-S}$ (**221**).

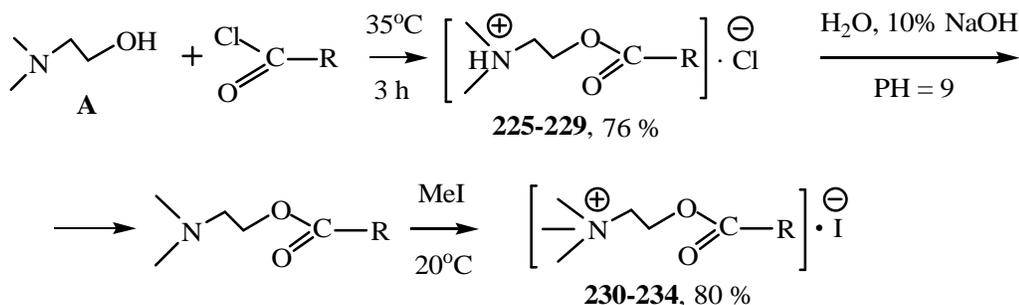
Микробиоэлемент Zn имеет важнейшее значение для живых организмов. Реакцией холин иодида с ацетатом- и 2-метилфеноксиацетатом цинка синтезированы ранее неизвестные Zn -содержащих ИЖ (**222-224**) по схеме:



$n = 1, R = \text{CH}_3$ (**222**); $n = 2, R = \text{CH}_3$ (**223**); $n = 1, R = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$ (**224**)

Соединения **215-224** – вязкие жидкости или легкоплавкие порошки, растворимые в воде и спиртах. Их строение подтверждено методами ИК и ЯМР-спектроскопии.

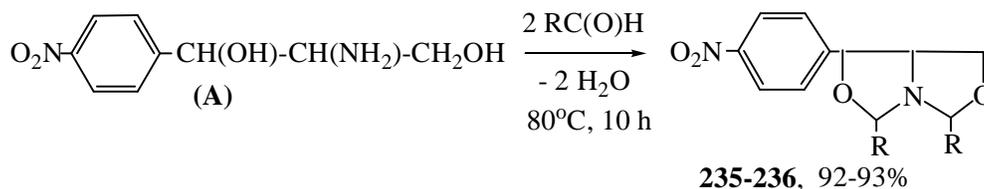
В организме человека важную функцию выполняет ацетилхолин – эндогенный нейромедиатор, усиливающий нервно-мышечную передачу от головного мозга к другим органам. Ацетилхолинхлорид, имеющий структуру ионной жидкости, является родоначальником целой группы лекарственных препаратов – холиномиметиков и холинолитиков. На основе промышленно доступного N,N-диметил-(2-гидроксиэтил)-амин (**A**) и специально синтезированных хлорангидридов биологически активных арилхалькогенилуксусных кислот получены новые аналоги ацетилхолина – биологически активные протонные (**225-229**) и апротонные (**230-234**) соли и ИЖ:



$R = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$ (**225, 230**); $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2$ (**226, 231**); $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2$ (**227, 232**); Ind-SCH_2 (**228, 233**); $1\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-Ind-SCH}_2$ (**229, 234**).

Соединения **225-234** – растворимые в спирте и воде жидкости или низкоплавкие порошки. Присутствие в молекулах ацетилхолиноподобных соединений **225-234** фармакофорных арилхалькогенилметилкарбоксийных групп расширяет возможный спектр их фармакологической активности.

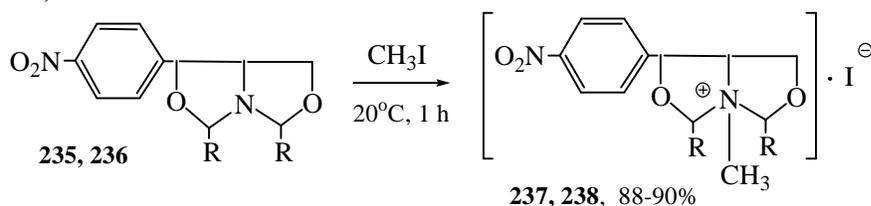
2.9. Соли и ионные жидкости на основе 1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола. В производстве левомецетина используется оптически активный левовращающий изомер D-(-)-трео-1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиол ("D-треоамин"). Его правовращающий L-(+) изомер "L-треоамин" является крупнотоннажным отходом. Реакцией "L-треоamina" (**A**) с параформом или ацетальдегидом синтезированы 4-(4-нитрофенил)-L-трео- и 2,8-диметил-4-(4-нитрофенил)-L-трео-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октаны (**235-236**) по схеме:



$R = \text{H}$ (**235**); $R = \text{CH}_3$ (**236**)

Соединения **235**, **236**, обладают высокой противовоспалительной активностью, растворяются в органических растворителях, но трудно растворяются в воде.

С целью получения водорастворимых продуктов реакцией **235**, **236** с CH_3I получены йодметилаты **237**, **238**:

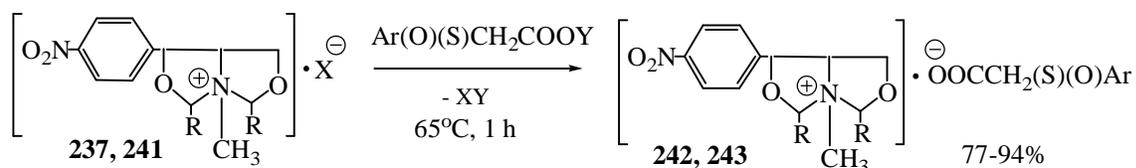


R = H (**237**); R = CH_3 (**238**)

Соединения **237**, **238** – хорошо растворимы в воде и нетоксичны.

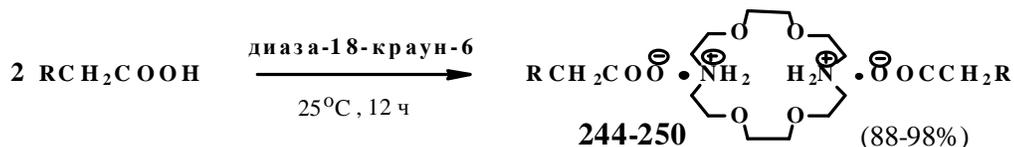
По той же схеме из D-треомина и смеси D- и L-треоминов синтезированы изомерные соединения **239**, **240**. Йод-анион в **237** легко обменивается на гидроксид-анион (OH) при действии раствора NaOH с образованием **241**.

Реакциями арилхалькогенилуксусных кислот или их солей с **237** или **241** синтезированы новые водорастворимые соли и ИЖ с потенциально высокой биологической активностью **242**, **243**:



R = H, Ar = 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, X = I, Y = K (**242**); R = H, Ar = 2- CH_3 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$, X = OH, Y = H (**243**).

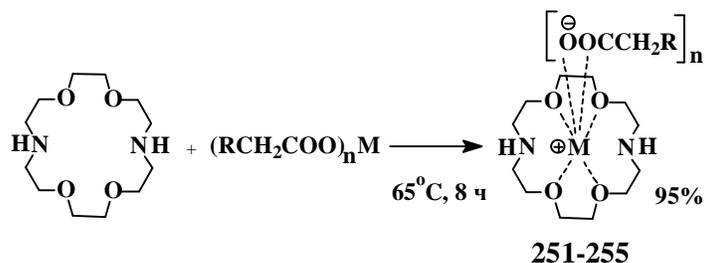
2.10. Протонные и металлированные ионные жидкости на основе эфира диаза-18-краун-6. Комплексы краун-эфиров (КЭ) с кислотами и солями привлекают внимание своеобразным строением и возможностью практического применения. Так, в результате комплексообразования с КЭ повышается физиологическая активность ряда химических веществ. Реакцией арилхалькогенилуксусных кислот с эфиром диаза-18-краун-6 (ДАК) синтезированы ранее неизвестные ионные соединения **244-250**, содержащие, подобно протатранам, протонированные циклические катионы с фрагментами $\text{H}^+\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ и анионы биологически активных кислот:



R = 2- CH_3 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ (**244**), 4-Cl-2- CH_3 - $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$ (**245**), 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$ (**246**), 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ (**247**), Ind-S (**248**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -Ind-S (**249**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -Ind- SO_2 (**250**)

Состав и строение **244-250** подтверждены данными элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии. Структура **245** установлена методом РСА.

Металлические (Na, K и Zn) соли арилхалькогенилуксусных кислот также образуют с ДАК ионные соединения **251-255**:

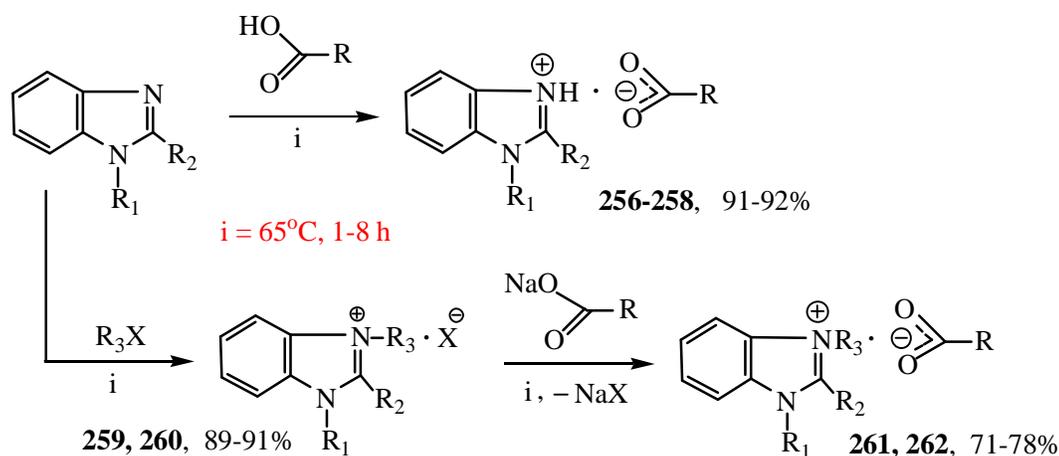


$n = 1$, $R = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4\text{O}$, $M = \text{K}$ (**251**); $R = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, $M = \text{Na}$ (**252**); $R = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, $M = \text{K}$ (**253**); $n = 2$, $R = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{O}$, $M = \text{Zn}$ (**254**); $n = 1$, $R = \text{Ind-S}$, $M = \text{Na}$ (**255**).

Синтезированные **244-255** – водорастворимые неокрашенные вещества. При этом **244-250** имеют четкие температуры плавления, а **251-255** плавятся в интервале 5-10°C. Это может указывать на их жидкокристаллическую структуру.

2.11. Бензимидазолиевые соли и ионные жидкости. Бензимидазолы входят в состав натуральных продуктов, таких как витамин B₁₂, алкалоиды и др. Они используются в синтезе лекарственных препаратов (антибактериальные, антиастматические, антидиабетические, антигерпес-, анти-ВИЧ и противораковые агенты). Известные лекарственные препараты дибазол, бендазол, бемитил, (3-никотиониламинометил)бензимидазолий хлорид имеют структуру солей или ИЖ. Они содержат биологически активные бензимидазолиевые катионы и неактивные неорганические анионы Cl⁻ или Br⁻.

С целью получения фармакологически активных соединений реакцией арилхалькогенилуксусных кислот с биологически активными бензимидазолами, имеющими 2-гидроксиэтильные -CH₂CH₂OH и др. заместители, синтезированы ранее неизвестные протонные (**256-258**) и алкилированные (**261, 262**) ИЖ, содержащие как биологически активный катион, так и биологически активный анион:

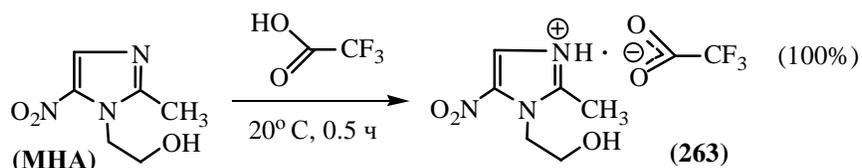


$R = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**256**); $R = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{Me-2}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CF}_3$ (**257**);
 $R = \text{CH}_2\text{S-Ind}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{SMe}$ (**258**); $R_1 = R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $X = \text{Cl}$ (**259**); $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Me}$, $X = \text{I}$ (**260**);
 $R = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, $R_1 = R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $X = \text{Cl}$ (**261**); $R = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_3\text{Cl-4-Me-2}$, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$; $X = \text{I}$ (**262**)

Полученные соединения – жидкости или порошки, хорошо растворимые в воде, спиртах, ацетоне. Их строение подтверждены методами ИК, ЯМР-спектроскопии.

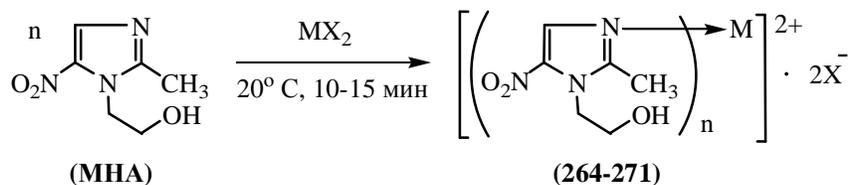
2.12. Металлокомплексы 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола (Метронидазола). 1-(2-Гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол (Трихопол, Метронидазол, МНА) обладает антибактериальной, противотрихомонадной, противопротозойной активностью и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Недостатками МНА являются: малая растворимость в воде, непостоянная эффективность, ряд токсических реакций.

С целью получения 2-х компонентных, водорастворимых, биологически активных производных МНА исследовано его взаимодействие с $\text{AgYCH}_2\text{COOH}$. В отличие от бензимидазолов, МНА не реагирует со слабыми арилхалькогенилуксусными кислотами ($\text{pK}_a \sim 3.0$) и протонируется по атому N^3 только сильными карбоновыми кислотами, например, CF_3COOH ($\text{pK}_a = 0.23$), образуя водорастворимую соль **263**:



По-видимому, это связано с понижением основности атома азота N^3 из-за наличия в гетероцикле такого сильного электроноакцепторного заместителя, как группа NO_2 .

С целью получения новых 3-х компонентных, фармакологически активных металлокомплексных соединений исследовано взаимодействие МНА с ацетатами и арилхалькогенилацетатами эссенциальных металлов MX_2 . При различных соотношениях реагентов МНА / MX_2 выделены (выход 96-97%) металлокомплексы **264-271**:



$n = 1, \text{M} = \text{Cd}, \text{X} = \text{OOCCH}_3$ (**264**); $n = 2, \text{M} = \text{Zn}, \text{X} = \text{OOCCH}_3$ (**265**); $n = 1, \text{M} = \text{Ni}, \text{X} = \text{OOCCH}_3$ (**266**); $n = 1, \text{M} = \text{Zn}, \text{X} = \text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$ (**267**); $n = 1, \text{M} = \text{Zn}, \text{X} = \text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$ (**268**); $n = 2, \text{M} = \text{Ca}, \text{X} = \text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$ (**269**); $n = 2, \text{M} = \text{Mn}, \text{X} = \text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-OH-2}$ (**270**); $n = 4, \text{M} = \text{Zn}, \text{X} = \text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$ (**271**).

Соединения **264-271** – порошки, хорошо растворимые в воде. Группы лиганда NO_2 и $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ участия в комплексообразовании не принимают, так как полосы $1368 \nu_s(\text{NO}_2)$, $1535 \nu_{as}(\text{NO}_2)$ и $\nu 3220 (\text{OH}) \text{ см}^{-1}$ сохраняются. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C смещения сигналов гетероцикла по сравнению с исходным МНА не наблюдается. В спектрах ЯМР ^{15}N сигналы атома азота N^1 (~ 217.1 м.д.) также не меняются, а сигналы атома N^3 смещены в сильное поле ($\Delta\delta^{15}\text{N}^3 = 8 - 21$ м.д.), что указывает на донорно-акцепторное взаимодействие $\text{N}^3 \rightarrow \text{M}$. Величина $\Delta\delta^{15}\text{N}^3$ отражает степень взаимодействия $\text{N}^3 \rightarrow \text{M}$, которое зависит как от природы металла, так и от количества лигандов в комплексе. Так, для **264** ($\text{M} = \text{Cd}, n=1$) значение $\Delta\delta^{15}\text{N} = 13$ м.д., для **265** ($\text{M} = \text{Zn}, n = 2$) $\Delta\delta^{15}\text{N} = 17.5$ м.д., а для **267** ($\text{M} = \text{Zn}, n = 1$) наблюдается максимальное значение $\Delta\delta^{15}\text{N} = 21$ м.д. В то же время, для **271** ($\text{M} = \text{Zn}, n = 4$) $\Delta\delta^{15}\text{N} = 8$ м.д. Убедительным проявлением комплексообразования в случае **264** является сильнополюсный сдвиг резонанса в спектре ЯМР ^{111}Cd ($\text{CD}_3\text{OD}, -90^\circ \text{C}$) $\Delta\delta^{111}\text{Cd} = 42$ м.д.

3. Биологическая активность и перспективы использования синтезированных соединений в медицине, микробиологии и биотехнологии

3.1. Перспективные средства для медицины. В процессе изучения фармакологических свойств выявлены соединения, перспективные для создания передовых лекарственных средств, обладающие антиагрегационной, антитромботической, антиоксидантной, мембранстабилизирующей, антисклеротической, адаптогенной, противовоспалительной, анальгетической, кардиотропной, гипохолестеринемической, гемо- и иммуностропной, противоопухолевой, антиметастатической активностью, а также защищающие организм при электромагнитном облучении СВЧ-диапазона, кардиогенном шоке, токсическом стрессе и физических нагрузках.

3.1.1. Антиокислительное и мембранстабилизирующее действие силатранов и квазисилатранов. Исследовано (Ю.Б. Писарский) *антиокислительное* (АОД) и *мембранстабилизирующее* (МСД) 15-и впервые синтезированных силатранов и квазисилатранов. Максимальным АОД обладают 3-силатранил-4,5,6-тетрагидрофталевоый ангидрид (**82**) и (3-инденил)силатран (**15a**), содержащие силатранильные группировки и объемные циклические радикалы у атома кремния, повышающие липофильность этих соединений.

3.1.2. Иммуностропная и противоопухолевая активность металллатранов и гидрометаллатранов. Совместно с Институтом клинической иммунологии СО РАМН (НИИ КИ) (О.П. Колесникова, О.Т. Кудаева) впервые исследованы токсические, иммуноактивные и противоопухолевые свойства 17-и синтезированных гидрометаллатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3]M^{2+} \cdot 2^- X$ (**100-104**, **107-109**, **112-116**, **122**, **133-134**) и металллатранов $N(CH_2CH_2OH)_3M$, где $M = V$ (**276**), $O=V$ (**277**), $(HO)OMo$ (**278**). Вещества малотоксичны ($LD_{50} = 675-4000$). Выявлены соединения как с *иммуностимулирующими*, так и с *иммунодепрессивными* свойствами. Так, гидрометаллатраны **105**, **107**, **114**, **122**, **130** ($M = Co, Cu$) и 1-оксованадатран (**277**) обладают иммунодепрессивным действием. Иммуностимулирующие свойства проявили гидрометаллатраны **132** ($M = Zn$), **100**, **117**, **121** ($M = Mg, Fe$), а также боратран (**276**). Гидрометаллоатраны **103**, **112**, **120**, **128**, **133**, **134** ($M = Mn, Co, Rh$) проявляют избирательные иммуноактивные свойства. Нетоксичный ($LD_{50} = 3000$ мг/кг) 1-оксованадатран (**277**) проявляет противоопухолевый эффект, подавляя рост клеток меланомы В16 (на 39-80%). Для сравнения, известный цитостатик цисплатин подавляет рост клеток меланомы В16 на 60-93%, однако, в отличие от **268**, он высокотоксичен ($LD_{50} = 30$ мг/кг) и обладает побочным действием.

3.1.2.1. Ферментативная активность гидрометаллатрана "Крезоксицинкатран". Фермент триптофанил-тРНК-синтетаза (ТРСаза) обладает антиангиогенным и антиатерогенным (антисклеротическим) действием. Исследовано влияние на активность ТРСазы впервые синтезированного гидрометаллатрана – $[N(CH_2CH_2OH)_3]Zn^{2+} \cdot 2^-(OOCCH_2C_6H_4-CH_3-2)$ (**135**) (Крезоксицинкатран, КЦА), сочетающего в одной молекуле три активных компонента – атрановую структуру, 2-метилфеноксиацетат-анион (анион лекарственного препарата Крезацин, **165**) и катион цинка. Установлено (М.М. Расулов, М.К. Нурбеков), что в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии у кроликов КЦА в дозе 5 мг/кг повышает активность ТРСазы на 50%. Для сравнения, Крезацин повышает активность ТРСазы лишь на 20% и в дозе в 5 раз

большой (25 мг/кг), чем КЦА. Результаты исследования указывают на перспективность углубленного изучения Крезоксицинкатрана для создания нового лекарственного препарата *антиангиогенного* и *антисклеротического* действия.

3.1.3. Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе ароксисукусных кислот.

3.1.3.1. Иммуноактивные, противоопухолевые и антиметастатические свойства. Впервые изучены (О.П. Колесникова, О.Т. Кудаева) иммуноактивные, противоопухолевые и антиметастатические свойства **аналогов** лекарственного препарата $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ (**165**) (Трекрезан, Крезацин), таких, как :

$[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_3-CH_3-2-Cl-4$ (**166**) (Хлоркрезацин),

$[(CH_3)_2N(CH_2CH_2OH)H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ (**145**),

$[(CH_3)_2N(CH_2CH_2OH)H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_3-CH_3-2-Cl-4$ (**147**),

$[CH_3N(CH_2CH_2OH)_2H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_3-CH_3-2-Cl-4$ (**151**)

$[CH_3N(CH_2CH_2OH)_2H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ (**155**),

$[HN(CH_2CH_2OH)_2H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ (**156**).

Соединения **145**, **147**, **151**, **155**, **156**, **166** нетоксичны (LD_{50} 2000-3500 мг/кг), проявляют избирательное *иммуномодулирующее* действие. По свойствам стимулировать эритро- и лейкопоз они могут быть отнесены к иммуностимуляторам (**145**, **156**), а по свойствам подавлять пролиферацию клеток (в том числе и опухолевых) – к иммунодепрессантам (**151**, **155**, **166**). В отличие от Трекрезана (**165**), соединения **155** и **166** эффективно (до 94%) подавляют пролиферацию опухолевых клеток мастоцитомы Р815, меланомы В16, лимфомы L1210 и гепатомы Г27. Соединения **155** и **166** влияют и на *метастазирование опухолей* (торможение процесса при гепатоме на 26-58%, при меланоме – на 81-93%). По активности **155** и **166** превышают известный противораковый препарат 5-фторурацил.

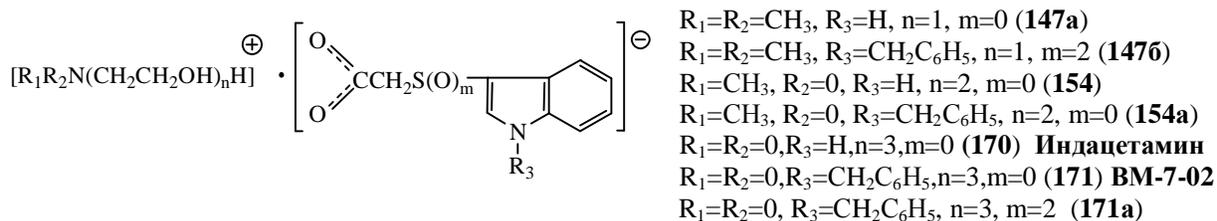
3.1.3.2. Антитромботические и антиоксидантные свойства. В концентрациях 10^{-3} - 10^{-12} масс.% соединения **145**, **155**, **156**, **165**, **166** проявляют *антиагрегационные* свойства, повышая подвижность тромбоцитов на 16-55%. При этом эффективность Хлоркрезацина (**166**), по сравнению с лекарственным препаратом Трекрезаном (**165**), выше в 2.6 раза. Хлоркрезацин также проявляет высокую *антиоксидантную* активность, ингибируя на 45-80% перекисное окисление липидов мембран тромбоцитов.

3.1.3.3. Защитные свойства Хлоркрезацина от воздействия электромагнитного излучения СВЧ-диапазона. Электромагнитное излучение (ЭМИ) вызывает дисфункции различных систем организма. Использование излучающей аппаратуры в промышленности, медицине и повседневной жизни (сотовые телефоны, СВЧ-печи и т.п.) создает "электрический смог". Совместно с Военно-медицинской Академией им. С.М. Кирова (Д.А. Старченко), впервые установлено, что премедикация Хлоркрезацина (**166**) *устраняет депрессивное влияние ЭМИ*: увеличивает продолжительность жизни "под лучом", предупреждает нарушения высшей нервной деятельности, замедляет процесс свободнорадикального окисления в тканях головного мозга и крови. Механизм защитного действия **166**, по-видимому, объясняется его антиоксидантной активностью и возможностью преодолевать гематоэнцефалический барьер.

3.1.4. Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе арил(сульфанил)(сульфонил)уксусных кислот. Проведен скрининг биологической активности S-содержащих протатранов $[RR_1N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot ^-OOCCH_2S(O)_mAr$. Они проявляют фармакологическую активность, которая часто превосходит активность родственных им O-содержащих протатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OAr$.

3.1.4.1. Антиоксидантные, гипохолестеринемические, защитные свойства Сульфацетамин. Протатран $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2SO_2C_6H_4-Cl-4$ (Сульф-ацетамин, СФА, **169**) проявляет *антитромботическую* активность, снижая агрегацию тромбоцитов на 65-70%. При остром тромбозе **169** проявляет *защитную* активность, повышая выживаемость животных на 65%. По антиоксидантному эффекту СФА превосходит известный препарат ионол. СФА обладает *гипохолестеринемической* эффективностью: в дозе 25-50 мг/кг снижает уровень холестерина в крови на 53-63%. В то же время известный гипохолестеринеметик "Клофибрат" в дозе 50 мг/кг понижает уровень холестерина лишь на 30%. СФА проявляет *защитную* активность при высотной гипоксии (барокамера Ку-7, имитация подъема животных на высоту 12 км) и физической нагрузке. Его введение животным увеличивает "высоту подъема" на 4 км, время их пребывания на высоте 12 км в 3 раза и устойчивость к физической нагрузке (плавание в воде до погружения) в 2 раза.

3.1.5. Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе 1-R-индол-3-илсульфанил(сульфонил)уксусных кислот. Проведен скрининг (О.П. Колесникова, О.Т. Кудяева) иммуноактивных свойств синтезированных протатранов и их аналогов общей формулы:



3.1.5.1. Эритропоз- и иммуномодулятор Индацетамин. Протатран Индацетамин (**170**) обладает уникальной способностью избирательно тормозить/активировать (регулировать) функции T- и B-клеток иммунитета и является *селективным иммуномодулятором*. Так, по способности подавлять иммунитет **170** сравним с иммунодепрессантом циклоспорином-А (применяется для профилактики отторжения при трансплантации сердца, печени, почек) но, в отличие от последнего, не оказывает побочного действия. В то же время по воздействию на лимфо- и эритропоз (формирование лейкоцитов и эритроцитов) **170** является иммуностимулятором. Высокую иммуномодулирующую активность **170** проявляет в модели гломеруло-нефрита (аналог нефрита человека) и оказывает лечебный эффект в 86% случаев. Он повышает пониженную массу тела и снижает высокую СОЭ. Индацетамин уменьшает воспаление печеночной ткани при гепатите, и почечной при нефрите, проявляет клинический эффект при анемии и аллергии. Индацетамин является антиагрегантом крови, стабилизатором клеточных мембран, проявляет свойства антиоксиданта и протектора при ультразвуковом облучении.

Индацетамин защищает организм при токсическом стрессе и кардиогенном шоке, многократно продлевая жизнь животных.

Таким образом, проявление Индацетамином эритропоэз- и иммуномодулирующей, противовоспалительной, антиаллергической, антитромботической, антипролиферативной активности свидетельствуют о возможности создания на его основе *иммуномодулятора нового типа* для лечения иммунных поражений, протекающих с анемией, а также осложнений при трансплантации органов и костного мозга.

3.1.5.2. Аналоги индацетамин с противоопухолевым, антиметастатическим, антиаллергическим эффектом. Аналоги индацетамин (**170**) – соединения **147a**, **147b**, **154**, **154a**, **171**, **171a** подавляют пролиферацию как иммунных клеток (на 90-99%), так и опухолевых клеток мастоцитомы P815, меланомы B16, лимфомы L1210 и гепатомы Г27 (на 89-99%), а также образование метастазов в легких на 55%. Противоопухолевая активность **171** сопоставима с действием цитостатика цисплатина. В отличие от цисплатина **171** не токсичен.

С применением **171**, впервые появляется возможность лечения аллергических заболеваний, основанная на его способности снижать (в 3 раза) выработку В-клетками иммуноглобулина-Е – основного действующего звена в развитии аллергии.

3.1.6. Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе о-ацетилсалициловой кислоты. В продолжение работы М.Г. Воронкова с сотр. (Производные аспирина, А.С. № 944286, 1979 г.), получены новые протатраны и их аналоги формулы $[RR_1N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot ^-OOC C_6H_4-OOCCH_3-o$ (**144**, **149**, **157**, **158**). Это вязкие ионные жидкости, устойчивые на воздухе, термически стабильные ($>200^\circ C$). В отличие от о-ацетилсалициловой кислоты (аспирина) они растворяются в воде и физиологическом растворе. LD_{50} **144**, **149**, **157**, **158** > 2000 мг/кг. Для сравнения LD_{50} АСК = 1430 мг/кг. При исследовании их влияния на коагуляцию крови наиболее активны оказались **158** и **144**. При их введении резко замедляется процесс образования фибриновых сгустков (тромбов). Противовоспалительную активность **158**, **144** исследовали на модели ревматического процесса у кроликов. Их введение привело к нормализации температуры и замедлению СОЭ. Показано, что активность изменяется в ряду: **158** $>$ **144** $>$ аспирин.

Таким образом, синтезированы жидкие водорастворимые производные аспирина, пригодные для инъекции и проявляющие антитромботическую и противовоспалительную активность.

3.1.7. Фармакологическая активность соединений (солей и ионных жидкостей) на основе эфира диаза-18-краун-6. Проведен скрининг (О.П. Колесникова) иммуноактивных свойств впервые синтезированных соединений **244-250**.

Показано, что **246** и **248** являются эффективными иммунодепрессантами (подавляют рост иммунных клеток на 99%). Их эффект сравним с действием иммунодепрессанта циклоспорина-А. В отличие от последнего **246** и **248** не вызывают побочного действия.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о перспективности углубленного изучения иммуноактивных свойств соединений **246** и **248**.

3.2. Перспективные средства для клинической микробиологии и биотехнологии. В ряду полученных соединений выявлены вещества, обладающие ростстимулирующим действием на микроорганизмы.

3.2.1. Стимуляторы роста стафилококков для ускоренной диагностики инфекций. Стафилококковые инфекции – причина гнойно-воспалительных заболеваний (энтероколиты, перитониты, пневмония, абсцессы легкого), особенно в хирургических отделениях, педиатрических стационарах и родильных домах. В Германии – 700 тыс., в США – 2 млн., в России – до 2.5 млн. случаев в год. Совместно с Научным центром проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Е.В. Анганова, Н.Ф. Крюкова) в качестве стимуляторов роста стафилококков исследованы протатраны ряда $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2Y(Ind)Ar$ (**I**), где Y = O, S, SO₂. Проведено 240 опытов. Показано, что **I** (10⁻²-10⁻⁶ масс.%) обладают значительным ростстимулирующим действием. Это открывает возможность ускоренной в 16 раз (с 48 до 3 часов) диагностики инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и немедленного назначения больным адекватного лечения.

3.2.2. Стимуляторы роста менингококков для ускоренной диагностики менингита. При отсутствии лечения менингит в 95% случаев заканчивается смертью. Своевременная диагностика этого заболевания связана со стимуляцией роста колоний менингококка. Совместно с НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Е.Я. Виноградов) исследованы соединения **237**, **239**, **240**. Установлено, что в микроконцентрациях (10⁻⁶-10⁻⁸ масс. %) они на 60-90% стимулируют развитие менингококков в питательной среде (агар, сыворотка).

Таким образом, предложены эффективные стимуляторы роста *Neisseria meningitidis*, что позволяет проводить раннюю диагностику менингита и назначать быструю адекватную антибиотикотерапию.

3.2.3. Стимуляторы повышения выхода бактериальной массы микроорганизмов. Изучено (совместно с ИГМУ, Е.В. Анганова, Р. В. Киборт) влияние ряда протатранов $[N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot ^-OOCCH_2YAr$ (**I**), где n = 1-3; Y = O, S, SO₂ (10⁻³-10⁻⁸ масс.%) на выход биомассы микроорганизмов. Показано, что использование **I** увеличивает выход биомассы стафилококка (*Staphylococcus aureus*) – на 40%, кишечной палочки (*E.coli*) – на 60%, бактерий Мережковского (*Salmonella typhi spermophil.*) – на 140%.

Биомасса *St. aureus* – источник протеина-А (компонент сывороток, вакцин, гемосорбентов, биосенсоров). Биомасса *Salm. typhi sperm.*, безвредная для человека, используется для уничтожения грызунов. Биомасса *E.coli*, применяется для производства колибактерина, бификола и др. (лечение дисбактериоза).

Протатраны ряда **I** также стимулируют ферментацию глюкозных субстратов дрожжами *Saccharomyces cerevisiae*, что приводит к увеличению выхода спирта на 9 -10%.

Таким образом, использование биостимуляторов открывает путь к интенсификации биотехнологического производства белков, биопрепаратов, биотоплива.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Развито перспективное научное направление в элементоорганической химии: создание на базе эссенциальных элементов, биогенных этаноламинов, биологически активных арилхалькогенилуксусных кислот новых "атранов" (силатранов, гидрометаллатранов, ароксипротатранов, протатранов, металлпротатранов) и ионных комплексов – основы для дизайна физиологически активных веществ.

2. Разработаны методы синтеза силатранов: 1-гидро-, 1-галоген-, 1-алкенил-, 1-алкадиенил-, 1-этинил-, 1-эпоксисилатранов, в том числе содержащих у атома кремния триалкилсилил-, -гермил- и -станнилалкил-, сульфонамидные и сложные циклические заместители, а также сополимеров с силатранильной группой. Впервые получены аналоги силатранов, содержащие в цикле атомы халькогенов (S, Se, Te).

3. Реакцией 1-(3-аминопропил)- или 1-алкилсилатранов с арилхалькогенилуксусными кислотами синтезированы неизвестные ранее ионные жидкости, содержащие силатранильные (или квазисилатранильные) и арилхалькогенилацетатные группы.

4. Реакцией металлических солей арилхалькогенилуксусных кислот с триэтанол-амином синтезирован новый тип гидрометаллатранов, содержащих арилхалькогенилацетат-анионы. Эти же соединения получены неизвестной ранее реакцией гидрометаллатранов, содержащих неорганические анионы, с арилхалькогенилуксусными кислотами. Методом спектроскопии ЯМР впервые установлено, что гидрометаллатраны в биомиметических условиях (H_2O , $25^\circ C$) существуют в виде равновесной смеси соединений моно-, би- и трициклической структуры. Смещение равновесия зависит от природы металла.

5. Реакцией 2-гидроксиэтиламинов с фенолами получены новые водорастворимые потенциально биологически активные "ароксипротатраны" и их аналоги.

6. С целью скрининга биологической активности взаимодействием 2-гидроксиэтиламинов с арилхалькогенилуксусными кислотами синтезирован широкий ряд протатранов и их аналогов.

7. Реакцией протатранов с солями металлов получен новый тип ионных комплексов – "металлпротатраны", состоящие из атрановых катионов и металлсодержащих анионов. Открыта перегруппировка металлпротатранов в гидрометаллатраны. Эта реакция, проходящая в биомиметических условиях (H_2O , $25^\circ C$), может служить моделью процесса вытеснения протонов катионами металлов в азотсодержащих лигандах живых организмов.

8. На основе аналогов 2-гидроксиэтиламинов – холина, ацетилхолина, а также 4-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиола, эфира диаза-18-краун-6, бензимидазолов, 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола (Метронидазол), эссенциальных металлов и биологически активных арилхалькогенилуксусных кислот синтезированы ранее неизвестные протонированные и металлизированные соли и ионные жидкости.

9. Строение синтезированных соединений изучено методами РСА, ЯМР-, ИК-спектроскопии. Так, протатраны и гидрометаллатраны состоят из атранового катиона, в котором атом азота внутримолекулярно связан с атомом водорода или металла и аниона кислоты. Предполагается, что ионное строение соединений обеспечивает транспорт эссенциальных металлов и анионов биологически активных кислот в клетки организма.

10. Для скрининга биологической активности синтезировано около 300 соединений. Среди них выявлены перспективные средства для медицины, микробиологии и биотехнологии.

Перспективные средства для медицины

- Исследовано *антиоксидантное и мембранстабилизирующее* действие новых силатранов и квазисилатранов. Наиболее активны силатраны, содержащие у атома кремния циклические заместители, например, 1-(3-инденил)силатран, эффективность которого превышает ранее исследованный антиоксидант 1-хлорметилсилатран (Мивал).
- Установлена *противоопухолевая* активность 1-оксованадатрана, сопоставимая с действием известного, но токсичного цитостатика цисплатина.
- Среди гидрометаллатранов (в зависимости от природы металла) найдены как *иммуностимуляторы*, так и *иммунодепрессанты*.
- Гидрометаллатран "Крезоксицинкатран" на 50% *стимулирует активность фермента* триптофанил-ТРНК-синтетазы, предотвращающего склеротические поражения кровеносных сосудов и патологические разрастания клеток при онкологических заболеваниях.
- Установлены *иммуномодулирующие, противоопухолевые и антиметастатические* свойства *новых аналогов* "Трекрезана". По свойствам стимулировать лейкопоэз и иммунный ответ они являются иммуностимуляторами, а по свойствам подавлять пролиферацию клеток – иммунодепрессантами. Так, эти соединения эффективно (до 94%) подавляют рост клеток мастоцитомы, меланомы, лимфомы, гепатомы и метастазирование опухолей (до 93%). По активности в эффективной дозе они превышают известный противораковый препарат 5-фторурацил.
- Впервые установлен *защитный эффект* "Хлоркрезацина" от негативного влияния электромагнитного излучения СВЧ-диапазона.
- Установлена высокая фармакологическая активность протатрана "Сульфацетамин" (*антитромботическая, антиоксидантная, мембранстабилизирующая, гипо-холестеринемическая и защитная* при гипоксии и физической нагрузке).
- Протатран "Индацетамин", обладая уникальной способностью избирательно тормозить/активировать (регулировать) функции Т- и В-клеток иммунитета, проявляет свойства как иммунодепрессанта, так и иммуностимулятора. Индацетамин перспективен для создания отечественного лекарственного средства нового поколения – *селективного иммуномодулятора* для лечения иммунных, онкологических, воспалительных заболеваний, осложнений при трансплантации органов, а также защиты от кардиогенного шока и стрессов.
- Аналог Индацетамина – протатран "ВМ-7-02" является *селективным иммунодепрессантом*. Он избирательно подавляет активность В-клеток иммунитета. Впервые установлена способность ВМ-7-02 в 3 раза понижать выработку В-клетками иммуноглобулина-Е – основного звена, вызывающего *аллергию*. ВМ-7-02 и другие аналоги Индацетамина проявляют выраженный *противоопухолевый* (80-99%), *антиметастатический* (55%) эффект и перспективны для создания принципиально новых лекарственных средств.

Перспективные средства для микробиологии и биотехнологии

- На основе протатранов и родственных соединений разработаны *стимуляторы роста стафилококков и менингококков* (для ускоренной диагностики инфекционных и социально значимых заболеваний), *стимуляторы повышения выхода бактериальной массы* микроорганизмов (источник протеина-А, компонентов биопрепаратов, вакцин, сывороток), а также *стимуляторы увеличения выхода этилового спирта* (биотопливо) при дрожжевой ферментации крахмальных или сахарных субстратов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Воронков, М.Г. Удобный метод синтеза триалкилвинилсиланов / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, В.Б. Пухнаревич // ЖОХ - 1981. - Т. 51. - Вып. 10. - С. 2385-2386.
2. Воронков, М.Г. Гидросилилирование ацетилен и его монозамещенных, катализируемое галогенидами алюминия / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, Л.Н. Шерстянникова, В.Б. Пухнаревич // ЖОХ - 1983. - Т. 53. - Вып. 4. - С. 806-811.
3. Воронков, М.Г. 1-Алкенил- и 1-алкадиенилсилатраны в реакции Дильса-Альдера / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков, М.В. Сигалов // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1984. - № 2. - С. 2792-2794.
4. Воронков, М.Г. Диеновый синтез на основе 1-триметоксисиллил- и 1-силатранил-1,3-бутадиенов / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, Рахлин В.И., Мирсков Р.Г. // ЖОХ - 1984. - Т. 54. - Вып. 2. - С. 475-476.
5. Пухнаревич, В.Б. Гидросилилирование ацетилен и моноорганилацетиленов в присутствии комплексных соединений родия / В.Б.Пухнаревич, Н.И. Ушакова, С.Н. Адамович, И.И. Цыханская, Ю.С. Варшавский, М.Г. Воронков // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1985. - № 11. - С. 2589-2594.
6. Воронков, М.Г. 1-Органилэтинилсилатраны / М.Г. Воронков, Л.П. Петухов, В.И. Рахлин, Б.З. Штеренберг, Р.Г. Мирсков, С.Н. Адамович, В.А. Пестунович // ЖОХ - 1986. - Т. 56. - Вып. 4. - С. 964.
7. Воронков, М. Г. Гидросилилирование, гидрогермилирование и гидростаннилирование 1-алкенилсилатранов / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, Н.М. Кудяков, С.Ю. Храмова, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1986. - № 2. - С. 488-489.
8. Воронков, М. Г. Гидросилатран и 2-метил-6-этил-1,3-диокса-6-аза-2-силациклооктан в реакции гидросилилирования / М.Г. Воронков, В.И. Рахлин, С.Н. Адамович, Л.П. Петухов, Р.Г. Мирсков, Н.К. Ярош, А.Л. Кузнецов, М.В. Сигалов // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1986. - № 4. - С. 899-901.
9. Воронков, М.Г. 1-Силатранилоксиран / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков // ЖОХ - 1987. - Т. 57. - Вып. 7. - С. 1661-1662.
10. Воронков, М.Г. Гидросилилирование, гидрогермилирование и гидростаннилирование некоторых кремнийорганических производных этилена и ацетилен / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, С.Ю. Храмова, Б.З. Штеренберг, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1987. - № 6. - С. 1425- 1427.
11. Воронков, М.Г. 1,3-Диокса-6-халькогена-2-силациклооктаны / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, В.А. Потапов, В.И. Рахлин, Б.З. Штеренберг, Р.Г. Мирсков, С. В. Амосова // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1987. - № 6. - С. 1428-1429.
12. Адамович, С.Н. Присоединение N,N-дихлорарилсульфамидов к 1-алкенилсилатранам / С.Н. Адамович, В.Ю. Прокопьев, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков, Б.З. Штеренберг, М.Г. Воронков // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1989. - № 12. - С. 2839- 2840.
13. Зилев, С.В. 1-Алкенилсилатраны в реакции сополимеризации / С.В. Зилев, С.Н. Адамович, Н.К. Нефедов, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. - 1990. - № 6. - С. 112-114.
14. Adamovich, S.N. New Routes to 1-Hydro- and 1-Halosilatrane / S.N. Adamovich, V.Yu. Prokopyev, V.I. Rakhlin, R.G. Mirskov, M.G. Voronkov // Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem. - 1991. - V. 21. - No 8. - P. 1261-1265.

15. Адамович, С.Н. 1,1,3,3-Тетраметилдисилоксан в реакции гидросилилирования / С.Н. Адамович, В.Ю. Прокопьев, Е.В. Бояркина, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков., М.Г. Воронков // *Металлоорганическая химия*. - 1991. - Т. 4. - № 3. - С. 568-570.
16. Адамович, С.Н. 1,1,3,3-Тетраметилдисилазан в реакции гидросилилирования / С.Н. Адамович, В.Ю. Прокопьев, Е.В. Бояркина, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков // *Металлоорганическая химия*. - 1992. - Т. 5. - № 3. - С. 454-456.
17. Воронков, М.Г. Полиэтинилсилсесквиоксан / М.Г. Воронков, Р.Г. Мирсков, С.В. Басенко, С.Н. Адамович // *ЖОХ*. - 2007. - Т. 77. - Вып. 10. - С. 1752.
18. Мирсков, Р.Г. Кремнийорганические производные 1,1-диметилгидразина / Р.Г. Мирсков, В.И. Рахлин, С.Н. Адамович, О.С. Макарова, М.Г. Воронков // *Химия в интересах устойчивого развития*. - 2007. - Т. 15. - № 1. - С. 1-9.
19. Kolesnikova, O.P. The new derivative of arylheteroalkanecarboxylic acids as selective immunoactive compounds / O.P. Kolesnikova, O.T. Kudaeva, E.V. Nenasheva, E.V. Goiman, I.A. Goldina, I.V. Safronova, T.V. Dolgih, V.L. Limonov, A.N. Mirskova, S.N. Adamovich, M.G. Voronkov, K.V. Gaidul, V.A. Kozlov // *Мат. Международной конференции РААКИ (Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов)*. - 2007. - Москва, Росс. Аллергологический журнал. - 2007. - Прил. 1. - № 3. - С. 76-78.
20. Адамович, С.Н. Комплексы триэаноламина с ароксисукусными кислотами и их металлическими солями – новый класс биологически активных соединений / С.Н. Адамович, Г.А. Кузнецова, Т.В. Кашик, Е.В. Зыкова, Н.Н. Чипанина, Т.Н. Аксаментова, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // *ЖОХ*. - 2008. - Т. 78. - Вып. 9. - С. 1523-1528.
21. Воронков, М.Г. 1-Гидрокарбилсилатраны – новые прекурсоры нанослоев полигидрокарбилсилсесквиоксанов / М.Г. Воронков, Р.Г. Мирсков, С.Н. Адамович // *ЖОХ*. - 2009. - Т. 79. - Вып. 4. - С. 693-694.
22. Адамович, С.Н. Взаимодействие 1-алкилсилатранов с 2-метилфеноксисукусной кислотой / С.Н. Адамович, А.И. Албанов, А.Н. Мирскова, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков // *ЖОХ*. - 2009. - Т. 79. - Вып. 6. - С. 1043-1044.
23. Адамович, С.Н. Комплексные соединения биогенных металлов, ароксисукусных кислот и триэаноламина / С.Н. Адамович, Т.В. Кашик, Н.Н. Чипанина, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // *ЖПХ*. - 2009. - Т. 82. - Вып. 5. - С. 808-811.
24. Колесникова, О.П. Скрининг иммуноактивных свойств комплексов триэаноламина с солями биомикроэлементов / О.П. Колесникова, А.Н. Мирскова, С.Н. Адамович, Г.А. Кузнецова, О.Т. Кудаева, И.А. Гольдина, И.В. Сафронова, Р.Г. Мирсков, К.В. Гайдунь, М.Г. Воронков // *Бюлл. СО РАМН*. - 2009. - № 6 (140). - С. 73-79.
25. Воронков, М.Г. Соли трис(2-гидроксиэтил)аммония – 2,8,9-тригидропротатраны / М.Г. Воронков, А.И. Албанов, Т.Н. Аксаментова, Н.Н. Чипанина, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, Т.А. Кочина, Д.В. Вражнов, М.Ю. Литвинов // *ЖОХ*. - 2009. - Т. 79. - Вып. 11. - С. 1817-1824.
26. Колесникова, О.П. Алканоламмониевые соли о-крезокси- и р-хлоркрезоксисукусных кислот как модуляторы иммунопоза и цитостатики / О. П. Колесникова, А.Н. Мирскова, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, О.Т. Кудаева, М.Г. Воронков // *Докл. РАН*. - 2009. - Т. 425. - № 4. - С. 556-560.
27. Воронков, М.Г. Защитные свойства хлоркрезамина от неблагоприятного воздействия электромагнитных излучений / М.Г. Воронков, Г.А. Софронов, Д.А. Старченко, С.Н. Адамович, А.Н. Мирскова // *Докл. РАН*. - 2009. - Т. 428. - № 1. - С. 125-129.

28. Воронков, М.Г. Синтез новых биологически активных О-гидрометаллоатранов / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова // ЖОХ. - 2009. - Т. 79. - Вып. 1. - С. 162-163.
29. Адамович, С.Н. Синтез комплексов триэтанолamina с солями цинка органилгетероуксусных кислот – перспективных биологически активных соединений / С.Н. Адамович, Г.А. Кузнецова, А.Н. Мирскова, Р.Г. Мирсков, М. Г. Воронков // ЖОХ. - 2009. - Т. 79. - Вып. - 11. - С. 1825-1828.
30. Мирскова, А.Н. Трис-(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метил- и 2-метил-4-хлорфеноксиацетаты – эффективные ингибиторы агрегации тромбоцитов и антиоксиданты / А.Н. Мирскова, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков // Докл. РАН. - 2010. - Т. 433. - № 5. - С. 710-712.
31. Мирскова, А.Н. Индол-3-илсульфанилацетат трис-(2-гидроксиэтил)аммония – эффективный стабилизатор клеточных мембран и антиоксидант / А.Н. Мирскова, Р.Г. Мирсков, С.Н. Адамович, М.Г. Воронков // Докл. РАН. - 2010. - Т. 435. - № 4. - С. 561-563.
32. Колесникова, О.П. Иммуно- и эритропозактивные свойства индол-3-илсульфанилацетата трис-(2-гидроксиэтил)аммония / О.П. Колесникова, А.Н. Мирскова, С.Н. Адамович, О.Т. Кудаева, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков // Бюлл. СО РАМН. - 2010. - № 30(6). - С. 12-19.
33. Мирскова, А.Н. Направленный синтез и иммуноактивные свойства 2-(гидроксиэтил)аммониевых солей 1-*R*-индол-3-илсульфанил(сульфонил)алканкарбоновых кислот / А.Н. Мирскова, Г.Г. Левковская, О.П. Колесникова, О.М. Перминова, Е.В. Рудякова, С.Н. Адамович // Изв. АН. Сер. хим. - 2010. - № 12. - С. 2181-2190.
34. Адамович, С.Н. Новые четвертичные аммониевые соли и металлические комплексы органилгетероуксусных кислот с эфиром диаза-18-краун-6 / С.Н. Адамович, А.Н. Мирскова, Р.Г. Мирсков, О.М. Перминова, Н.Н. Чипанина, Т.Н. Аксаментова, М.Г. Воронков // ЖОХ. - 2010. - Т. 80. - Вып. 5. - С. 837-840.
35. Чипанина, Н.Н. Синтез и строение комплексов триэтаноламмониевых солей *p*-хлорфенилсульфанилуксусной кислоты с хлоридами металлов / Н.Н. Чипанина, Т.Н. Аксаментова, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова, А.И. Албанов, М.Г. Воронков // ЖОХ. - 2010. - Т. 80. - Вып. 9. - С. 1452-1459.
36. Мирскова, А.Н. Способ получения трехкомпонентных комплексов *o*-крезоксиксусной и *p*-хлор-*o*-крезоксиксусной кислот с триэтаноламином и биогенными металлами / А.Н. Мирскова, Р.Г. Мирсков, С.Н. Адамович, М.Г. Воронков // Патент РФ № 2394018. - Опубликовано 10.07.2010. - Бюл. - № 19.
37. Адамович, С.Н. Реакция гидрохлорида трис-(2-гидроксиэтил)amina с цинковыми солями уксусной и 2-метилфеноксиуксусной кислот / С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // ЖОХ. - 2010. - Т. 80. - Вып.10. - С. 1661-1662.
38. Воронков, М.Г. Кристаллическая и молекулярная структура дигидрата ди(4-хлорфенилтиоацетата)цинка / М.Г. Воронков, В.С. Фундаменский, Э.А. Зельбст, А.А. Кашаев, А.Н. Мирскова, С.Н. Адамович // Ж. структ. химии. - 2010. - Т. 51. - № 4. - С. 799-801.
39. Adamovich, S.N. Synthesis and crystal structure of 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazonium-cyclooctadecane bis (4-chloro-2-methylphenoxyacetate) / S.N. Adamovich, A.N. Mirskova, R.G. Mirskov, U.Schilde // Chemistry Central Journal. - 2011. - 5:23.
40. Мирскова, А.Н. 2-Гидроксиэтиламмониевые соли органилсульфанил(сульфонил)-уксусных кислот – новые фармакологически активные соединения / А.Н.

- Мирскова, Р.Г. Мирсков, С.Н. Адамович, М.Г. Воронков // Химия в интересах устойчив. развития. - 2011. - Т. 19. - № 5. - С. 467-478.
41. Мирскова, А.Н. Стимуляторы роста менингококка на основе солей 2-гидроксиалкиламинов / А.Н. Мирскова, С.Н. Адамович, Е.Я. Виноградов, Р.Г. Мирсков // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 5(87). - ч.1. - С. 276-280.
42. Адамович, С.Н. Биологически активные протонные (2-гидроксиэтил)аммониевые ионные жидкости. Жидкий аспирин / С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // Изв. РАН. Сер. хим. - 2012. - № 6. - С. 1246-1247.
43. Расулов, М.М. Комплекс трис-(2-гидроксиэтил)амин с бис-(2-метилфеноксиацетатом)цинка, повышающий цитокинную активность суммарной триптофанил-тРНК-синтетазы / М.М. Расулов, М.В. Зверева, М.К. Нурбеков, С.Н. Адамович, А.Н. Мирскова, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков // Патент РФ № 2457837. - Опубликовано 10. 08. 2012. - Бюл. № 22.
44. Адамович, С.Н. Биологически активные апротонные (2-гидроксиэтил)аммониевые ионные жидкости. Производные холина / С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // Изв. РАН. Сер. хим. - 2012. - № 6. - С. 1248-1249.
45. Адамович, С.Н. Биологически активные ионные жидкости. Новые аналоги ацетилхолина / С.Н. Адамович, А.Н. Мирскова, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков // Изв. АН. сер. хим. - 2012. - № 11. - С. 2175-2176.
46. Adamovich, S.N. Synthesis of novel benzimidazolium salts of biologically active chalcogenylacetic acids / S.N. Adamovich, A.N. Mirskova, R.G. Mirskov, V.A. Lopyrev // Mendeleev Commun. - 2012. - No 22. - С. 330-331.
47. Крюкова, Н.Ф. Стимуляторы роста стафилококка для ускоренной диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Н.Ф. Крюкова, С.Н. Адамович, А.Н. Мирскова, Е.В. Анганова // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 5(87) - ч.1. - С. 239-242.
48. Адамович, С.Н. Протонные ионные жидкости на основе 1,1-диметилгидразина и арилгетероуксусных кислот / С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // ЖОХ. - 2012. - Т. 82, вып. 8. - С. 1394-1395.
49. Адамович, С.Н. Ионные жидкости на основе биологически активных 1-(3-аминопропил)силатрана и арил(гетарил)окси(сульфанил)(сульфонил)уксусных кислот / С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // Изв. АН. Сер. хим. - 2012. - № 10. - С. 1993-1994.
50. Chipanina, N.N. The proton transfer and hydrogen bonding complexes of (2-hydroxyethyl)amines with acids: A theoretical study / N.N. Chipanina, T.N. Aksamentova, S.N. Adamovich, A.I. Albanov, A.N. Mirskova, R.G. Mirskov, M.G. Voronkov // Comp. Theor. Chem. - 2012. - V. 985. - P. 36-45.
51. Мирскова, А.Н. Синтез и фармакологическая активность трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфонилацетата (сульфацетамина) / А.Н. Мирскова, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков // Хим.-фарм. журн. - 2012. - Т. 46. - № 7. - С. 81-85.
52. Адамович, С.Н. Биологически активные металлизированные (2-гидроксиэтил)аммониевые ионные жидкости / С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // ЖОХ. - 2012. - Т. 82. - Вып. 11. - С. 1915.
53. Расулов, М.М. Комплекс бис-(2-метилфеноксиацетат) цинка с трис-(2-гидроксиэтил)амином – активатор синтеза суммарной триптофанил - тРНК-синтетазы / М.М. Расулов, М.Г. Воронков, М.К. Нурбеков, М.В. Зверева, А.Н. Мирскова, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков // Докл. АН - 2012. - Т. - 444. - № 2. - С. 219-222.

54. Адамович, С.Н. Перспективные стимуляторы повышения выхода бактериальной массы *Staphylococcus aureus* (для получения протеина А) / С.Н. Адамович, А.П. Федосеев, Р.В. Киборт, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 5(87).- ч.1 - С. 173-176.
55. Воронков, М.Г. Кристаллическая и молекулярная структура 4- хлорфенилсульфонилацетата N-метил-бис(2-гидроксиэтил)аммония / М. Г. Воронков, В. С. Фундаменский, С.Н. Адамович, Э.А. Зельбст, А.А. Кашаев, В.А. Брусков, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова // Журн. структ. хим. - 2013. - Т. 54. - №. 1. - С. 188-191.
56. Mirskova, A.N. Reaction of pharmacological active Tris-(2-hydroxyethyl)ammonium 4-chlorophenylsulfanylacetate with ZnCl₂ or NiCl₂: First conversion of a protic ionic liquid into metallated ionic liquid / A.N. Mirskova, S.N. Adamovich, R.G. Mirskov, U. Schilde // Chemistry Central Journal. - 2013. - 7:34.
57. Крюкова, Н.Ф. Способ ускоренного выращивания золотистого стафилококка для диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Н.Ф. Крюкова, С.Н. Адамович, Е.В. Анганова, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова // Патент РФ 2511031. - Опубликовано 10.04.2014. - Бюл. № 10.
58. Воронков, М.Г. Ароксипротатраны – ароксипроизводные трис-(2-гидроксиэтил)-аммония / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, И.А. Ушаков // ЖОХ. - 2014. - Т. 84. - Вып. 2. - С. 346-348.
59. Молокова, К.В. Влияние протонных ионных жидкостей на бродильную активность спиртовых дрожжей / К.В. Молокова, Е.А. Привалова, С.Н. Адамович, А.Н. Мирскова, Р.Г. Мирсков // Известия ВУЗОВ. Прикладная химия и биотехнология. - 2014. - № (6). - С. 70-73.
60. Анганова, Е.В. Использование биологически активных соединений в качестве стимуляторов роста стафилококков / Е.В. Анганова, А.Н. Мирскова, М.Ф. Савченков, А.В. Духанина, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, Н.Ф. Крюкова // Сибирский медицинский журнал - 2014. - № 2. - С. 75-79.
61. Воронков, М.Г. Гидросилилирование ацетилена в присутствии галогенидов алюминия. II Всесоюз. симпоз. "Строение и реакционная способность кремнийорганических соединений": сборник тезисов / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, В. Б. Пухнаревич. - Иркутск, 1981. - С. 51.
62. Воронков, М.Г. Каталитическое гидросилилирование ацетилена и его монозамещенных. VII Всесоюз. конф. по химии ацетилена: сборник тезисов / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, В.Б. Пухнаревич. - Ереван, 1984. - С. 177.
63. Воронков, М.Г. Гидросилатран и 2-метил-6-этил-1,3-диокса-6-аза-2-силациклооктан в реакции гидросилилирования. II Всесоюз. симпоз. "Строение и реакционная способность кремнийорганических соединений": сборник тезисов / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, В.И. Рахлин, Л.П. Петухов, Р.Г. Мирсков, Н.К. Ярош, А.Л. Кузнецов, М.В. Сигалов. - Иркутск, 1985. - С. 112.
64. Воронков, М.Г. Реакции гексахлорциклопентадиена с непредельными кремнийорганическими соединениями. IV Всесоюз. конф. "Современное состояние и перспективы развития теоретических основ производства хлорорганических продуктов": сборник тезисов / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков. - Баку, 1985. - С. 72.
65. Voronkov, M.G. 1-Alkenyl- and 1-alkadienylsilatranes in the reaction of the Dils-Alder. VIII th Int. Symp. Chem. Heterocycl. Compounds and Nucl. Acid Components. Abstracts Book / M.G. Voronkov, S.N. Adamovich, V.I. Rakhlin, R.G. Mirskov. - Prague, Czechoslovakia, 1984. Oxford. Washington. D.C. 1984. - P. 39-40.

66. Адамович, С.Н. Синтез и мембранстабилизирующая активность некоторых циклических кремнийорганических эфиров ди- и триалканоламинов (диоксасилазацинов и силатранов). Всесоюз. конф. "Современные проблемы органического синтеза": сборник тезисов / С.Н. Адамович, Ю.Б. Писарский. - Иркутск, 1988. - С. 181.
67. Елин, В.П. Координационные взаимодействия у атома кремния. Всесоюз. конф. "Электронное строение органических и элементоорганических соединений": сборник тезисов / В.П. Елин, Г.Н. Доленко, С.Н. Адамович, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков, И.И. Родин, Г.В. Травень. - Москва. МХТИ, 1988. - С. 105.
68. Писарский, Ю.Б. Биологическая активность силатранов и их аналогов. Всесоюз. конф. по химии физиологически активных соединений": сборник тезисов / Ю.Б. Писарский, С.Н. Адамович, В.Ю. Прокопьев, Л.Т. Москвитина, М.Г. Воронков. - Черногоровка, 1989. - С. 195.
69. Адамович, С.Н. Силатранильные производные сульфамидов. XVII Всесоюз. конф. "Синтез и реакционная способность органических соединений серы": сборник тезисов / С.Н. Адамович, В.И. Рахлин, В.Ю. Прокопьев, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков. - Тбилиси, 1989. - С. 392.
70. Adamovich, S.N. 1,3-Dioxo-6-chalcogen-2-silacycsooctanes. 16 International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS). Abstracts / S.N. Adamovich, M.G. Voronkov. - Merseburg, Germany, 1994. - P. 174.
71. Воронков, М.Г. Новые реакции кремнийорганических производных 1,1-диметилгидразина. Международная конференция "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности": сборник тезисов / М.Г. Воронков, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков, Б.А. Гостевский, С.Н. Адамович, О.С. Макарова. - С.-Петербург, 2006 - С. 486.
72. Воронков, М.Г. Синтез и изучение биологической активности комплексных соединений триэтанолamina с микробиогенными металлами. Всеросс. научно-практич. конференция "Химия и химическая технология": сборник тезисов / М.Г. Воронков, С.Н. Адамович, Г.А. Кузнецова, О.П. Колесникова, Р.Г. Мирсков. - Иркутск, 2006. - С. 37-39.
73. Колесникова, О.П. Создание иммунодепрессанта с селективным механизмом действия. 43 Республ. конференция "Создание новых лекарственных препаратов". Под ред. Е.Д. Гольдберга: сборник тезисов / О.П. Колесникова, О.Т. Кудаева, Е.В. Ненашева, И.А. Гольдин, Е.В. Гойман, И.В. Сафронова, В.Л. Лимонов, А.Н. Мирскова, С.Н. Адамович, К.В. Гайдуль, В.А. Козлов. - Томск. Из-во Томского Ун-та. - 2007. - С. 26-28.
74. Мирскова, А.Н. Экспериментальные исследования биологических свойств 2-гидроксиэтиламмониевых солей и элементоорганических производных органилгетероуксусных кислот. 43 Республ. конференция "Создание новых лекарственных препаратов". Под. ред. Е.Д. Гольдберга: сборник тезисов / А.Н. Мирскова, Г.Г. Левковская, С.Н. Адамович, М.Г. Воронков, О.П. Колесникова, В.А. Козлов. - Томск. Изд-во Томского Ун-та. - 2007. - С. 56-58.
75. Адамович, С.Н. Биологически активные соли трис(2-гидроксиэтил)аммония – протатраны и металлоатраны. Международ. научно-практ. конф. "Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения": сборник тезисов / С.Н. Адамович, А.Н. Мирскова, О.П. Колесникова, М.Г. Воронков. - Новый Свет, Украина. - 2009. - С. 465.
76. Мирскова, А.Н. Иммуно- и гемопоэзактивные свойства индацетамина – иммуномодулятора нового класса. Всеросс. научн. конф. "Медицинская геномика и проте-

- омика" (Программа РАН "Фундаментальные науки – медицине. Новые лекарственные препараты и технологии"): сборник тезисов / А.Н. Мирскова, О.П. Колесникова, О.Т. Кудяева, Г.Г. Левковская, С.Н. Адамович. - Новосибирск. - 2009. - С. 81.
77. Адамович, С.Н. Новые биологически активные О-гидрометаллоатраны. Междунар. конф. "Новые направления в химии гетероциклических соединений": сборник материалов / С.Н. Адамович, Г.А. Кузнецова, О.П. Колесникова, А.Н. Мирскова, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков. - Кисловодск. - 2009. - С. 241.
78. Мирскова, А.Н. Алканоламмониевые соли арил(гетерил)окси(сульфани)-(сульфонил)уксусных кислот как основа для создания соединений – лидеров для медицины и биотехнологии. Научно-практ. конф. МЕДБИОТЕК-5. "Национальная сеть биологического скрининга (НСБС)" в рамках 2-го Международного конгресс-партнеринга "Евразия-Био": сборник тезисов / А.Н. Мирскова, О.П. Колесникова, Р.Г. Мирсков, С.Н. Адамович, М.Г. Воронков. - Москва. - 2010. - С. 127-128.
79. Мирскова, А.Н. Индацетамин – эффективный стабилизатор клеточных мембран, антиоксидант с гипохолестеринемической, противовоспалительной, противошоковой, антистрессорной активностями. Всеросс. конф. "Фундаментальные науки – медицине". Инст. хим. биологии и фундаментальной медицины СО РАН: сборник тезисов / А.Н. Мирскова, О.П. Колесникова, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков. - Новосибирск. - 2010. - С. 17.
80. Колесникова, О.П. Иммуноактивные свойства индацетамина – иммуномодулятора нового класса в экспериментальных моделях. Всеросс. конф. "Фундаментальные науки – медицине". Инст. хим. биологии и фундаментальной медицины СО РАН: сборник тезисов / О.П. Колесникова, А.Н. Мирскова, О.Т. Кудяева, Е.В. Гойман, Е.Д. Гаврилова, О.М. Перминова, С.Н. Адамович. - Новосибирск. - 2010. - С. 21.
81. Мирскова, А.Н. Трис-(2-гидроксиэтил)аммоний индол-3-илсульфанилацетат (индацетамин) – перспективный препарат с иммуно-, гемопозактивными и антиаллергическими свойствами. Международн. конферен. "Фундаментальные науки – медицине": сборник тезисов / А.Н. Мирскова, О.П. Колесникова, С.Н. Адамович. - Новосибирск. - 2012. - С. 40.
82. Воронов, В.К. Исследование строения ионных жидкостей на основе триэтанол-амина методами спектроскопии ЯМР высокого разрешения. VIII Международн. научно-технич. конф. "Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ - 2012": сборник тезисов / В.К. Воронов, И.А. Ушаков, Е.А. Фунтикова, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова. - Севастополь, Украина. - 2012. - С. 235-236.
83. Воронов, В. К. Структура биологически активных металлизированных (2-гидроксиэтил)аммониевых ионных жидкостей по данным мультитрансверсной спектроскопии ЯМР. XI Международный Семинар по Магнитному Резонансу (Спектроскопия, Томография и Экология): сборник тезисов / В.К. Воронов, И.А. Ушаков, Д.В. Гришмановский, С.Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова. - Ростов-на-Дону. - 2013 г. - С. 20.