

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ им. А.Е. ФАВОРСКОГО
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН

На правах рукописи

АДАМОВИЧ
СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

АТРАНЫ И ИОННЫЕ КОМПЛЕКСЫ В ДИЗАЙНЕ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Специальность 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Иркутск - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ АТРАНОВ (СИЛАТРАНОВ, МЕТАЛЛАТРАНОВ И ПРОТАТРАНОВ) (Литературный обзор)	16
1.1. Силатраны	17
1.1.1. Синтез силатранов	17
1.1.2. Строение силатранов	22
1.1.3. Применение силатранов	22
1.2. Гидрометаллатраны	25
1.2.1. Синтез гидрометаллатранов	29
1.2.2. Строение гидрометаллатранов	29
1.2.3. Применение гидрометаллатранов	31
1.3. Протатраны	35
1.3.1. Синтез протатранов	35
1.3.2. Строение протатранов	36
1.3.3. Применение протатранов	37
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ АТРАНОВ И ИОННЫХ КОМПЛЕКСОВ (Обсуждение результатов)	47
2.1. Базовые соединения для синтеза биологически активных веществ	47
2.2. Синтез 1-органилсилатранов и их аналогов	54
2.2.1. Реакция три- и дифункциональнозамещенных 1-органилсиланов с трис-, бис-(2-гидроксиэтил)аминами и бис-(2-гидроксиэтил)- халькогенидами	55
2.2.2. Синтез этинилсилатранов на основе 1-иодсилатрана	58
2.2.3. Синтез квазисилатранов реакцией гидросилилирования этиленовых и ацетиленовых соединений	59
2.2.4. Реакция гидрометаллирования непредельных 1-органилсилатранов	60
2.2.5. 1-Органилсилатраны, содержащие сульфонамидные группы	61
2.2.6. 1-Силатранилоксиран	63
2.2.7. Синтез 1-циклоорганилсилатранов реакцией Дильса-Альдера на основе 1-алкенил- и 1-алкадиенилсилатранов	64
2.2.8. Полимеры, содержащие 1-органилсилатранильные группы	66
2.3. Ионные жидкости на основе 1-алкилсилатранов	68
2.3.1. Реакция 1-алкилсилатранов с 2-метилфеноксисукусной кислотой	68
2.3.2. Реакция 1-(3-аминопропил)силатрана с арилхалькогенил- уксусными кислотами	70

2.4.	Гидрометаллатраны и их аналоги	72
2.4.1.	Синтез гидрометаллатранов и их аналогов	72
2.4.2.	Строение гидрометаллатранов	75
2.5.	Протатраны и их аналоги	87
2.5.1.	Синтез протатранов и их аналогов	88
2.5.2.	Строение протатранов и их аналогов	91
2.6.	Ароксипротатраны	102
2.7.	Металлпротатраны	105
2.7.1.	Синтез металлпротатранов	105
2.7.2.	Строение металлпротатранов	107
2.8.	Новые 2-гидроксиэтиламмониевые ионные жидкости на основе холина и ацетилхолина	114
2.9.	Соли и ионные жидкости на основе 1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола	117
2.10.	Протонные и металлизированные ионные жидкости на основе эфира диаза-18-краун-6	120
2.11.	Бензимидазолиевые соли и ионные жидкости	123
2.12.	Металлокомплексы 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола (Метронидазола)	125
2.13.	Ионные жидкости на основе 1,1-диметилгидразина	132
Глава 3.	БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ И БИОТЕХНОЛОГИИ (Обсуждение результатов)	134
3.1.	Перспективные средства для медицины	134
3.1.1.	Антиокислительное и мембранстабилизирующее действие синтезированных силатранов и квазисилатранов	135
3.1.2.	Иммунотропная и противоопухолевая активность синтезированных металлатранов и гидрометаллоатранов	137
3.1.2.1.	Ферментативная активность гидрометаллатрана "Крезоксицинкатран"	140
3.1.3.	Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе ароксипроксиуксусных кислот	142
3.1.3.1.	Иммуноактивные, противоопухолевые и антималярийные свойства	142
3.1.3.2.	Антитромботические и антиоксидантные свойства	147
3.1.3.3.	Защитные свойства Хлоркрезацина от воздействия электромагнитного излучения СВЧ-диапазона	148

3.1.4.	Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе арил(сульфанил)(сульфонил)уксусных кислот	150
3.1.4.1.	Антиоксидантные, гипохолестеринемические, защитные свойства Сульфацетамина	151
3.1.5.	Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе 1-R-индол-3-илсульфанил(сульфонил)уксусных кислот	153
3.1.5.1.	Эритропоз- и иммуномодулятор Индацетамин	155
3.1.5.2.	Аналоги индацетамина с противоопухолевым, антиметастатическим, антиаллергическим эффектом	157
3.1.6.	Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе о-ацетилсалициловой кислотой	159
3.1.7.	Фармакологическая активность соединений (солей и ионных жидкостей) на основе эфира диаза-18-краун-6	161
3.2.	Перспективные средства для клинической микробиологии и биотехнологии	162
3.2.1.	Стимуляторы роста стафилококков для ускоренной диагностики инфекций	162
3.2.2.	Стимуляторы роста менингококков для ускоренной диагностики менингита	169
3.2.3.	Стимуляторы повышения выхода бактериальной массы микроорганизмов	172
3.2.4.	Стимуляторы бродильной активности спиртовых дрожжей.....	175

ГЛАВА 4. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ

	(Экспериментальная часть)	178
4.1.	Базовые соединения для синтеза биологически активных веществ.....	179
4.2.	Синтез 1-органилсилатранов и их аналогов	182
4.2.1.	Реакция три- и дифункционально замещенных 1-органилсиланов с трис-, бис-(2-гидроксиэтил)аминами и бис-(2-гидроксиэтил)-халькогенидами	183
4.2.2.	Синтез 1-органилэтинилсилатранов на основе 1-иодсилатрана	184
4.2.3.	Синтез квазисилатранов реакцией гидросилилирования этиленовых и ацетиленовых соединений	185
4.2.4.	1-Органилсиллил-, 1-органилгермил- и 1-органилстаннил-силатраны	186
4.2.5.	1-Органилсилатраны, содержащие сульфонамидные группы	186
4.2.6.	Синтез 1-органилсилатрана, содержащего оксирановую группу (1-Силатранилоксиран)	187
4.2.7.	Синтез 1-циклоорганилсилатранов реакцией Дильса-Альдера на основе 1-алкенил- и 1-алкадиенилсилатранов	188
4.2.8.	Полимеры, содержащие 1-органилсилатранильные группы	189

4.3.	Ионные жидкости на основе 1-органилсилатранов	190
4.3.1.	Реакция 1-алкилсилатранов с 2-метилфеноксисукусной кислотой	190
4.3.2.	Реакция 1-(3-аминопропил)силатрана с арилхалькогенил- уксусными кислотами	191
4.4.	Гидрометаллатраны и их аналоги	193
4.4.1.	Синтез гидрометаллатранов и их аналогов	193
4.5.	Протатраны и их аналоги	197
4.5.1.	Синтез протатранов и их аналогов	197
4.6.	Ароксипротатраны	198
4.7.	Металлпротатраны	201
4.7.1.	Синтез металлпротатранов	201
4.8.	Новые 2-гидроксиэтиламмониевые ионные жидкости на основе холина и ацетилхолина	203
4.9.	Соли и ионные жидкости на основе 1-(4-нитрофенил)-2-амино- 1,3-пропандиола	211
4.10.	Протонные и металлизированные ионные жидкости на основе эфира диаза-18-краун-6	214
4.11.	Бензимидазолиевые соли и ионные жидкости	216
4.12.	Металлокомплексы 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола (Метронидазола)	218
4.13.	Ионные жидкости на основе 1,1-диметилгидразина	222
	ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ	224
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	228

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы.

Создание эффективных профилактических, диагностических, 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 (физиологической) активностью, в частности "силатранов" [1-17], "металлатранов" [7,11,13] и родственных им ионных соединений.

Высокая физиологическая активность 2,8,9-триоксасилатрициклоундеканов или "силатранов" $N(CH_2CH_2O)_3Si-X$ (рис. 1а) – внутрикомплексных (с внутримолекулярной связью $N \rightarrow Si$) трициклических кремнийорганических эфиров триэтаноламина $N(CH_2CH_2OH)_3$ открыта в 1963 г. академиком М.Г. Воронковым с сотрудниками [3].

Было показано, что их биологическая активность определяется уникальной атрановой структурой и природой заместителя X у атома кремния.

Это открытие в последующие годы стимулировало бурное развитие исследований силатранов как в России, так и за рубежом [5-17].

Атрановое строение имеют также 2,8,9-тригидрометаллатраны (О-гидрометаллатраны *) $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$ (рис. 1б) и 2,8,9-тригидропротатраны (О-гидропротатраны *) $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$ (рис. 1в).

Однако, в отличие от силатранов, это ионные соединения. Они состоят из трициклических гидрометаллатрановых (со связями $N \rightarrow M$ и $M \cdots OH$) и протатрановых (со связями $N \rightarrow H$ и $H \cdots OH$) катионов и анионов X^- .

(* в дальнейшем - "гидрометаллатраны" и "протатраны", связь $N \rightarrow M$ и $N \rightarrow H$ не обозначается)

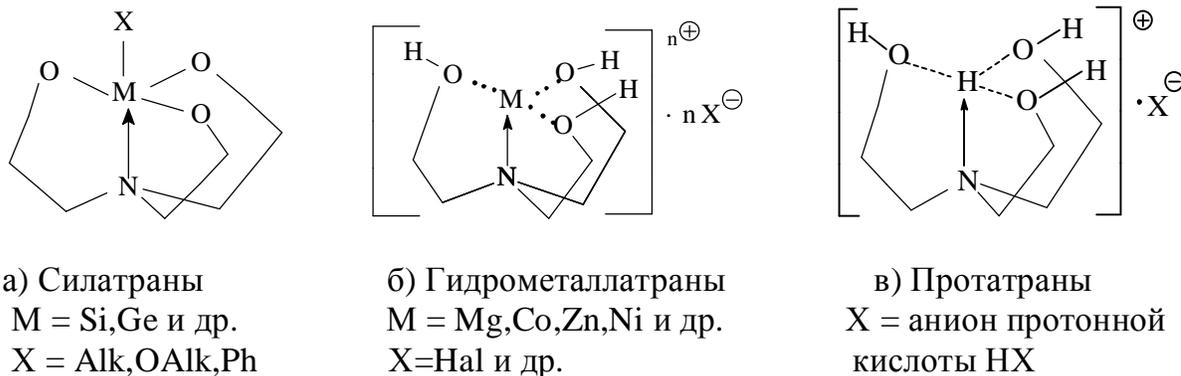


Рис. 1. Типы атранов (производные триэтаноламина)*

* Производные ди- и моноэтаноламинов – "квази-" и "гипо-" атраны, соответственно (М.Г. Воронков)

Некоторые силатраны и протатраны уже нашли применение в сельском хозяйстве, косметологии и медицине в качестве рострегулирующих, зооветеринарных и лекарственных препаратов.

Это разработанные в ИрИХ СО РАН, разрешенные к применению 1-хлорметилсилатран ("Мивал"), 1-этоксилатран ("Мигуген) и триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксиуксусной 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 веществ и разработки лекарственных средств, по нашему мнению, являются гидрометаллатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot X^-$ (рис. 1б) – 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 относительно низкие температуры плавления), растворимость в воде ряда гидрометаллатранов и протатранов позволяют отнести их, соответственно, к металлизированным и протонным ИЖ*.

* Первоначально к ионным жидкостям относили соли, имеющие ионное строение и жидкие при комнатной температуре. В настоящее время к ИЖ относят как жидкие, так и твердые ионные соединения с т. пл. до 100° С и даже выше).

В связи с этим, **актуальным** является целенаправленный дизайн новых фармакологически активных веществ на основе ионных комплексных соединений (солей и ионных жидкостей).

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.

1) Развито перспективное научное направление в элементоорганической химии : создание на базе эссенциальных элементов (Mg, Ca, Si, Zn и др.), биогенных этаноламинов и биологически активных арилхалькогенилуксусных кислот $ArYCH_2COOH$; ($Y = O, S, SO_2$) новых "атранов" (силатранов, гидрометаллатранов, ароксипротатранов, протатранов, металлпротатранов) и ионных комплексов – основы для дизайна физиологически активных веществ.

- 2) 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 $M = Si, Ge, Sn$), сульфамидные и сложные циклические группировки, а также полимеров с силатранильной группой.
- 3) 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 $E = Te$.
- 4) Реакцией 1-(3-аминопропил)- или 1-алкилсилатранов с арилхалькогенилуксусными кислотами синтезированы неизвестные ранее ионные жидкости, содержащие силатранильные (или квазисилатранильные) и арилхалькогенилацетатные группы.
- 5) Реакцией металлических солей арилхалькогенилуксусных кислот - $M(OOCCH_2YAr)_n$ с триэтаноломином синтезирован новый тип гидрометаллатранов $[nN(CH_2CH_2OH)_3M]^{m+} \cdot m(OOCCH_2YAr)$ ($n = 1, 2; m = 2-3$) для скрининга их биологической активности. Обнаружена неизвестная ранее реакция анионного обмена в гидрометаллатранах $[2N(CH_2CH_2OH)_3M]^{2+} \cdot 2Cl^-$ при их взаимодействии с арилхалькогенилуксусными кислотами, приводящая к гидрометаллатранам $[2N(CH_2CH_2OH)_3M]^{2+} \cdot 2^-OOCCH_2YAr$.
- 6) Методами спектроскопии ЯМР впервые установлено, что гидрометаллатраны в растворах ($H_2O, 25^\circ C$) 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.
- 7) Реакцией 2-гидроксиэтиламинов с фенолами получены неизвестные "ароксипротатраны" и их аналоги $[RR_1N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot OAr^-$ – водорастворимые, потенциально биологически активные соединения.

8) Новые протатраны и их аналоги $[\text{RR}_1\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_n\text{H}]^+ \cdot ^- \text{X}$, (где $\text{X} = \text{ArYCH}_2\text{COO}$; $\text{Y} = \text{O}, \text{S}, \text{SO}_2$; $n = 1-3$) синтезированы реакцией 2-гидроксиэтиламинов с арилхалькогенилуксусными кислотами.

9) Взаимодействием протатранов с солями металлов MX_n получен новый тип протонированных ионных комплексов – "металлпротатраны"



10) Открыта перегруппировка металлпротатранов



11) На основе аналогов этаноламинов – холина, ацетилхолина, а также биологически активных 4-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиола, эфира диаза-18-краун-6, бензимидазолов, 1-(2-гидрокси-этил)-2-метил-5-нитроимидазола (Метронидазола), солей металлов и арилхалькогенилуксусных кислот синтезированы новые протонированные и металлизированные соли и ионные жидкости.

12) 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 X^- . 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-, фермент-стимулирующим действием – перспективные средства для медицины, клинической микробиологии и биотехнологии.

Перспективные средства для медицины.

- 1) Синтезированные силатраны и квазисилатраны проявляют *антиоксидантное и мембранстабилизирующее действие*. Наиболее активны 1-органилсилатраны, содержащие у атома кремния объемные циклические заместители, например, 1-(3-инденил)силатран.
- 2) В ряду металлатранов и гидрометаллатранов впервые выявлены нетоксичные соединения *противоопухолевого и иммуностропного действия*. Так, для 1-оксo-ванадатрана установлена противоопухолевая активность к клеткам меланомы В16, сопоставимая с действием применяемого в онкологии, но токсичного цисплатина. Среди гидрометаллатранов найдены как *иммуностимуляторы*, так и *иммунодепрессанты*.
- 3) Гидрометаллатран *Крезоксицинкатран* является эффективным *стимулятором активности фермента* триптофанил-тРНК-синтетазы, который ингибирует склеротические поражения кровеносных сосудов и патологические разрастания клеток при онкологических заболеваниях.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Протатран *Сульфацетамин* проявляет высокую *антитромботическую, мембранстабилизирующую, антиоксидантную, гипохолестеринемическую и защитную* (при гипоксии и физической нагрузке) активность.

7) 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.

8) *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%) и *антиметастатический* (55%) эффект.

9) 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 индолилсульфанилуксусных кислот признаны актуальными и перспективными для внедрения.

Перспективные средства для микробиологии и биотехнологии

1) На основе протатранов и их аналогов разработаны эффективные *биостимуляторы* роста и развития микроорганизмов. Предложен метод *ускоренной* (с 48 до 3 час) *диагностики инфекций, вызванных стафилококком*, что позволяет быстрее начать соответствующее лечение.

2) Синтезированные из 4-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиола (отход производства левомецетина) иодметилаты 4-нитрофенил-1-аза-3,7-диоксибициклооктаны стимулируют рост менингококков.

Разработана "Питательная среда сухая" для *ускоренной диагностики менингита*.

3) 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 *повышается выход спирта* на 9-10%.

Использование доступных синтетических биостимуляторов открывает путь к интенсификации производств пищевого, кормового белка, сывороток, вакцин и биотоплива.

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 новых биологически активных соединений; анализе экспериментальных данных; формулировке выводов.

Апробация работы и публикации.

Содержание диссертации изложено в 84 публикациях : 58 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.

Объем и структура работы.

Диссертация содержит 270 страниц машинописного текста (26 таблиц, 31 рисунок и фото). Первая глава (обзор литературы) посвящена анализу известных исследований в области синтеза атрановых соединений, обладающих биологической активностью. Во второй главе изложены и обсуждены результаты исследований автора по дизайну новых атрановых и родственных ионных соединений и изучения их физико химических свойств. В третьей главе приведены данные фармакологических испытаний синтезированных веществ.

Экспериментальные подробности описаны в четвертой главе.

Рукопись завершается выводами и списком использованных литературных источников.

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

Автор искренне признателен своим соавторам и коллегам: докторам хим. наук А.Н. Мирской, Р.Г. Мирскову, В.И. Рахлину, Н.Н. Власовой, Г.Г. Левковской, В.К. Воронову, кандидатам хим. 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 мед. наук О.П. Колесниковой, О.Т. Кудаевой, М.М. Расулову, Д.А. Старченко за исследование биологических свойств синтезированных соединений.

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ АТРАНОВ (СИЛАТРАНОВ, МЕТАЛЛАТРАНОВ И ПРОТАТРАНОВ) (Литературный обзор)

Синтез ранее неизвестных биологически активных веществ является одним из важнейших направлений химической науки и основой создания инновационных материалов для сельского хозяйства, медицины, микробиологии, биотехнологии.

В истории химии появление даже одного нового химического соединения часто приводило к созданию целого класса подобных веществ (ферроцен, карбораны, фуллерены). Это относится и к биологически активным элементоорганическим производным триэтанолamina $N(CH_2CH_2OH)_3$ – "атранам" $R-\text{Э}(OCH_2CH_2)_3N$, где $\text{Э} = \text{Si}, \text{Ge}, \text{Sn}$ и др. [17].

Молекула атрана – каркасная конструкцию из трех ветвей, концы которых сходятся в двух трехлучевых узлах (рис. 2). Интересная деталь такой трициклической конструкции – смещение узлового атома азота из плоскости окружающих его трех атомов углерода по направлению к элементу (Э), который находится в другом узле. Это результат так называемой внутримолекулярной трансаннулярной (transannular - сквозная кольцевая) связи $N \rightarrow \text{Э}$ (рис. 2а).

Атраны - элементоорганические соединения. Аналоги атранов, где $\text{Э} = \text{C}$, пока не получены, но квантовохимические расчеты показали, что это возможно, однако в углеродном аналоге атрана трансаннулярная связь $N \rightarrow \text{C}$ будет отсутствовать (рис. 2б) [17].

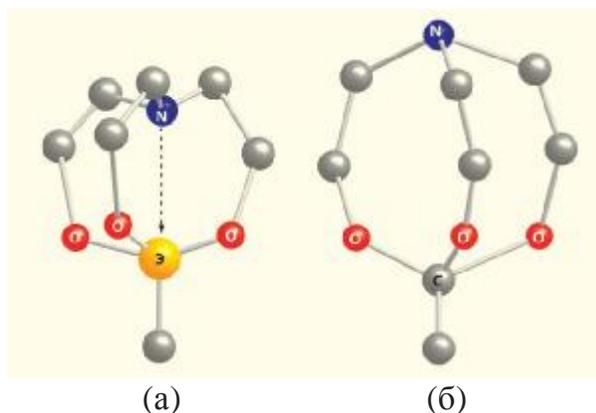


Рисунок 2. Атран (а) и его углеродный аналог (б) [17].

1.1. Силатраны.

Исторически так сложилось, что первыми и наиболее изученными атранами стали "силатраны" $R-\text{Э}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$, где в качестве элемента (Э) выступает эссенциальный (необходимый для жизни) кремний и реализуется связь $\text{N} \rightarrow \text{Si}$.

Открытие академиком М.Г. Воронковым специфического физиологического действия силатранов [3] явилось отправным пунктом создания нового научного направления на стыке химии, биологии и биохимии - "биокремнийорганической химии" [3,4,7].

Менее изучены аналоги силатранов, производные диэтаноламинов $\text{R}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}$ и моноэтаноламинов $\text{R}_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$, в которых взаимодействие $\text{N} \rightarrow \text{Si}$ ослаблено ("квасилатраны" и "гипосилатраны", соответственно, М.Г. Воронков).

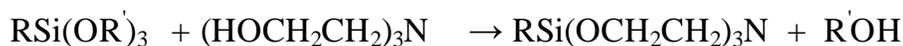
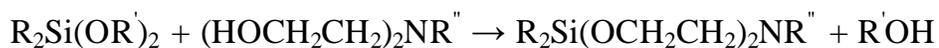
1.1.1. Синтез силатранов.

Синтез и химические свойства силатранов $\text{RSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ и их аналогов – квасилатранов $\text{R}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}$ и гипосилатранов $\text{R}_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ описаны в монографиях [4,7-9,15], обзорах, [10-13,16,18], статьях и патентах [1-3,5,6].

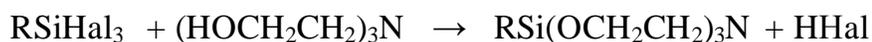
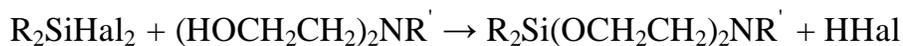
К началу наших исследований для получения силатранов и квазисилатранов были разработаны следующие методы, которые можно обобщить как:

- Реакции формирования силатрановой или квазисилатрановой группировки:

а) синтез на основе соединений со связью Si-O (реакция переэтерификации ди-, три-, тетраалкоксисиланов три- или диэтанолaminaми:

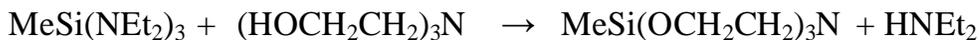
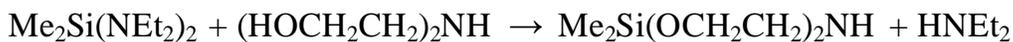


б) синтез на основе соединений со связью Si-Hal:

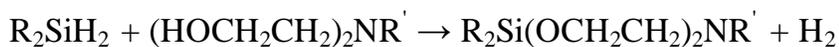


Таковыми же методами получены и металлатраны $R-M(OCH_2CH_2)_2N$, где $M = Ge, Sn, Mo, V, Ti$ [7,11,13].

в) синтез на основе соединений со связью Si-N:

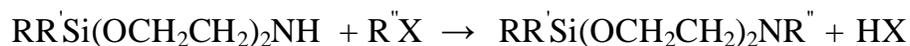


г) синтез на основе соединений со связью Si-H (реакция дегидроконденсации ди- и тригидросиланов:

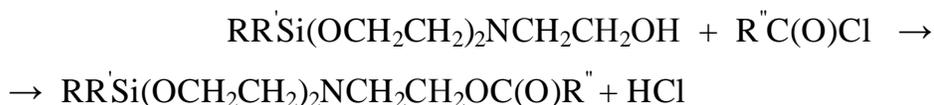


- Реакции силатранирования (введения силатрановой или квазисилатрановой группировки в молекулы различных соединений):

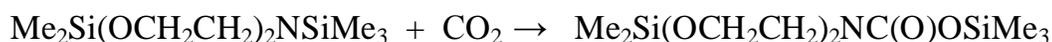
а) реакции алкилирования:



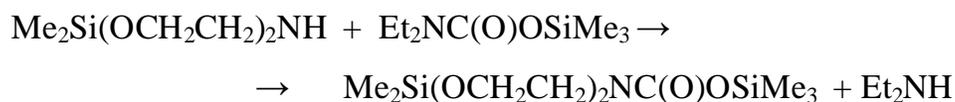
б) реакции ацилирования:



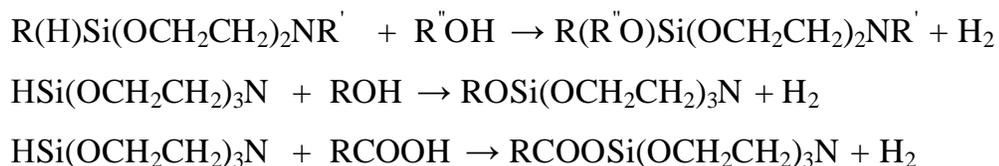
в) реакции карбоксилирования:



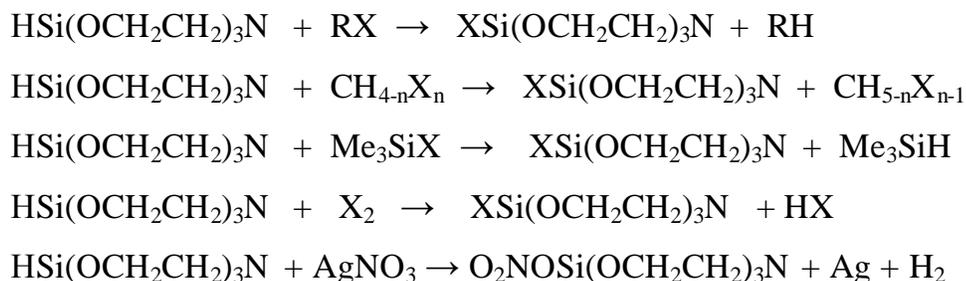
г) реакции переаминирования:



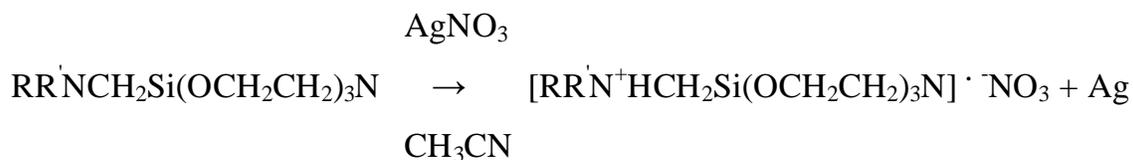
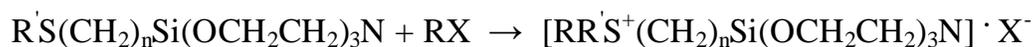
д) реакции дегидроконденсации:



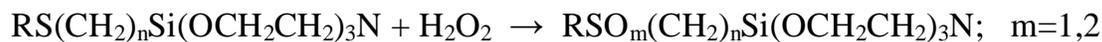
е) реакции восстановления:



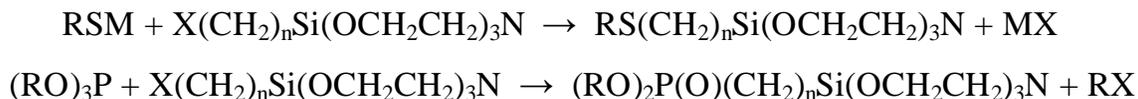
ж) реакции образование органических солей 1-органилтиоалкил- и аминометил-силатранами:



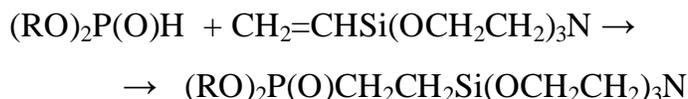
з) реакции окисления 1-органилтиоалкилсилатранов:



и) реакции замещения в 1-галогеналкилсилатранах:



к) реакции присоединения к 1-винилсилатрану:

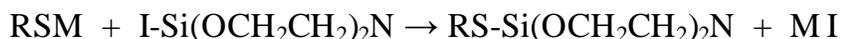
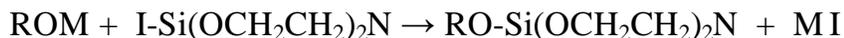




л) реакции расщепления связей C-O и Si-O 1-галогенсилатранами:



м) взаимодействие 1-галогенсилатранов с алкоголями и тиолями металлов:



п) образование комплексов солей MCl_n ($M = Ti, Al, Cu, Co$) с участием заместителей у атома кремния [18-20] или PhOH, HCl, CF_3SO_2OH , $MeBF_4$ с атомами кислорода или азота силатранильного скелета [21].

Из выше перечисленного, на наш взгляд, очевидно, что недостаточно исследованы реакции получения силатранов и квазисилатранов, содержащих специальные группировки, обладающие потенциальной фармакологической активностью. К ним можно, в первую очередь, отнести фрагменты R_2N- , $N\equiv C-$, $RC\equiv C-$, $ArYCH_2COO-$ ($Y = O, S, SO, SO_2, Se, Te$), сульфамидные ($RSO_2N=$) и гетероциклические группы (производные индена, пиррола, имидазола, индола), а также R_3M- ($M = Si, Ge$ и др. эссенциальные элементы).

В связи с этим одной из задач нашего исследования явилась разработка методов функционализации силатранов и квазисилатранов путем введения в их состав биоактивных заместителей с целью получения новых потенциально фармакологически активных веществ.

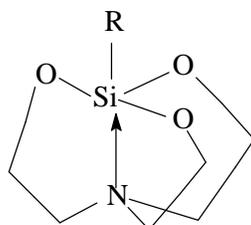
1.1.2. Строение силатранов.

Строение силатранов $R-Si(OCH_2CH_2)_2N$, изучено методами определения дипольных моментов, ИК, УФ, ЯМР, ЯКР-спектроскопии, масспектрометрии, рентгеновской дифракции, квантовохимических расчетов и подробно описано [9-11,13, 22-28].

Показано, что в молекулах силатранов межатомное расстояние $N \cdots Si$ составляет 2.1-2.5 Å, что значительно меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атома кремния и азота (3.5 Å). Это является убедительным доказательством существования взаимодействия между этими атомами.

При этом связь $N \rightarrow Si$ направлена вовнутрь силатранового остова.

Именно благодаря трансаннулярной (сквозной кольцевой) связи $N \rightarrow Si$ силатраны имеют уникальную трициклическую "атрановую" структуру:



1.1.3. Применение силатранов.

Силатраны пока не нашли применение в технических отраслях промышленности. Вместе с тем большие возможности открывает их использование в медицине и сельском хозяйстве.

В состав силатранов входят фрагменты этаноламина $-NCH_2CH_2OH$, участвующего в метаболизме многих живых клеток и являющегося составной частью фосфолипидов (кефалины, лецитин, фосфатидилсерин и др.), гормонов (дофамин, адреналин, норадреналин, серотонин), нейромедиаторов (глицин,

гистамин, ацетилхолин, анандамид, аспарат).

Однако физиологическая активность силатранов (и их аналогов) существенно отличается или превосходит активность исходных этаноламинов и определяется их арановой (квазиатрановой) структурой и характером заместителя у атома кремния.

Всесторонние исследования силатранов [22-28] показали, что эти соединения обладают широким спектром биологического действия [29-40].

Так, хлорметилсилатран (Мивал) [32,34] и этоксисилатран (Мигуген) рекомендованы как лекарственные средства: адаптогены, иммуномодуляторы, гиперхолестеринеметики [33-35,37-39].

Они стимулируют синтез нуклеиновых кислот, белковые метаболические процессы и регенерацию соединительных тканей у человека [36].

Представляют практический интерес результаты исследований влияния силатранов на физиологические функции животных, птиц [35] и насекомых [36]. Так, стимуляция биосинтеза белков, кроветворения и обмена веществ под действием силатранов улучшает многие физиологические показатели организма. Например, включение силатранов в пищевой рацион коров, свиней и овец увеличивает привесы на 14-50% [35].

Добавление силатранов в корм молодняка норок повышает их репродуктивность, жизнеспособность и развитие [36].

Куры, получавшие силатраны, повышают живую массу на 10-15 %. Яйценоскость кур-несушек возрастает на 11 % [35,36].

Этокси- и хлорметилсилатраны, как подкормка для пчел, увеличивают медосбор до 30 %. Использование этоксисилатрана при выкормке гусениц тутового шелкопряда увеличивает массу шелковой оболочки коконов на 15-25 % [9, 36,40].

Хлорметил- и этоксисилатраны интенсифицируют ростовые процессы, вызревание тканей и плодообразование у растений (зерновых, масличных, овощных, бахчевых, семечковых, косточковых, плодово-ягодных культур, хлопчатника, подсолнечника, клещевины, льна и табака) [9].

Они защищают клетки хлоропластов от повреждения при резких изменениях температуры, действию гербицидов и облучения, способствуют проникновению ауксинов через биомембраны.

Биологическую активность силатранов $N(CH_2CH_2O)_3Si-R$ связывают с наличием донорно-акцепторной связи $N \rightarrow Si$, приводящей к образованию необычной компактной трициклической структуры (рис. 1а, 2а) и высоким (5-10 D) дипольным моментом их молекул.

За счет образования водородных связей липидов и белков с атомами кислорода и диполь-дипольного взаимодействия происходит хемосорбция молекулы силатрана на поверхности клеточных мембран, а затем и проникновение силатрана или его метаболитов в саму клетку.

Таким образом, исследования биологической активности силатранов привели к созданию новых лекарственных препаратов и средств химизации сельского хозяйства: адаптогенов, стимуляторов роста и продуктивности животных, птиц, насекомых и растений.

Безусловно, такое широкое и всестороннее изучение силатранов, как нового типа биологически активных соединений потребовало 70-90-е годы привлечения десятков, если не сотен исследователей-специалистов из различных организаций и затраты значительных денежных средств.

В настоящее время финансирование подобных работ вследствие ограниченности ресурсов на научные исследования в России существенно сокращено. В связи с этим большое значение для первичного скрининга биологической активности приобретают экспресс-методы, которые позволяют

на достаточно высоком научном уровне с минимальными затратами хотя бы качественно провести сравнительную оценку активности новых соединений.

Как будет показано в гл. 3, такой метод был предложен нами для первичной оценки фармакологической оценки синтезированных новых силатранов.

1.2. Гидрометаллатраны.

Наряду с такими молекулярным соединениями как силатраны $N(CH_2CH_2O)_3Si-X$ (рис. 1а, 2а) к классу атранов относятся и их гидроксилсодержащие аналоги 2,8,9-тригидрометаллатраны (гидрометаллатраны, ГМА) $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$ (рис. 1б).

Гидрометаллатраны представляют собой ионные соединения триэтаноламина $N(CH_2CH_2OH)_3$ или его аналогов $RR_1N(CH_2CH_2OH)_n$ с солями металлов MX_n .

Металлы играют чрезвычайно важную роль в жизненных процессах [41-49]. Первые фундаментальные работы по их биологической роли появились в 40-50-х годах XX века. Число исследований в области медицинской элементологии в мире в настоящее время достигает 10.000 ежегодно [43].

По степени значимости для организма человека макро- и микроэлементы делят на следующие группы [46-49]:

- эссенциальные (жизненно важные) - это все макроэлементы (Н, О, N, С, Са, Cl, F, К, Mg, Na, P, S) и 8 микроэлементов (Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn);
- условно (в зависимости от концентрации) эссенциальные (В, Со, Ge, Li, Si);
- условно (в зависимости от концентрации) токсичные (Ag, As, Au, Br, Ga, In, Ir, Ni, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Sn, Sr, Ta, Te, Th, U, W, Y, Yb, Zr);
- токсичные элементы (Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ва, Tl, Bi).

Из 92 имеющихся в природе химических элементов 81 присутствует в организме человека [42] и входят в состав всех жидкостей и тканей.

Регулируя более 50 000 биохимических процессов [47], они необходимы для функционирования мышечной, сердечно-сосудистой, иммунной, нервной систем [48,49], принимают участие в синтезе жизненно важных соединений, обменных

процессах, кроветворении, пищеварении [44], входят в состав гормонов. Например, цинк – составная часть инсулина и половых гормонов [45], а кобальт - витамина В₁₂ [50].

Многие макро- и микроэлементы, точнее катионы металлов Ca⁺², Cu⁺², Fe⁺², Fe⁺³, Mg⁺², Mn⁺², Mo⁺², Ni⁺², Zn⁺², являются активаторами более 300 ферментов. Большинство биохимических реакций протекают по следующей схеме: субстрат + фермент + микроэлемент-активатор (катализатор) = реакция [45].

В биологических системах показатель pH ~ 7. При таком pH ионы металлов могут действовать либо как нерастворимые гидроксиды, либо как аквагидроксикомплексы. При получении металлов из окружающей среды организм вынужден принимать их в виде растворимых соединений. Это возможно только в случае комплексных соединений этих металлов с органическими лигандами, например белками (протеинами).

Органические, хелатные и другие Pt, Au, Zn, Co, Mo, B, Fe, Cu, Bi, Pd, Ru, Ln, Th, Ac, Ra, Sm, Gd-содержащие соединения, используются для диагностики и лечения таких заболеваний, как рак (крови, кожи, легких, печени, груди, простаты, головного мозга), герпес, ВИЧ, диабет, болезнь Альцгеймера, а также в качестве антиметастатических агентов, маркеров и контрастных материалов. Для таких соединений введен специальный термин – "metallo drugs" (металлосодержащие лекарства) и совсем недавно (2013г.)

Барри и Садлером (Barry and Sadler) составлена своеобразная медицинская периодическая таблица элементов (табл. 1) [51].

Таблица 1. Медицинская периодическая таблица элементов [51]

H																	He	
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt										
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

- эссенциальные (необходимые для жизни) элементы – белый шрифт;
- медицинские радиоизотопы – зеленый цвет;
- элементы для терапии – синий цвет;
- элементы для диагностики – оранжевый цвет;

Таблица 1 почти полностью совпадает с периодической таблицей элементов (табл. 2), которую еще в 1961 г. предложил Эмануэль Ревичи.

Он разделил элементы периодической системы в соответствии с анаболическим (образование клеток) или катаболическим (распад веществ) типом действия на живой организм [52]. В дальнейшем он использовал катаболические и анаболические свойства элементов (металлов) для создания селективных лекарственных препаратов на основе белков, содержащих координационно связанные ионы металлов, по сути – искусственных металлопротеидов.

Таблица 2. Периодическая таблица Ревичи анаболических и катаболических элементов (Revici's Periodic Chart of Anabolic and Catabolic Elements)

Revici's Periodic Chart of Anabolic and Catabolic Elements

Copyright © 2000 by Steven W. Fowler

Legend:

- Strongly Anabolic (Blue)
- Experimentally Anabolic (Light Blue)
- Theoretically Anabolic (Dark Blue)
- Strongly Catabolic (Red)
- Experimentally Catabolic (Light Red)
- Theoretically Catabolic (Dark Red)

Organizational LEVELS: 1 Systemic, 2 Metazoic, 3 Cellular, 4 Nuclear, 5 Sub-nuclear, 6 Primary, 7 Primary.

Quantum LEVELS: 1 Systemic, 2 Metazoic, 3 Cellular, 4 Nuclear, 5 Sub-nuclear, 6 Primary, 7 Primary.

Среди препаратов Ревичи были жидкие металлопротеиды на основе бериллия, висмута, калия, кальция, магния, меди, селена, цинка, которыми он с успехом лечил самых безнадежных больных. Однако, по ряду объективных и субъективных причин эти лекарственные средства до сих пор не признаны официальной медициной.

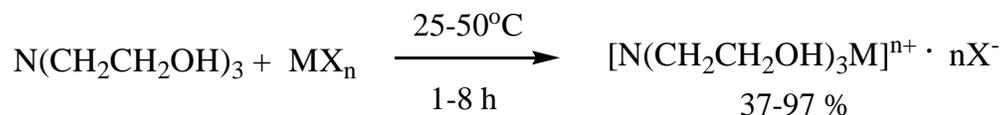
Модельные исследования комплексообразующих способностей органических соединений, присутствующих в организме, могут помочь в решении многих проблем, в равной мере интересующих медицину, фармацевтику и пищевую промышленность [53].

Так, широко проводились и проводятся исследования процессов комплексообразования металлов с различными аминокислотами [53-55] и в меньшей степени с аминспиртами [56-60].

Таким образом, биогенные аминспирты – этаноламины $N(CH_2CH_2OH)_n$ и их соединения с эссенциальными металлами – гидрометаллатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$ могут служить в качестве моделей для изучения процессов жизнедеятельности организма, а также строительных блоков при дизайне биологически активных соединений и передовых лекарственных средств.

1.2.1. Синтез гидрометаллатранов.

Реакция триэтанолamina (ТЭА) с металлическими солями MX_n легко протекает в спиртовой среде и приводит к образованию гидроксилсодержащих соединений $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$ – гидрометаллатранов (ГМА) с высокими выходами [61-75]:



$M = Na, Ba, Co, Ni, Cu$ и др.; $X = Hal, NO_3, SO_4, ClO_4, CF_3SO_3$ и др.; $n = 1, 2$.

Продукты реакции представляют собой бесцветные или окрашенные порошки, растворимые в воде.

1.2.2. Строение гидрометаллатранов.

Строение гидрометаллатранов установлено методами ИК, ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа [61-63].

Показано, что молекулы ГМА $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$, состоят из гидрометаллатранового катиона $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+}$ и аниона X^- , т. е. являются одновременно атранами и солями (ионными жидкостями).

Как и в силатранах (рис. 1а, 2а), в молекулах гидрометаллатранов осуществляется взаимодействие $N \cdots M$ между атомом азота и металла.

Длина связи $N \rightarrow M$ обычно короче, чем в силатранах (2.1-2.4 Å) и составляет 1.9-2.0 Å [61-63]. При этом связь $N \rightarrow M$ (как и связь $N \rightarrow Si$ в силатранах) направлена вовнутрь гидрометаллатранового остова. Благодаря наличию одной $N \rightarrow M$ и трех $HO \rightarrow M$ координационных связей катионы гидрометаллатранов (как и молекулы силатранов) имеют трициклическое "атрановое" строение (рис. 3а).

В то же время, в некоторых соединениях ($M = Ni, Co$) катион может иметь бициклическую структуру.

Так, по данным РСА, бициклический катион $[HOCH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)_2M]^{m+}$ образован одной $N \rightarrow M$ и двумя $HO \rightarrow M$ координационными связями. Одна из гидроксильных групп ТЭА остается свободной (рис. 3б) [64-72]. Вероятно это зависит от природы металла и, возможно, от условий выращивания кристаллов.

При соотношения реагентов ТЭА : $MX_n = 2:1$ синтезированы гидрометаллатраны типа "sandwich" $[N(CH_2CH_2OH)_3]_2M^{n+} \cdot nX^-$ [63-70,73-75], в которых металл координирует две молекулы триэтанолamina (рис. 3в) [72-75].

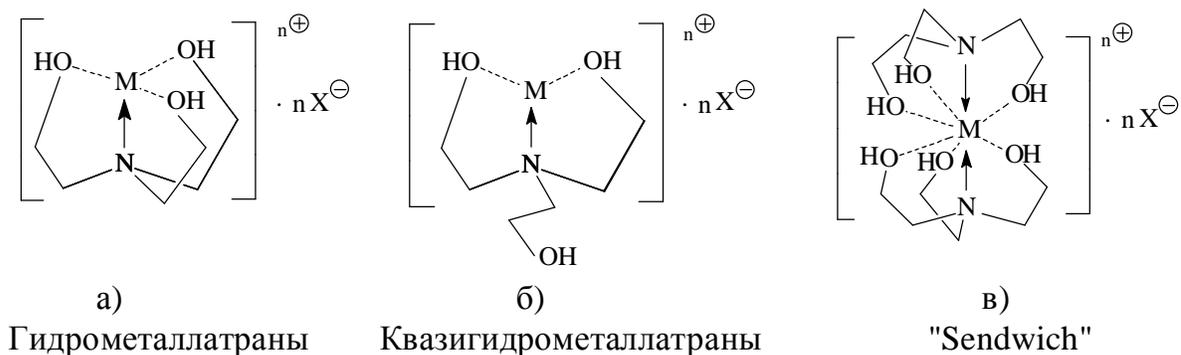


Рисунок 3. Типы гидрометаллатранов

В недавних работах [76,77] описан синтез, предполагаемое строение и некоторые свойства аналогов гидрометаллатранов – комплексов металлических солей трифторметансульфоновой кислоты с этаноламинами:



$\text{Zn}\{\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}\}_6 \cdot [\text{CF}_3\text{SO}_3]_2$, в которых металл координирует сразу 6 молекул моно- или диэтаноламина.

Вместе с тем, производные диэтаноламинов $[\text{RN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{M}]^{n+} \cdot n\text{X}^-$ (бициклические квазигидрометаллатраны) и моноэтаноламинов $[\text{RR}'(\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{M}]^{n+} \cdot n\text{X}^-$ (моноциклические гипогидрометаллатраны) изучены недостаточно.

1.2.3. Применение гидрометаллатранов.

Гидрометаллатраны находят применение в технических отраслях промышленности. По данным [78,79] ГМА и их аналоги являются перспективными соединениями для модификации литиевых аккумуляторов, в качестве катализаторов электровосстановления молекулярного кислорода [80], фотокаталитического производства водорода [81], а также для создания тонких пленок элементов (нанослоёв) для микроэлектроники при химическом осаждении из газовой фазы [82].

Гидрометаллатраны - потенциально биологически активные металлированные ионные жидкости.

В последнее десятилетие наблюдается лавинообразный рост исследований в области ионных жидкостей (ИЖ) – соединений, состоящих, подобно традиционным солям, из катионов и анионов, однако, в отличие от последних, жидких при комнатной температуре (выбор "комнатной температуры" достаточно условен, потому, что к ИЖ в настоящее время многие исследователи относят и соли, которые плавятся при температуре до 100° С и даже выше [83-101]).

Это связано, в первую очередь, с все расширяющимся спектром их применения. Количество оригинальных работ посвященных теме "ионные жидкости" составляет более 10.000, патентов – более 1000 (2012 г).

Авторами публикаций в 300-х журналах стали несколько тысяч авторов из 57 стран мира и 745 учреждений (рис. 4).

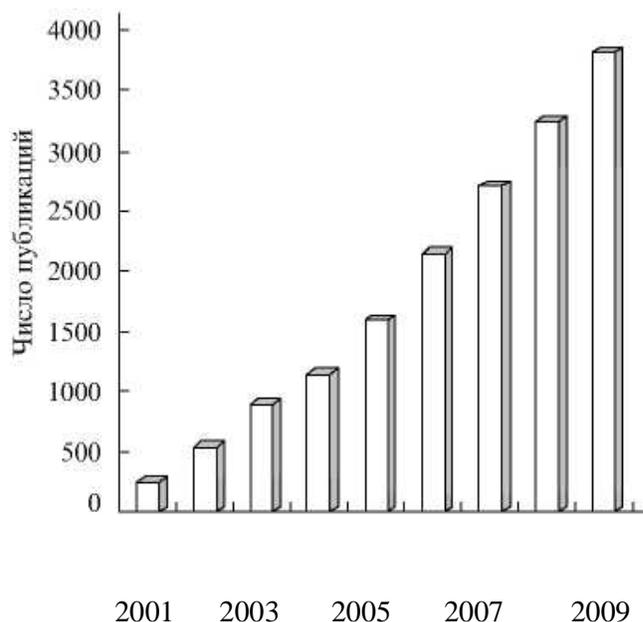


Рисунок 4. Число опубликованных в 2001-2009 гг. статей и патентов, содержащих ключевое слово "ионные жидкости" (Злотин С.Г., Махова Н.Н. // Успехи химии. - 2010. - Т. 79, №7. - С. 603-644).

Только в журнале Green Chemistry за 2010 год опубликовано около 400 статей, связанных с изучением ИЖ [97].

По мнению таких известных специалистов, как профессора R. D. Rogers и J. Pernak для ионных жидкостей можно выделить три периода их изучения [99]:

- первый этап – выявление уникальных физических свойств ИЖ, создание новых растворителей и катализаторов (2001 г.);
- второй этап – изучение комбинации полезных физических и химических свойств ИЖ, синтез новых энергоемких веществ, смазочных материалов и др. (2005 г.);
- третий, современный период – исследования ионных жидкостей в качестве активных фармакологических ингредиентов (active pharmaceutical ingredients, APIs) начался с 2007 года.

Это подтверждается недавними публикациями [100-103], в которых ИЖ рассматриваются как уникальные архитектурные платформы, где комбинируя биологически активные катионы и анионы можно управлять разработкой новых фармакологически активных соединений, сохраняя при этом желаемые физико-химические особенности ИЖ, например растворимость, липофильность и др.

Алканоамины являются базовыми соединения для получения серии, так называемых, алканоламмониевых ионных жидкостей (АИЖ), имеющих большие перспективы практического применения [104-114].

Первая (если относить к ИЖ и низкоплавкие соли) этаноламмониевая ионная жидкость – 2-гидроксиэтиламмоний нитрат $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{H}_3] \cdot [\text{NO}_3^-]$ с т. пл. 52°C была синтезирована еще в 1888 году Габриэлем (Gabriel S.) [104]. Однако многие исследователи первой ИЖ считают полученный Вальденом (Walden P.) в 1914 г. жидкий этиламмоний нитрат $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^+\text{H}_3] \cdot [\text{NO}_3^-]$ с т. пл. 12°C [105,106].

Позднее реакцией различных хлоридов аммония с кислотами Льюиса ($ZnCl_2$, $AlCl_3$, $FeBr_3$) синтезированы металлсодержащие ИЖ, например, по схеме: $[R_3N]^+ \cdot Cl^- + AlCl_3 \rightarrow [R_3N]^+ \cdot AlCl_4^-$.

Большое количество современных лекарственных препаратов и диагностических средств являются химическими соединениями в состав которых входят эссенциальные металлы. Исследования в этой области проводятся (спонсируются) такими известными компаниями, научными центрами и университетами, как Algeta ASA (Bayer), NIKIPHARMA, Cancer Research UK, University of Oxford, Ohio State University и др.

Во многих лекарственных металлсодержащих соединениях (metallo drugs) лигандами являются биологически активные азотсодержащие соединения – аммиак, амиды, азиды, азины, имиды, имидазолы, пиридины, порфирины, аминокислоты, этилендиамины и этиламины [51].

С этих позиций, такие ионные соединения, как гидрометаллатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$, сочетающие в одной молекуле биогенные алканолламины и эссенциальные металлы, можно отнести к потенциально фармакологически активным "металлированным алканоламмониевым ионным жидкостям" (МАИЖ) - прекурсорам металлоферментов и лекарственных средств.

Однако, примеров изучения биологической активности ГМА крайне мало.

В работе [115] исследовано влияние гидрометаллоатранов

$[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$, где $X = CH_3COO$; $M = Cu$ ("купримин"),

Zn ("цитримин"), Mn ("мартримин"), Ni ("нитримин"), на ростовую активность клеток суспензионной культуры сахарного тростника (*Saccharum officinarum*).

На основе статистического анализа полученных данных установлено, что гидрометаллатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$ в концентрациях 10^{-4} - 10^{-6} М влияют на ростовую активность *Sac. offic.* неодинаково. Показано, что цитримин – стимулятор роста клеток растений, а мартримин, купримин и нитримин являются ингибиторами.

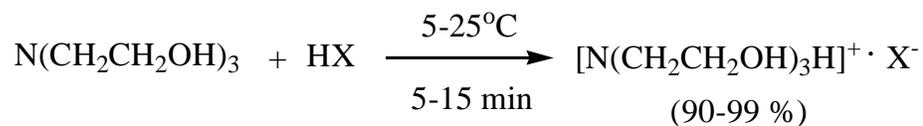
В патентах [116,117] цитримин заявлен как антидот этанола и монооксида углерода. Таким образом гидрометаллатраны являются перспективными соединениями для изучения их в качестве новых фармакологически активных веществ с целью создания на их основе передовых лекарственных средств.

1.3. Протатраны.

2,8,9-Тригидропротатраны (кратко протатраны, ПА) – $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$ (рис. 1в), как рассмотренные выше силатраны $N(CH_2CH_2O)_3Si-X$ (рис. 1а, 2а) и гидрометаллатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$ (рис. 1б, 3а), относятся к классу "атранов" и представляют собой ионные соединения триэтаноламина (ТЭА) с протонными кислотами НХ, где $X = Hal, SH, NO_3, SO_4, ClO_4$ и др.

1.3.1. Синтез протатранов.

Обычно реакция образования протатранов легко протекает при комнатной температуре в спиртовой среде по схеме:



$X = Cl, Br, NO_3, ClO_4, OOCR$ и др.

Полученные соединения представляют собой водорастворимые бесцветные порошки, а в некоторых случаях – прозрачные вязкие жидкости.

1.3.2. Строение протатранов.

По данным рентгеноструктурного анализа, подобно силатранам и гидрометаллатранам, протатраны – $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$ имеют "атрановое" строение (рис. 5):

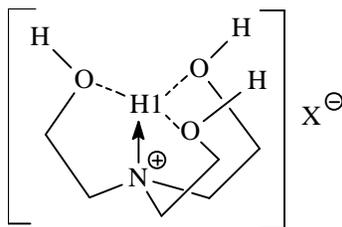


Рисунок 5. Строение протатранов

В работах [118-127] показано, что в молекулах протатранов, состоящих из катионов и анионов, межатомное расстояние $N \cdots H$ составляет 0.88-1.00 Å, что значительно меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атома азота и водорода (2.6 Å). Это является доказательством существования взаимодействия между этими атомами. При этом связь $N \rightarrow H$ направлена вовнутрь протатранового остова.

Три атома кислорода в протатранах окружают атом водорода группы ($N^+ - H1$) и образуется трифуркационная водородная связь $H1 \cdots O$.

Благодаря наличию связей $N \rightarrow H$ и $H1 \cdots O$ катионы протатранов имеют трициклическую "атрановую" структуру (рис. 5).

Кристаллическая структура протатранов сформирована из слоев протатрановых катионов $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+$ и анионов X^- . Внутри каждого слоя катион и анион связаны водородными мостиками $O - H \cdots X^-$.

1.3.3. Применение протатранов.

Производные триэтанолamina – протатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$, где $X = Cl, Br, NO_3, ClO_4, OOCR$ используются в промышленном производстве масел, жиров, косметики, в текстильной, лакокрасочной и кожевенной промышленности [60].

Известны и другие области их применения, например, при очистке промышленных газов от CO_2 и SO_2 , а также при производстве синтетических смол и клеев [60].

Однако, после открытия в 70-х годах школой академика М. Г. Воронкова специфической биологической активности протатранов

$[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OAr$, синтезированных на основе триэтанолamina и биологически активных арилоксиуксусных кислот $ArOCH_2COOH$ (синтетические аналоги природных фитогормонов), внимание исследователей сосредоточено, главным образом, на изучении их физиологической активности и поиске путей применения в медицине, биотехнологии и сельском хозяйстве.

С этой точки зрения, наиболее исследованы соединения ряда

$[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2YAr$, которые являются производными арилхалькогенилуксусных кислот $ArYCH_2COOH$, где $Y = O, S, SO_2$.

Последние, по литературным данным, могут быть носителями отдельных видов биологической, в том числе и фармакологической активности [128-142].

Так, арилоксиуксусные кислоты ($Y = O$), со второй половины прошлого века нашли широкое применение в качестве эффективных стимуляторов роста сельскохозяйственных растений и гербицидов для борьбы с сорняками в посевах различных культур [135].

Недавно обнаружено, что некоторые фенилоксиуксусные кислоты могут применяться для лечения различных респираторных заболеваний, включая астму и хроническую обструктивную болезнь легких [136].

Они также входят в состав лекарств для лечения заболеваний костей и суставов, кожных заболеваний, болезней желудочно-кишечного тракта, печени, сердечно-сосудистой и мочеполовой системы, аутоиммунных и аллергических расстройств, онкологических заболеваний [136].

Серосодержащие кислоты $ArYCH_2COOH$, где $Y = S, S, SO_2$ также проявляют высокую и разнообразную биологическую активность.

Например, 2-метил-4-хлор- и 2,4-дихлорфенилсульфанилуксусные кислоты обладают анестезирующими свойствами, а гипотензивную активность проявляет фторсодержащая фенилсульфанилуксусная кислота [137]. Кислоты, в состав которых входит 4-хлорфенилсульфанильная группа, проявляют гипохолестеринемическую и анестезирующую активность [138], препятствуют выделению гистамина из лейкоцитов крови, могут быть использованы как антиаллергические средства [139].

Циклогексилфенилэтилиденсульфинил(сульфонил)уксусные кислоты, их алкиловые эфиры и амиды обладают антитромботической активностью, положительно влияют на холестеринновый и триглицеридный обмен [140].

Гидразиды хлор-, метокси-, этокси-, нитро- замещенных акридинил-9-сульфанилуксусных кислот, являясь умеренно токсичными соединениями, проявляют нейротропную, противовоспалительную, анальгезирующую, антигипоксическую и противомикробную активность [141].

Исследовано влияние производных бензимидазолил-2-сульфанилуксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, на Т- и В-звенья иммунитета.

В зависимости от строения они оказывают как иммуностимулирующий, так и иммуносупрессивный эффект [142].

В 80-90 годы исследованиями, проведенными в Иркутском институте химии СО РАН совместно с рядом НИИ медицинского и сельскохозяйственного профиля показано, что трис-(2-гидроксиэтил)аммониевые соли арилоксиуксусных кислот – протатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OAr$ обладают высокой специфической биологической активностью [143-167].

Среди них разрешенный к применению в РФ как адаптоген широкого спектра действия лекарственный препарат трис-(2-гидросиэтил)аммоний-2-метил-фенилоксиацетат $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3$ (Трекрезан или Крезацин). Он проявляет ростстимулирующие [146-149, 151-153, 159,163, 164], адаптогенные [65,69,72] [148,152,155], гемопоэз- [71,72,75], иммуномодулирующие [155,156,158,160-162,166,167] свойства и перспективен для применения в медицине [144].

Крезацин используется в сельском хозяйстве [143] для увеличения урожайности и устойчивости сельскохозяйственных культур, для повышения продуктивности животноводства, птицеводства, рыборазведения, пчеловодства, является стимулятором роста микроорганизмов.

Серо- и селенсодержащие протатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2YAr$, где $Y = S, SO_2, Se$ проявляют биологическую активность [168-178], которая не уступает, а часто превосходит активность протатранов, где $Y = O$.

Они регулируют резистентность эритроцитов и функциональную активность тромбоцитов [170,173], обладают антиагрегационным [171], гипохолестеринемическим [175], цитотоксическим [176,178] действием.

В обзоре [177] приведены результаты испытаний и применения этих соединений в качестве новых высокоэффективных ростстимулирующих препаратов в биотехнологических процессах культивирования полезных бактерий, грибов, при производстве кормовых и пекарских дрожжей, пищевой лимонной кислоты, лечебно-профилактического препарата бифидумбактерина, в технологии изготовления пивоваренного солода, выращивания тутового и дубового шелкопряда.

Важно отметить, что описанные протатраны проявляют высокую ростстимулирующую активность в низкой концентрации (10^{-4} - 10^{-8} вес.%).

Эти данные ставят вопрос о необходимости углубленного исследования действия протатранов, в том числе новыми методами, разработанными Е. Б. Бурлаковой с сотрудниками (Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля). Последние позволяют выявить зависимость "доза-эффект" и определить механизм действия на живые организмы биологически активных веществ в низких и сверхнизких концентрациях [179-182].

Протатраны – протонные алканоламмониевые ионные жидкости.

Как было показано в разделе 1.2.3, в настоящее время бурно развивается направление исследований в области ионных жидкостей. Это связано с их уникальными свойствами [83-103].

Производные алканоламинов (этаноламинов) - протатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$ и их аналоги $[RR_1N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot X^-$, содержащие протонированный атом азота N⁺-H (рис. 1в и 4), имеют структуру соединений, которые в литературе получили название "протонные алканоламмониевые ионные жидкости" (ПАИЖ) [104-114].

Алканоламмониевые ионные жидкости специального назначения.

В последние 5 лет показано, что обладая необычными физико-химическими свойствами некоторые протонные алканоламмониевые ионные жидкости (ПАИЖ) нашли применение в качестве жидкостей специального назначения (Task-specific ionic liquids) [108-111, 183-203], например:

- 1) растворители в органическом синтезе [185,186,188,191,195,197,200]
- 2) растворители целлюлозы, лигнина, шелка [190,197]
- 3) растворители протеина и алкалоидов [108,189]
- 4) растворители / поглотители газов (CO₂, SO₂, N₂O, CH₃-CH₃, N₂) [109-112]
- 5) катализаторы различных реакций [184,187]
- б) оптически активные жидкости [183]

- 7) в синтезе и/или стабилизации нанобъектов [192,193]
- 8) электролиты [197]
- 9) для десульфуризации топлива [194,198].

Другие биологически активные алканоламмониевые ионные жидкости.

Выше была описана разнообразная биологическая активность протонных алканоламмониевых ионных жидкостей (ПАИЖ), производных триэтаноламина – протатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$.

Высокую физиологическую активность проявляют и алканоламмониевые производные такого биогенного вещества, как холин $[НОСН_2СН_2N(CH_3)_3]^+ \cdot OH^-$.

Так, широко применяемый противогистаминный, седативный лекарственный препарат "димедрол" $[(C_6H_5)_2НСОСН_2СН_2NH(CH_3)_2]^+ \cdot Cl^-$, содержащий протонированный атом азота $-NH^+(CH_3)_2$ имеет холиноподобную структуру протонированной алканоламмониевой ионной жидкости (ПАИЖ), а холинхлорид $[НОСН_2СН_2N(CH_3)_3]^+ \cdot Cl^-$ (витамин В₄), содержащий алкилированный атом азота $-N^+(CH_3)_3$, может быть отнесен к апротонным (алкилированным) ионным жидкостям (ААИЖ).

Другую группу соединений составляют лекарства, содержащие в молекуле не только активный холиновый катион $[-ОСН_2СН_2N(CH_3)_3]^+$ (как упомянутые выше димедрол, холинхлорид), но и анион X^- другого фармакологически активного вещества, что приводит к усилению полезных свойств (явление синергизма), а в некоторых случаях и изменению спектра фармакологической активности препарата.

Типичным примером может служить лекарственный препарат холинтеофилинат (бронхолитик, антиастматическое средство), состоящий из катиона холина (гепатопротектор) и аниона теофилина (аналептик).

Во всех рассмотренных примерах лекарств ионная структура обеспечивает стабильность, улучшенную растворимость, исключает явление полиморфизма (существование многих форм), способствует проявлению эффекта синергизма, повышению абсорбции и проникновения через клеточные мембраны.

Подтверждением этому могут быть недавние работы [99-103,194-196,199, 201-203], посвященные изучению новых ИЖ, в том числе протонных и алкилированных аммониевых ионных жидкостей (ПАИЖ и ААИЖ).

В [100-103] ИЖ рассматриваются как новые архитектурные платформы. Комбинируя нужные катионы и анионы (строительные блоки) можно конструировать уникальные по свойствам соединения [183-203], в том числе и фармакологически активные [204-219].

Авторы [204] исследовали цитотоксичность ионных жидкостей, в том числе алканоламмониевых ионных жидкостей (производные холина) $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3] \cdot \text{X}$ на клетках палочки *Escherichia coli*, лейкемии IPC-81, аденокарциномы HT-29, карциномы HeLa.

Представлены доказательства того, что эти ААИЖ индуцирует апоптоз (запрограммированная гибель) или некроз в клетках HeLa.

Механизм их воздействия на клетки изучается.

Японские исследователи [205] синтезировали и изучили физико-химические свойства ряда ААИЖ на основе холина и уксусной, молочной, винной кислот, полностью состоящих из нетоксичных, биосовместимых и биоразлагаемых компонентов, которые назвали "Био-ИЖ" (Bio-ILs).

Однако, перспективы практического применения этих веществ авторами не исследованы.

По нашему мнению, большие возможности для синтеза новых биологически (фармакологически) активных ионных жидкостей открывает использование других органических кислот, уже зарекомендовавших себя как эффективные и нетоксичные компоненты многих лекарственных средств.

В 2010 г. (США) и в 2011 г (Индия, Франция) показано, что ААИЖ - производные меченного ^{11}C [211] и ^{67}Ga [214] холина являются отличными маркерами при фотодинамической терапии рака головного мозга, предстательной и молочной железы.

Недавно проведено исследование токсического действия на клетки кишечной палочки *Escherichia coli* К-12 более 90 ИЖ, состоящих из катионов имидазола, пиридина, производных холина, бис(2-гидроксиэтил)диалкил- и трис(2-гидроксиэтил)алкиламмониевых катионов и лактат-, алканоат-, алкилсульфат- и фосфат-анионов. Найдено, что ИЖ на основе 2-гидроксиэтил-катионов и алкилсульфат-анионов не токсичны по отношению к кишечной палочке *Escherichia coli* К-12 и могут быть использованы в качестве эффективной среды для ряда биокаталитических процессов [213].

Показано, что некоторые фармацевтически активные ПАИЖ, состоящие из биологически активных катионов аммония и анионов протонных кислот могут быстрее, чем другие соединения, преодолевать клеточные мембраны. С помощью метода ИК- спектроскопии изучали проникновение ПАИЖ через силиконовую мембрану, моделировавшую кожу человека. Перенос ПАИЖ с внешней стороны мембраны на внутреннюю требовал от нескольких минут до часа (рис. 6) [217]:

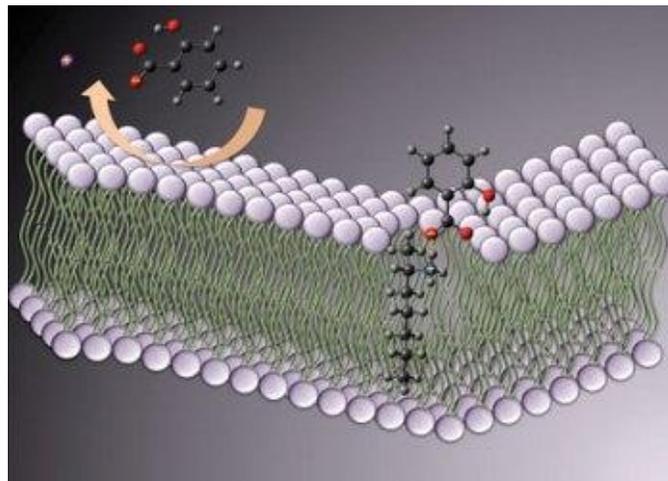


Рисунок 6. Проникновение ПАИЖ через силиконовую мембрану

Отмечено, что ПАИЖ проникают через модельную мембрану с большей скоростью, чем составляющие её исходные фармакологически активные соединения – предшественники ионных жидкостей.

Исследователи предполагают, что столь успешный транспорт протонных ионных жидкостей обуславливается тем, что они проникают через мембрану в форме водородо-связанных комплексов. Это делает ионные пары и их агрегаты «нейтральнее», облегчая проникновение через неполярную мембрану. Исследователи полагают, что результаты их работы являются наглядной демонстрацией возможности использования ионных материалов для доставки в организм фармакологически активных соединений.

Для борьбы с микробиологически индуцированной коррозией стали (нефте-, газопроводы, трюмы кораблей, корпуса подводных лодок и др.) в морской среде синтезировали ряд ИЖ, состоящих из катионов и анионов активных антисептиков и антибиотиков. Благодаря такому сочетанию повышается суммарная эффективность ИЖ (синергический эффект), они становятся, по терминологии авторов работы, " вдвойне активными ("dual active") и могут найти практическое применение [218].

Синтезирована серия биологически активных тетрагидроизохинолиновых производных, содержащих 2-гидроксиэтильные или триалкилсилоксиэтильные группы [220]. С иодистым метилом они образуют соли, имеющие строение алкилированных ИЖ, которые оказывают ингибирующее действие в отношении некоторых бактериальных / грибковых штаммов и клеточных линий опухолей NT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (гепатома). Отмечено повышение ингибирующей активности при введении триалкилсилильных заместителей.

В 2012 г. в Вашингтоне выпущено обозрение "Этанолламины" (Ethanolamines), в котором рассматривается широчайшее применение 2-гидроксиэтиламинов (моно-, ди-, триэтаноламинов) и их производных в различных отраслях промышленности, сельского хозяйства, медицины и др. [219].

Подводя итог обзору литературы надо отметить, что участвующие в метаболизме всех живых клеток биогенные 2-гидроксиэтиламины и эссенциальные элементы (Ca, Mg, Si, Fe, Zn, Co и др.) играют чрезвычайно важную роль в жизненных процессах [41-52] и являются перспективными для создания на их основе новых фармакологически активных веществ.

Органические, хелатные, ионные Pt, Au, Zn, Co, Mo, B, Fe, Cu-содержащие соединения уже используются в диагностике и лечении таких заболеваний, как рак, ВИЧ, диабет, болезнь Альцгеймера. Для них даже введен специальный термин "metallo drugs" (металлосодержащие лекарства) [51].

Известно также большое значение биологически активных протонных арилхалькогенилуксусных кислот $ArYCH_2COOH$, где $Y = O, S, SO, SO_2$, которые нашли широкое применение в качестве регуляторов роста растений.

Они обладают анестезирующей, антитромботической, антигипоксической, противовоспалительной, противомикробной активностью [135-142].

Расширение круга оригинальных лекарственных средств и материалов для медицины, микробиологии и биотехнологии на основе биогенных этаноламинов, эссенциальных элементов и биологически активных кислот, на наш взгляд, является актуальной проблемой.

Одним из путей решения проблемы является синтез новых биологически активных соединений на основе триэтаноламина $N(CH_2CH_2OH)_3$ – "атранов" и родственных им солей (ионных жидкостей).

С этих позиций силатраны $N(CH_2CH_2O)_3Si-X$, гидрометаллатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^{n+} \cdot nX^-$, (M = Zn, Co, Ni, Fe), протатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$, (X = $^-OOCCH_2YAr$) и их аналоги, сочетающие в одной молекуле биогенные этаноламины, эссенциальные металлы (или катионы металлов) и анионы биологически активных арилхалькогенилуксусных кислот являются перспективными фармакологически активными соединениями.

Такие авторитетные исследователи в химии ионных жидкостей, как K.R. Seddon, D.R. MacFarlane, J. Stojmenovski, V. Kumar, S.V. Malhotra, R.D. Rogers, J. Pernak в недавних публикациях [100-103] предлагают ИЖ в качестве базовых продуктов. Комбинируя нужные катионы и анионы можно конструировать новые уникальные соединения [183-203], в том числе биологически и фармакологически активные [204-219].

Таким образом, дизайн и изучение биологической активности "атранов" (и родственных ионных соединений) для микробиологии, биотехнологии, медицины относится к одной из приоритетных задач элементоорганической химии.

ГЛАВА 2. АТРАНЫ И ИОННЫЕ КОМПЛЕКСЫ В ДИЗАЙНЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(Обсуждение результатов)

Производные триэтанолamina – атраны (силатраны, гидрометаллатраны, протатраны) представляют собой целый класс соединений с уникальной трициклической структурой (рис. 1а,б,в). При этом гидрометаллатраны и протатраны (рис. 1б,в) – ионные соединения и по современным понятиям их можно отнести к ионным жидкостям, интерес к которым в последнее время приобрел лавинообразный характер.

Синтез, строение, физико-химические свойства и биологическая активность некоторых атранов хорошо изучены. Вместе с тем, получение новых типов атранов, а также изучение их физиологического и фармакологического действия представляет особый интерес для химии, микробиологии, биотехнологии и медицины.

2.1. Базовые соединения для синтеза биологически активных веществ.

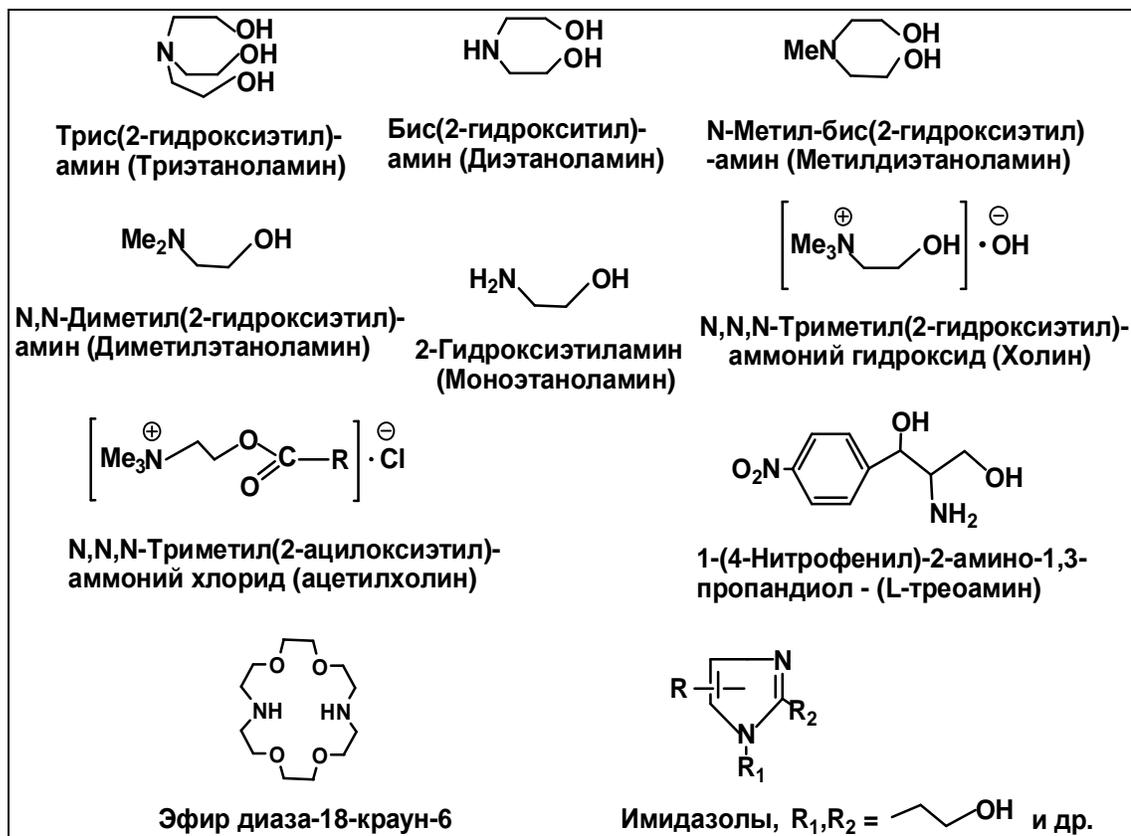
В настоящей работе в качестве основы для дизайна новых физиологически активных атрановых систем и ионных комплексов нами использованы биогенные (участвующие в жизнедеятельности организмов) 2-гидроксиэтиламинны, биологически активные арилхалькогенилуксусные кислоты, а также соединения эссенциальных (жизненно необходимых) элементов / металлов:

2-гидроксиэтиламинны $R_1R_2N(CH_2CH_2OH)_n$ и их производные участвуют в важных процессах внутриклеточного метаболизма.

Они являются составной частью фосфолипидов (лецитин, кефалин), холина, ацетилхолина, эфедрина, гистамина, антигистаминных (антигистамин), антиаллергических (димедрол, ригидил, линадрил) и противораковых (стрептозотоцин, сарколизин) средств, а также мощными комплексообразующими агентами (лигандами).

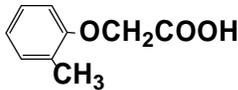
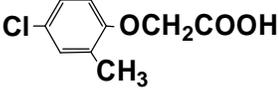
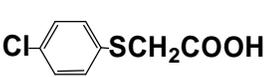
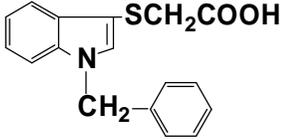
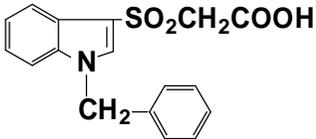
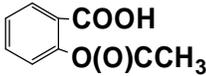
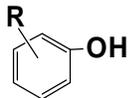
В исследования были вовлечены и другие активные амины: 1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиол (L-треоамин), эфир диаза-18-краун-6, имидазолы, 1,1-диметилгидразин (табл. 3).

Таблица 3. Биогенные амины



Арилхалькогенилуксусные кислоты $ArYCH_2COOH$ ($Y = O, S, SO_2$) (табл. 4) обладают широким спектром биологического действия и нашли применение в медицине и сельском хозяйстве. Так, в гл. 1 уже отмечалось, что органилокси-, -сульфанил-, -сульфинил-, сульфонилуксусные кислоты и их производные проявляют противовоспалительное, анальгезирующее, нейролептическое, цитостатическое действие, оказывают влияние на сердечнососудистую систему, стимулируют рост растений [128-144].

Таблица 4. Биологически активные кислоты

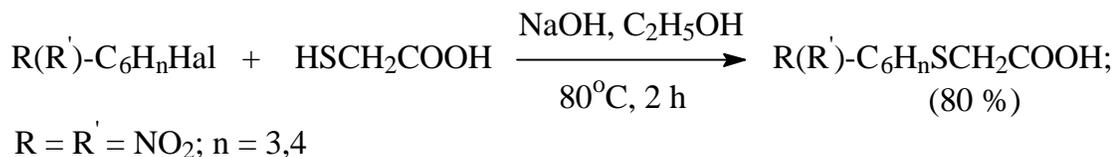
 Фенилоксиуксусная	 4-Хлорфенилоксиуксусная	 2-Метилфенилоксиуксусная
 4-Хлор-2-метилфенилоксиуксусная	 4-Хлорфенилсульфанилуксусная	 4-Хлорфенилсульфонилуксусная
 Индол-3-илсульфанилуксусная	 Индол-3-илсульфонилуксусная	 1-Бензилиндол-3-илсульфанилуксусная
 1-Бензилиндол-3-илсульфонилуксусная	 Ацетилсалициловая (Аспирин)	 Карболовые кислоты (Фенолы)

В отличие от выпускаемых промышленностью и доступных арилоксиуксусных кислот, арилсульфанилуксусные кислоты получали в лабораторных условиях реакцией органилтиолов с монохлоруксусной кислотой [128]:



R = C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄ и др.

или арилгалогенидов, содержащих электроноакцепторные группы, с тиогликолевой кислотой [128]:



Особый интерес представляют производные индола. Кольцо индола является фрагментом молекул многих важных природных соединений, например, незаменимой аминокислоты триптофана, нейромедиатора головного мозга серотонина, мелатонина, буфотенина. Оно входит в состав алкалоидов, гормонов, галлюциногенов, лекарственных средств, например, индопана, индометацина. Индол служит исходным сырьем для синтеза гетероауксина, используется в парфюмерной и фармацевтической промышленности.

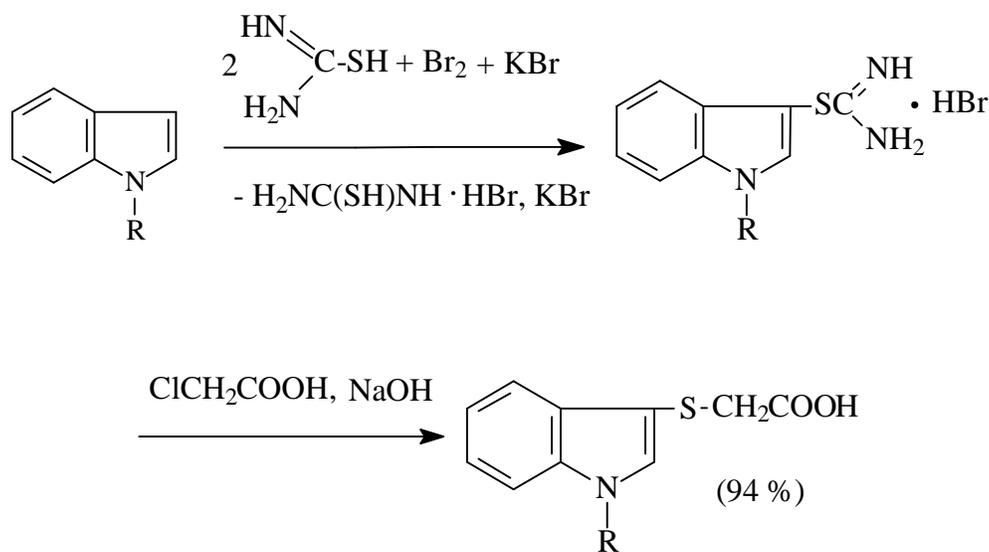
Ранее [129-134] был предложен однореакторный способ получения индол-3-илсульфанилалканкарбоновых кислот из 1-Н-, 1-метил(бензил)-, 2-метилиндола, тиомочевины, иода и галогенкарбоновых кислот.

Продолжая эти исследования, 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% [271].

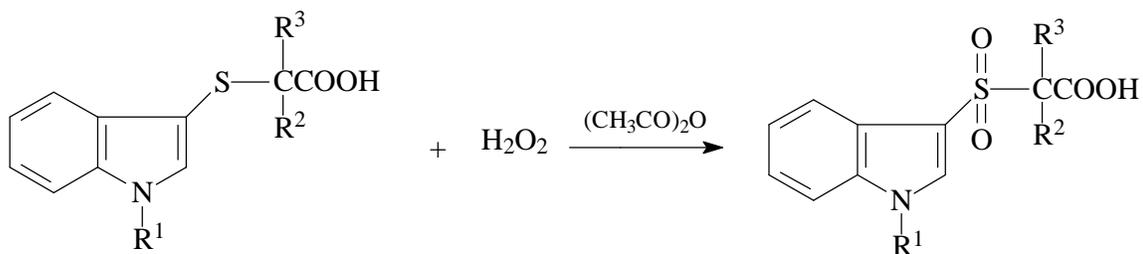
При исследовании процесса образования изотиуруниевых солей индолов установлено, что они могут быть получены только при одновременном введении в реакцию тиомочевины и индолов. В этом случае исключается присутствие в реакционной смеси избытка йода, приводящего к снижению выходов целевых продуктов за счет окисления исходного индола и его изотиуруниевой соли.

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%:



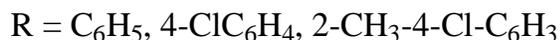
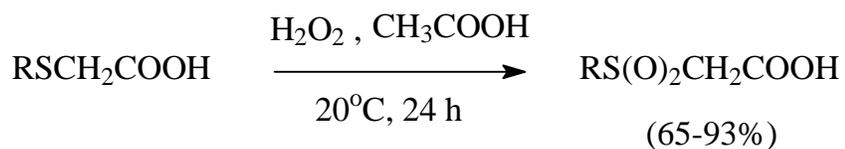
Для получения неизвестных ранее 1-R-индол-3-илсульфонилалканкарбоновых кислот разработан метод их синтеза реакцией окисления N-замещенных индолилсульфонилалканкарбоновых кислот перекисью водорода с выходом 88-92% по схеме [271]:



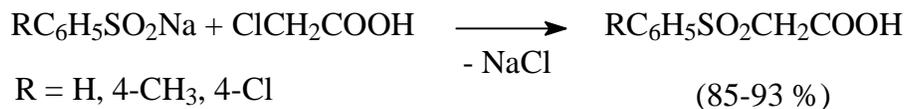
Реакцию проводили в уксусном ангидриде 50%-ой перекисью водорода при комнатной температуре с выходом до 80 %. Окисление товарной 30%-ной H_2O_2 в уксусной кислоте при 20°C также приводит к образованию индолилсульфонилалканкарбоновых кислот, но с меньшим выходом (70%).

Осуществить хемоселективное препаративное окисление 1-Н-индол-3-ил-сульфанилалканкарбоновых кислот не удалось. При действии 30%-ной перекиси водорода на индол-3-илсульфанилуксусную кислоту в среде ледяной уксусной кислоты при 20°C образуется соответствующий окисленный продукт с выходом лишь 9 %.

Для синтеза арилсульфонилуксусных кислот применен селективный метод окисления арилсульфанилуксусных кислот товарной 30%-ной перекисью водорода в ледяной уксусной кислоте при соотношении реагентов 1:2:2 в две ступени: с выдержкой смеси при комнатной температуре (24 час) и кипячением (15 минут) на заключительном этапе [271, 272]:



Удобным препаративным методом синтеза арилсульфонилуксусных кислот, исключая использование тиолов, является также конденсация арилсульфинатов натрия с монохлоруксусной кислотой по схеме [128, 129]:



В исследования были вовлечены и другие биологически активные кислоты. Например, ацетилсалициловая кислота (Аспирин) – лекарственное средство, оказывающее, жаропонижающее, противовоспалительное и антиагрегантное действие и фенолы, являющиеся составной частью гормонов (серотонин, тироксин, адреналин, дофамин, окситоцин, тестостерон).

Эссенциальные элементы / металлы Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Si и др. необходимы для поддержания процессов жизнедеятельности и роста организма человека.

Так, важные белки гемоглобин, миоглобин, цитохромы содержат железо.

Медь – кофермент дофамин-β-гидроксилазы. Кобальт – компонент кофермента витамина B₁₂. Никель находится в крови в виде комплексов с гистамином и альбуминами [41-47, 49,51].

Цинк – главный "неорганический гормон", входит в состав почти 300 ферментов и гормонов, влияет на структурирование 200 белков.

Недостаток железа в организме испытывают до 1 млрд населения Земли, хрома – 3, меди – 3.8, цинка – 4.5 млрд человек. При современном уровне загрязнения окружающей среды и неполноценном питании в организме возникает дисбаланс или дефицит металлов [46].

Как дисбаланс, так и дефицит эссенциальных металлов влечет за собой задержку умственного, физического и полового развития, снижение иммунитета, нарушение кроветворения и костеобразования, развиваются кожные и хронические заболевания, атеросклероз, ишемия, рак [41-49].

2.2. Синтез 1-органилсилатранов и их аналогов.

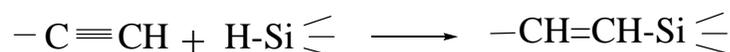
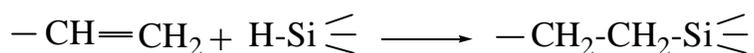
В литературном обзоре было показано, что 1-органилсилатраны $\text{RSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ и их аналоги (квазисилатраны) $\text{R}(\text{R}')\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}''$ получают на основе три- и ди- функциональнозамещенных 1-органилсиланов RSiX_3 и $\text{R}(\text{R}')\text{SiX}_2$.

В настоящее время эти соединения получают "прямым синтезом" (из кремнемедного сплава), методом высокотемпературной конденсации (ВТК) или с помощью реактива Гриньяра.

Однако, способы имеют недостатки. Это – относительно низкие выходы целевых продуктов (30-60 %). Кроме того, метод Гриньяра требует больших количеств легковоспламеняющихся растворителей (диэтиловый эфир, ТГФ), а "прямой синтез" и ВТК – нагрева реагирующих веществ. В первом случае процесс становится пожароопасным, во втором – энергоемким.

Перспективным способом получения функциональнозамещенных 1-органилсиланов, на наш взгляд, является каталитическая (H_2PtCl_6) реакция гидросилилирования непредельных соединений.

Присоединение гидросиланов к непредельным соединениям (реакция гидросилилирования) протекает по схемам:



С целью замены платинового катализатора мы исследовали ряд катализаторов на основе комплексных соединений металлов (Al, Ni, Co, Fe и др.) и установили, что они неэффективны или малоэффективны в этих реакциях [221-224].

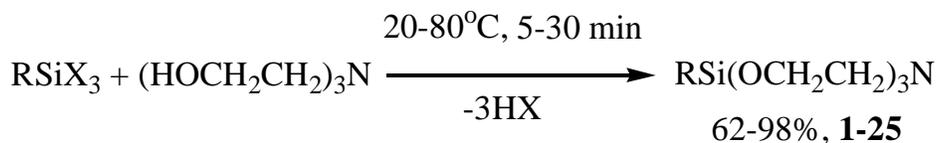
Нами найдено, что при использовании родий (I) дикарбонилацетилацетоната $Rhacac(CO)_2$ (применяется как катализатор гидроформилирования олефинов и карбонилирования спиртов) в качестве катализатора (0.5 моль. %) гидросилилирования, реакцию удается осуществить в мягких условиях (20-80°C) и достичь высокого выхода аддуктов [228].

Так, реакцией гидросилилирования этиленовых $RCH=CH_2$ (этилен, пропилен, бутен, циклогексен, инден, стирол, аллиламин и др.) и ацетиленовых $RC\equiv CH$ (ацетилен, винилацетилен, бутин-1, гексин-1, фенилацетилен и др.) соединений гидросиланами $HSiX_3$ или $H(R')SiX_2$ в присутствии $Rhacac(CO)_2$ с выходом до 97% получен широкий ряд 1-органилсиланов $RSiX_3$ и $R(R')SiX_2$, где R = алкил, циклоалкил, алкенил, алкадиенил и др.; R' = алкил; X = Cl, OAlk.

Таким образом, на основе реакции гидросилилирования нами разработаны удобные методы синтеза три- и ди- функциональнозамещенных 1-органилсиланов $RSiX_3$ и $R(R')SiX_2$ – прекурсоров 1-органилсилатранов и их аналогов [221-245].

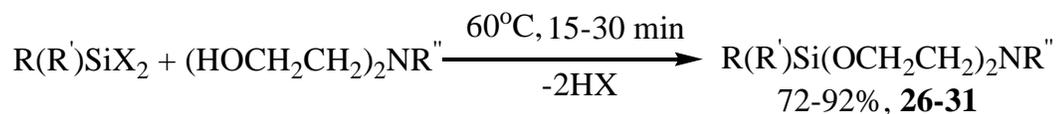
2.2.1. Реакция три- и дифункциональнозамещенных 1-органилсиланов с трис-, бис-(2-гидроксиэтил)аминами и бис-(2-гидроксиэтил)-халькогенидами.

Выше описано получение три- и ди- функциональных 1-органилсиланов $RSiX_3$ и $R(R')SiX_2$. Их последующее взаимодействие с трис-(2-гидроксиэтил)амином $N(CH_2CH_2OH)_3$, бис-(2-гидроксиэтил)аминами $R''N(CH_2CH_2OH)_2$, или бис-(2-гидроксиэтил)халькогенидами $E(CH_2CH_2OH)_2$, где E = O, S, Se, Te [221-243] приводит к образованию соответствующих силатранов **1-25** [226,233,236], квазисилатранов **26-31** [229, 233] или их халькогенсодержащих аналогов **32-35** [236] по схемам:

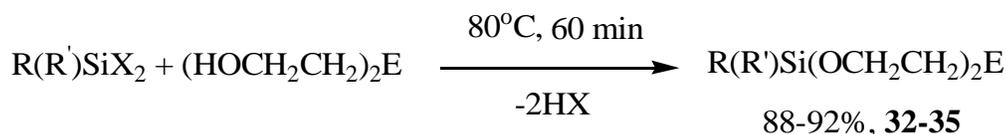


R = CH₃CH₂ (**1**), CH₃OCH₂CH₂ (**2**), C₄H₆ (**3**),
 C₄H₉ (**4**), цикло-C₅H₈ (**5**), C₆H₁₃ (**6**), цикло-C₆H₁₀ (**7**),
 C₆H₅CH₂CH₂ (**8**), C₈H₁₇ (**9**), H₂N(CH₂)₃ (**10**), ClCH₂CH₂ (**11**),
 Cl₂CH₂CH₂Cl (**12**), CNCH₂CH₂ (**13**), ClCH₂CH₂CH₂ (**14**),
 инденил (**15**), CH₂=CH (**16**), ClCH=CH (**17**), OHCH₂=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**).

Аналоги квазисилатранов – 1,3-диокса-6-халькогена-2-силациклооктаны (**33-35**) с атомами халькогена (S, Se, Te) получены впервые.

Их строение подтверждено методами ЯМР ¹H, ¹³C, ²⁹Si,

ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

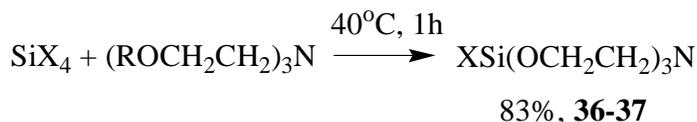
Интенсивность пика молекулярного иона в масс-спектрах (**32-35**) возрастает с увеличением атомного номера E: O < S < Se < Te.

Параметры спектров ЯМР ^1H и ^{29}Si для $\text{CH}_3(\text{CH}_2=\text{CH})\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{E}$ ($\delta^{29}\text{Si} = -25-26$ м.д.) и их ациклического аналога $\text{CH}_3(\text{CH}_2=\text{CH})\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ($\delta^{29}\text{Si} = -25$ м.д.) имеют близкие значения. В тоже время при E = Te ($\delta^{29}\text{Si} = -33$ м.д.) экранирование атома кремния повышено на 8 м.д.

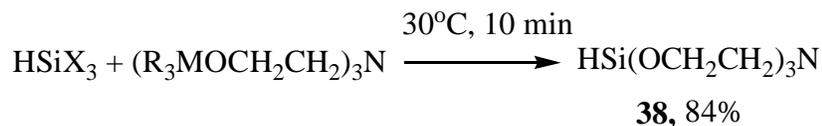
Данные свидетельствуют, что в ряду изученных соединений наличие трансаннулярного взаимодействия E→Si можно ожидать только при E = Te [236].

Новые 1,3-диокса-6-халькогена-2-силацикооктаны перспективны для их дальнейшего изучения в качестве синтонов для тонкого элементоорганического синтеза, светочувствительных материалов, аккумуляторов солнечной энергии, а также биологически активных соединений.

1-Хлор- (**36**), 1-бром- (**37**) и 1-гидросилатран (**38**) синтезированы с выходами 83-84 % по схемам [243]:



X = Cl (**36**), Br (**37**); R = H, SiMe₃

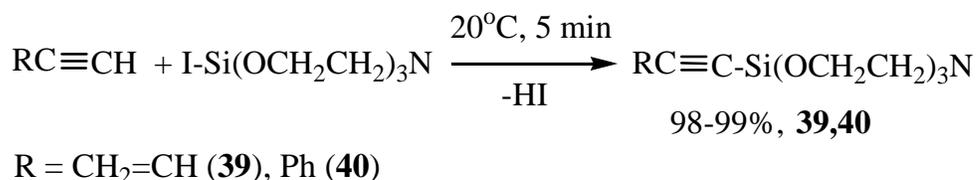
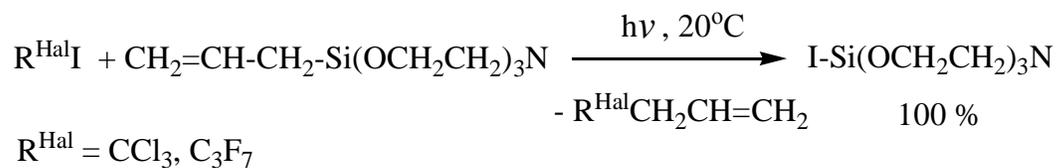


X = Cl, Br; R = Me, Et; M = Si, Sn

Использование в этой реакции вместо ТЭА его триметилсилиловых или -станниловых эфиров приводит к образованию продуктов более высокой степени чистоты.

2.2.2. Синтез 1-этинилсилатранов на основе 1-иодсилатрана.

Труднодоступные 1-органилэтинилсилатраны (**39,40**) синтезированы оригинальной реакцией 1-иодсилатрана, полученного *in situ* (из 1-аллилсилатрана и перхлор(фтор)иодалканов), с монозамещенными ацетиленовыми соединениями [231]:



Скорость реакции определяется природой заместителей у тройной связи. Электроноакцепторные заместители, увеличивающие кислотность ацетиленового атома водорода, способствуют протеканию реакции, тогда как электронодонорные – резко уменьшают скорость конденсации.

Так, например, реакция 1-иодсилатрана с 1-гексином не протекает в заметной степени даже за 24 ч при 30° С.

Этинилсилатраны могут найти применение в качестве электронорезистов и наноразмерных покрытий для электронной, рентгеновской и ионной микролитографии при создании современных электронных устройств [246], а также основы для создания биологически активных соединений.

2.2.3. Синтез квазисилатранов реакцией гидросилилирования этиленовых и ацетиленовых соединений.

В разделе 2.2. описано взаимодействие гидросиланов HSiX_3 с непредельными соединениями (реакции гидросилилирования) в присутствии найденного эффективного катализатора $\text{Rhacac}(\text{CO})_2$.

Для синтеза новых 1-органилсилатранов исследована реакция 1-гидросилатрана $\text{HSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ (**38**) и 1-гидроквазисилатранов $\text{H}(\text{R}^1)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^2$ с этиленовыми и ацетиленовыми соединениями.

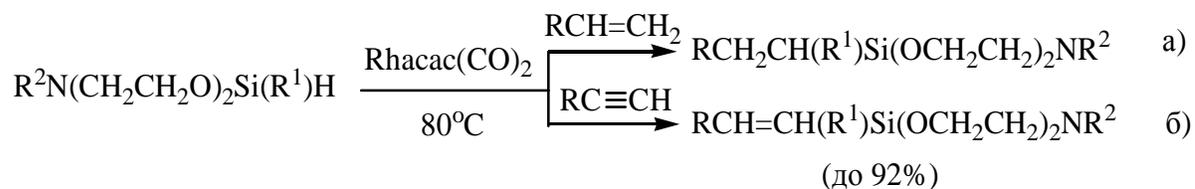
Их использование в качестве гидросилилирующих агентов ранее не удавалось.

Показано, что 1-гидросилатран не вступает в реакцию гидросилилирования с 1-гексеном, 1-гексином, фенилацетиленом, хлористым пропаргилом, винилацетиленом, 1-винилсилатраном, как в условиях термического, так и фотохимического инициирования.

Использование катализаторов H_2PtCl_6 , $\text{Pdacac}(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Rhacac}(\text{CO})_2$, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, перекись трет.-бутила или бензоила, также не привело к ожидаемому результату.

Таким образом, подтвердилась полная инертность **38** в реакции гидросилилирования [229].

В тоже время 1-гидроквазисилатраны $\text{H}(\text{R}^1)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^2$ при нагревании с ацетиленовыми и этиленовыми соединениями в присутствии $\text{Rhacac}(\text{CO})_2$ образуют соответствующие аддукты (**41-49**) по схеме [229, 233, 236]:



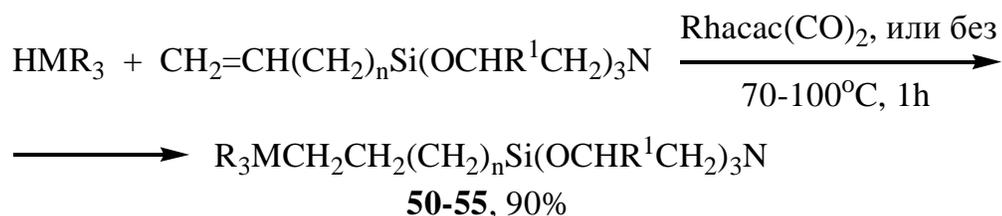
а) $R = C_4H_9$, $R^1 = Me$, $R^2 = Et$ (**41**); $R = Ph$, $R^1 = Me$, $R^2 = Et$ (**42**);
 $R = CH_2=CH$, $R^1 = Me$, $R^2 = Me$ (**43**); $R = CH_2=CH$, $R^1 = Me$, $R^2 = Ph$ (**44**);
 $R = C_8H_{17}$, $R^1 = Me$, $R^2 = Et$ (**45**); $R = Ph$, $R^1 = Me$, $R^2 = Me$ (**46**).

б) $R = C_4H_9$, $R^1 = Me$, $R^2 = Et$ (**47**);
 $R = Ph$, $R^1 = Me$, $R^2 = Et$ (**48**);
 $R = CH_2=CH$, $R^1 = Me$, $R^2 = Me$ (**49**).

Полученные [229, 233, 245, 246] экспериментальные данные свидетельствуют, что по реакционной способности соединения со связью H-Si можно расположить в ряд: $HSi(OCH_2CH_3)_3 > HSi(CH_2CH_3)_3 > H(CH_3)_2SiOSi(CH_3)_2H > H(R^1)Si(OCH_2CH_2)_2NR^2 > HSi(OCH_2CH_2)_3N$; $kt = Rhacac(CO)_2$.

2.2.4. Реакция гидрометаллирования непредельных 1-органилсилатранов.

С целью получения новых Si-замещенных силатранов изучена реакция гидрометаллирования 1-винил-, 1-аллил- и 1-этинилсилатранов (и их эзо-замещенных) [232, 235, 237, 239]. Так, взаимодействие 1-винилсилатранов с гидросиланами, -германами и -станнанами в присутствии или без катализатора (гидростаннирование) приводит к соединениям **50-55** по схеме:



$n = 0$, $R = Et$, $R^1 = H$, $M = Si$ (**50**);
 $n = 0$, $R = OEt$, $R^1 = H$, $M = Si$ (**51**);
 $n = 0$, $R = Et$, $R^1 = H$, $M = Ge$ (**52**);
 $n = 0$, $R = Et$, $R^1 = H$, $M = Ge$ (**53**);
 $n = 0$, $R = n-Bu$, $R^1 = H$, $M = Sn$ (**54**);
 $n = 0$, $R = n-Bu$, $R^1 = Me$, $M = Sn$ (**55**).

Активность гидридов металлов HMR_3 в этой реакции увеличивается в ряду: $\text{Si} < \text{Ge} < \text{Sn}$. Во всех случаях образуется терминальный аддукт с высоким выходом. Аналогично взаимодействуют с HMR_3 и неопределенные 1-органилквазисилатраны (соединения **56-58**) [232, 235].

Исследована реакция присоединения HMR_3 к интернальным кратным связям. При этом оказалось, что 1-(2-фенилвинил)силатран $\text{PhCH}=\text{CHSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ не реагирует с HMR_3 . В то же время, его ацетиленовый аналог $\text{PhC}\equiv\text{CSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ легко гидрометаллируется с образованием исключительно β -аддуктов (**59-60**) с выходом до 96% [235].

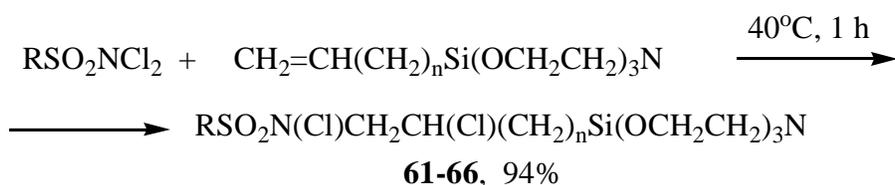
Полученные данные согласуются с известными, свидетельствующими о более высокой реакционной способности ацетиленовых соединений по сравнению с их этиленовыми аналогами в реакции гидросилилирования.

2.2.5. 1-Органилсилатраны, содержащие сульфонамидные группы.

Лекарственные препараты, содержащие арилсульфонамидную группировку ArSO_2NH - (стрептоцид, норсульфазол, сульфодиметоксин, сульфален и др.) широко применяются в медицине.

Силатраны, в состав которых входит арилсульфонамидная группа, не были известны.

Взаимодействием дихлорамидов бензол-, хлорбензол-, толуолсульфокислот с 1-винил- и 1-аллилсилатранами (CHCl_3 , аргон) с выходами до 94 % получены ранее неизвестные силатраны **61-66** (табл. 5), содержащие легко гидролизуемые связи $\text{N}-\text{Cl}$ по схеме [238-241]:



- 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 соединениям (табл. 5)

RSO₂NHCH₂CH(Cl)(CH₂)_nSi(OCH₂CH₂)₃N (**67-72**), где R = Ph, n = 0 (**67**);

R = 4-Cl-C₆H₄, n = 0 (**68**); R = 4-CH₃-C₆H₄; n = 0 (**69**); R = Ph, n = 1 (**70**);

R = 4-Cl-C₆H₄, n = 1 (**71**); R = 4-CH₃-C₆H₄; n = 1 (**72**).

При мольном соотношении реагентов 1: 2 реакция протекает с участием двух атомов хлора дихлорамида с образованием

RSO₂N[CH₂CHClSi(OCH₂CH₂)₃N]₂ (**73-75**), где R = Ph (**73**); 4-Cl-C₆H₄ (**74**);

4-CH₃-C₆H₄ (**75**).

Таблица 5. Характеристика соединений (**61-66**).

№	Т. пл. °С	Спектр ЯМР ¹ H (δ, м.д. CDCl ₃)					
		H _{аром}	CHCl	OCH ₂	CIN-CH ₂	NCH ₂	CH ₂ Si
61	75(112)	7.48-7.85 м	5.42 м	3.75 т	3.42 д 3.07 д	2.84 т	-
62	117(154)	7.38-7.84	5.44 м	3.77 т	3.30 д 3.06 д	2.87 т	-
63	88(120)	7.47-7.87 м	5.62 м	3.79 т	3.44 м	2.84 т	-
64	139(160)	7.47-7.95 м	6.22 м	3.82 т	3.46 м	2.91 т	1.16 т
65	102(128)	7.37-7.81 м	6.20 м	3.86 т	3.20-3.61 м	3.02 т	1.25 т
66	105(145)	7.40-7.82 м	6.20 м	3.87 т	3.30-3.57 м	2.97 т	1.21 т

* В скобках указаны т. пл. соответствующих N-H производных (**67-72**).

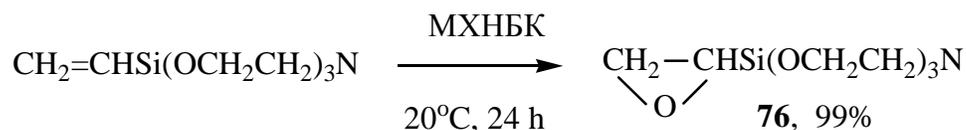
Сочетание в одной молекуле синтезированных соединений биологически активных арилсульфонамидной и силатранильной группировок делает их перспективными для дальнейших исследований в качестве новых биологически активных объектов.

2.2.6. 1-Силатранилоксиран.

Открытая в начале 20 века реакция окисления этиленовых соединений надкислотами (реакция Прилежаева) стала классическим методом получения оксиранов (эпоксидов), многие из которых обладают анальгетическим, нейротропным и цитотоксическим действием, а также влияют на исследовательскую и двигательную активность.

Нами исследовано взаимодействие 1-винил- и 1-аллилсилатранов с H_2O_2 , надбензойной (НБК) и м-хлорнадбензойной (МХНБК) кислотами.

Показано, что в результате реакции 1-винилсилатрана с МХНБК в присутствии Na_2CO_3 (буфер) количественно образуется 1-силатранилоксиран (**76**) по схеме [234]:



Аналогичным образом на 1-винилсилатран действует НБК, однако выход (**76**) ниже – 51%. Применение в качестве окислителей перманганата калия в присутствии дибензо-18-краун-6 или системы гидроперекись трет.-бутила - $\text{O}_2\text{Mo}(\text{асас})/\text{Mo}(\text{CO})_8$ к эпексидированию двойной связи не приводит. Исходные реагенты остаются без изменения.

В случае использования МХНБК при окислении 1-аллилсилатрана получен водорастворимый, Si-содержащий полимер.

Известно, что оксираны способны вступать в реакции со многими соединениями (вода, спирты, альдегиды, кетоны, амины, кислоты и др.).

Таким образом, синтезированный впервые 1-силатранилоксиран [234] можно рассматривать как "силатранирующий" агент для введения биологически активной силатранильной группы в молекулы различных органических и элементоорганических соединений.

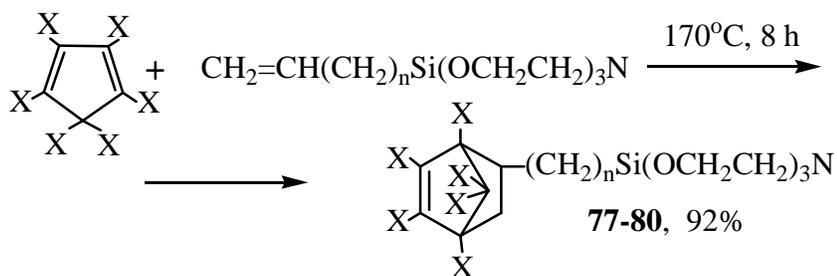
2.2.7. Синтез 1-циклоорганилсилатранов реакцией Дильса-Альдера.

В органическом синтезе одной из наиболее изученных реакций непредельных соединений является реакция Дильса-Альдера.

Данным методом было получено большое количество циклических соединений, обладающих практической ценностью.

С целью расширения методов синтеза функциональнозамещенных 1-органилсилатранов и получения новых типов перспективных биологически активных кремнийорганических соединений нами впервые проведена реакция Дильса-Альдера на основе 1-алкенил- и 1-алкадиенилсилатранов [247-250].

Показано, что 1-винил- (**16**) и 1-аллилсилатран (**19**) являются активными диенофилами. При 170⁰С в запаянной ампуле они вступают в реакцию диенового синтеза с цикlopентадиеном (ЦПД) с образованием аддуктов (**77-78**) и выходом до 92 %. Аналогично протекает реакция 1-винил- и 1-аллилсилатрана с гексахлорциклопентадиеном (ГХЦПД) (соединения **79-80**):



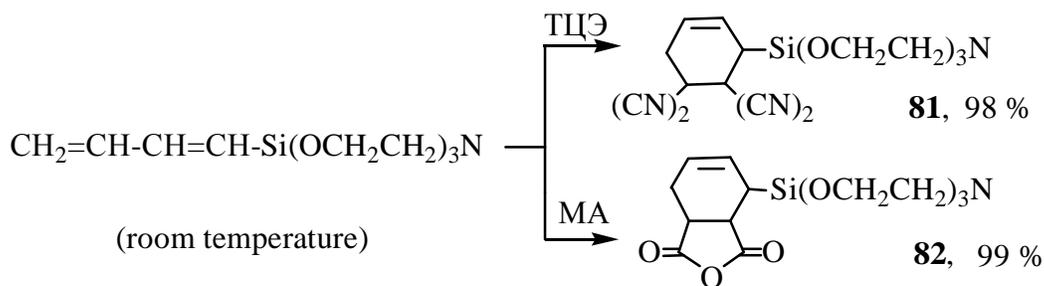
$n = 0, X = \text{H}$ (**77**); $n = 1, X = \text{H}$ (**78**); $n = 0, X = \text{Cl}$ (**79**); $n = 1, X = \text{Cl}$ (**80**)

По данным ЯМР ^1H (**77**) представляет собой смесь экзо- и эндоизомеров в соотношении 3:1.

ЦПД и ГХЦПД применяют для получения инсектицидных, фунгицидных веществ и металлоценов. Последние могут использоваться в качестве лекарственных средств. Можно предполагать, что циклические соединения с силатранильной группировкой (**77-80**) могут быть потенциально биологически активными веществами.

Синтезированный нами впервые 1-силатранил-1,3-бутадиен (**20**) является очень активным диеном. Так, его реакция с тетрацианэтиленом (ТЦЭ) и малеиновым ангидридом (МА) завершается за 1 час уже при комнатной температуре.

Выход аддуктов (**81-82**) близок к количественному [248]:



Аналогичные реакции квазисилатрана

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ (аддукты **83-84**) и ациклического силана $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ (аддукты **85-86**) с ТЦЭ и МА удалось осуществить лишь при 50°C и 100°C , соответственно.

Такое различие в реакционной способности связано со значительным электронодонорным эффектом силатранильной группировки ($\sigma = -0.40$), тогда как триэтоксисилильная группа проявляет слабые электроно-акцепторные свойства ($\sigma = +0.01$).

МА – это прекурсор при производстве химических средств для сельского хозяйства, таких как регуляторы роста растений (гидразид малеиновой кислоты), дефолиантов, инсектицидов и фармацевтических препаратов.

Можно предполагать, что введение фрагмента МА в молекулу силатрана может привести к изменению (повышению) его биологической активности.

2.2.8. Полимеры, содержащие 1-органилсилатранильные группы.

Ранее в литературе практически не было сведений о синтезе полимеров, содержащих в своем составе биологически активные силатранильные группировки. В то же время такие полимеры могут представлять интерес в качестве физиологически активных соединений.

С целью получения новых типов кремнийорганических полимеров впервые исследована реакция радикальной полимеризации 1-алкенилсилатранов [251]. Показано, что 1-алкенилсилатраны не вступают в реакцию гомополимеризации. Вместе с тем, эти соединения, содержат при атоме кремния π -донорные заместители и способны к сополимеризации с мономерами, обладающими электроноакцепторными свойствами, например с производными малеиновой кислоты – малеиновым ангидридом (МА) и малеимидом (МИ).

Установлено, что 1-винил- и 1-аллилсилатраны в присутствии радикального инициатора – динитрила азоизомасляной кислоты легко вступают в реакцию сополимеризации с МА и МИ.

Выход сополимеров (**87-90**) 35-70%. Молекулярная масса: 10000 - 60000.

Бесцветные порошки, хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО,

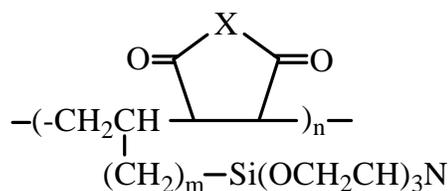
N-метилпирролидоне и ограничено в циклогексаноне.

В ИК-спектрах (**87-88**) имеются полосы поглощения 1760 и 1830 см^{-1} , соответствующие звеньям МА. В ИК-спектрах (**89-90**) - полосы поглощения 1700 и 1750 см^{-1} , соответствующие звеньям МИ.

В спектре ЯМР ^1H (ДМСО d_6 , δ , м.д.) синтезированных сополимеров присутствуют сигналы, характерные для силатранильной группировки:

3.65 (уш. с, OCH_2) и 2.82 (т, NCH_2). Эти данные однозначно свидетельствуют о том, что сополимеризация 1-алкенилсилатранов с МА и МИ протекает за счет реакции присоединения по двойным связям и не затрагивает силатранильную группу.

По данным спектральных исследований, строение полученных сополимеров можно представить следующим образом:



$\text{X} = \text{O}$, $m = 0$ (**87**); $\text{X} = \text{O}$, $m = 1$ (**88**); $\text{X} = \text{NH}$; $m = 0$ (**89**); $\text{X} = \text{NH}$; $m = 1$ (**90**)

Состав сополимеров, рассчитанный по данным элементного анализа, указывает на явную тенденцию к чередованию мономерных звеньев в цепи макромолекулы.

Таким образом впервые синтезированы новые представители карбоцепных кремнийорганических полимеров: полиорганосилатраны – перспективные биологически активные вещества.

Подводя итог, отметим, что нами разработаны разнообразные методы получения широкого ряда новых Si-замещенных силатранов, перспективных для дальнейшего изучения их биологической активности (рис. 7) [221-243].

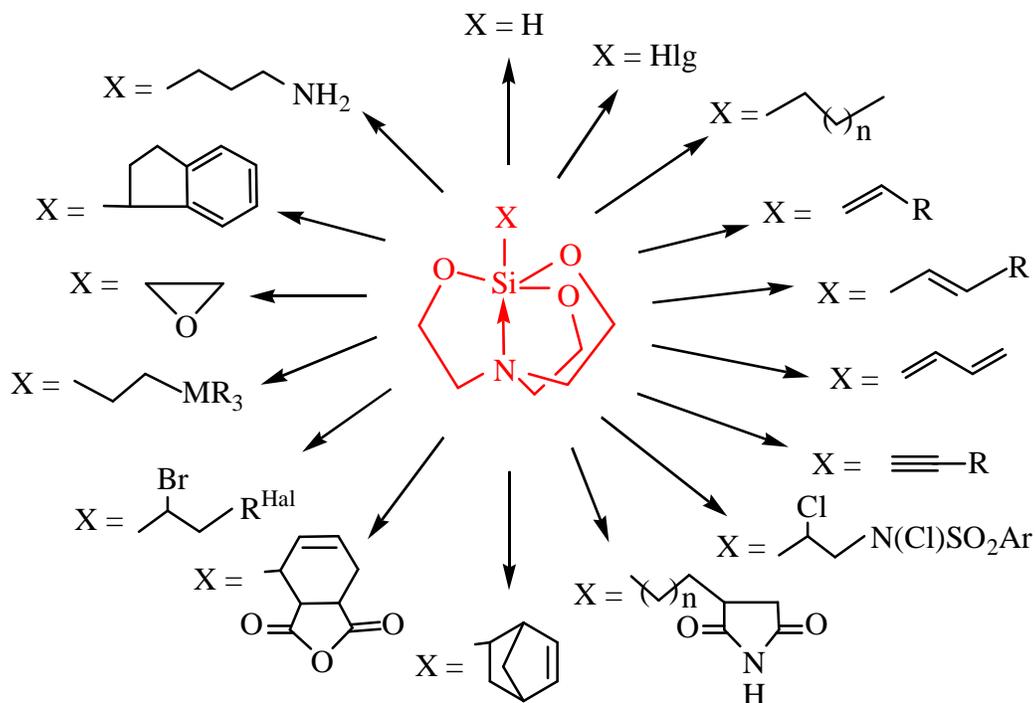


Рисунок 7. Si-замещенные силатраны

2.3. Ионные жидкости на основе 1-органилсилатранов.

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

Способность силатранов образовывать ониевые соли с участием атома азота долгое время являлась предметом дискуссий. Было обнаружено, что силатраны не реагируют с хлорной кислотой и иодистым метилом.

Это привело к заключению об отсутствии основных свойств у атома азота в силатранах вследствие наличия в них донорно-акцепторной связи $\text{N} \rightarrow \text{Si}$.

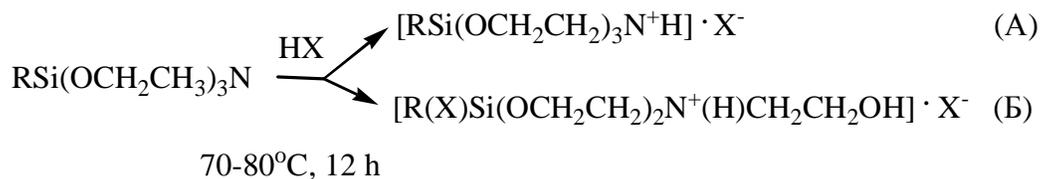
Однако, при взаимодействии 1-метилсилатрана с тщательно осушенным газообразным HCl удалось получить гидрохлорид $\text{CH}_3\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}^+\text{H} \cdot \text{Cl}^-$ (Imbenotte M., 1981).

Некоторые силатраны образуют соответствующие аммониевые комплексы с трифторметансульфоновой кислотой (Attar-Bashi M., 1998).

Результаты исследований основности силатранов, точнее основности их атома азота, обобщены в обстоятельном обзоре М. Г. Воронкова и сотрудников [252].

Аммониевые соли (ионные жидкости) на основе 1-алкилсилатранов и биоактивных арилхалькогенилуксусных кислот ранее не были известны.

Нами [253] исследована реакция 1-алкилсилатранов с 2-метилфенилоксиуксусной кислотой $2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{COOH}$ (входит в состав лекарственного препарата трекрезана) в метаноле (абс.) при $70\text{-}80^\circ\text{C}$ в течение 6-12 час. Можно было ожидать протекание реакции по двум направлениям: с сохранением (А) или расщеплением (Б) силатранового остова:

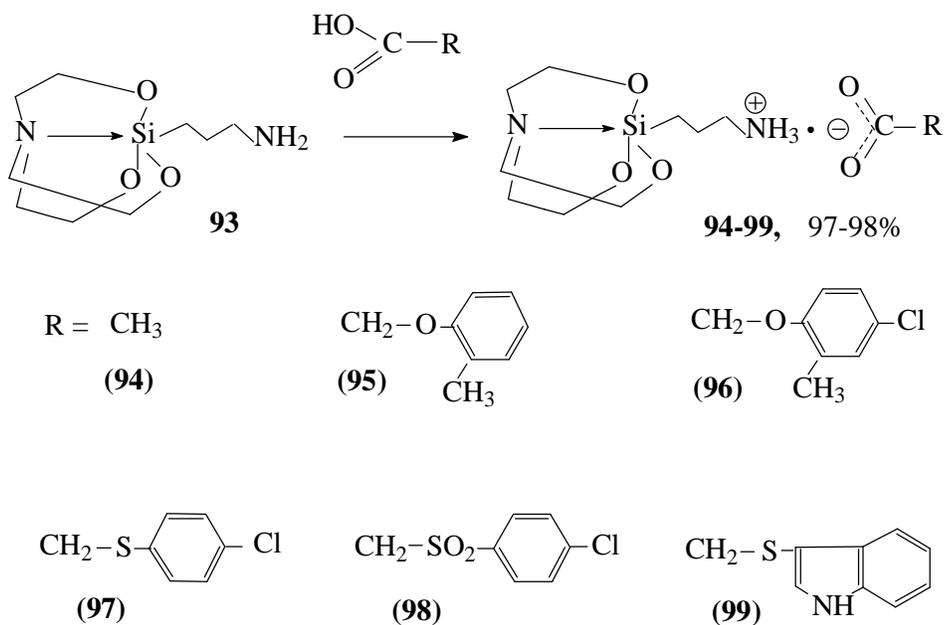


Однако, по данным ЯМР¹H, ¹³C, ¹⁵N, ²⁹Si, ИК-спектроскопии и элементного анализа, вместо ожидаемых продуктов (по схемам А или Б) с выходом 45-46 % получены соединения $[\text{R(OH)Si(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_2\text{N}^+\text{(H)CH}_2\text{CH}_2\text{OH}] \cdot \text{X}^-$; $\text{R} = \text{Me}$ (**91**), $\text{R} = \text{Et}$ (**92**), которые образуются, вероятно, в результате гидролиза продуктов (Б) $[\text{R(X)Si(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_2\text{N}^+\text{(H)CH}_2\text{CH}_2\text{OH}] \cdot \text{X}^-$ влагой воздуха.

Встречный синтез (**91-92**) осуществлен реакцией алкилтриалкоксисиланов с трис-(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метилфеноксиацетатом по схеме:

С целью получения новых потенциально биологически активных ионных жидкостей (ИЖ) в мягких условиях (15°С, 10 мин) осуществлена реакция 1-(3-аминопропил)силатрана (**93**) с уксусной и биоактивными арилхалькогенилуксусными кислотами.

В отличие от 1-алкилсилсилатранов (см. раздел 2.3.1.), реакция протекает с сохранением силатранового скелета и образованием ИЖ **94-99** по схеме [256]:



Ионные 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 , ^{13}C , ^{15}N , ИК-спектроскопии и элементным анализом.

2.4. Гидрометаллатраны и их аналоги.

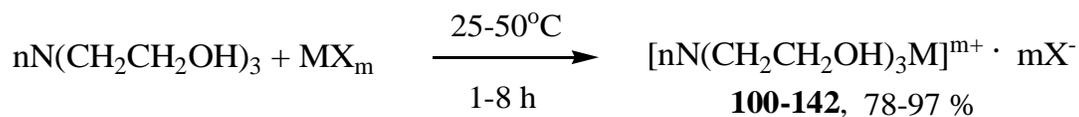
Большие возможности для повышения биологической активности соединений открывает введение в их состав эссенциальных (жизненно необходимых) металлов Mg, Ca, Mn, Cr, Mo, Fe, Co, Ni, Cu, Zn.

С этой точки зрения перспективны близкие аналоги силатранов – гидрометаллатраны (ГМА) $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^+ \cdot mX^-$ (рис. 1б).

Их можно отнести к металлированным ионным жидкостям.

2.4.1. Синтез гидрометаллатранов и их аналогов.

Реакцией ТЭА с металлическими солями хлористоводородной, уксусной и арилхалькогенилуксусных кислот нами [257, 258] синтезирована библиотека ГМА (**100-142**), в том числе неизвестные ранее **135-142**. В зависимости от соотношения реагентов и валентности металл способен координировать 1 и более молекул триэтанолamina $N(CH_2CH_2OH)_3$ (ТЭА) :



$n = 1-3; m = 2,3.$

n = 1, m = 2, X = Cl, M = Mg (**100**), Ca (**101**), Cd (**102**), Mn (**103**), Fe (**104**), Co (**105**), Ni (**106**), Cu (**107**), Zn (**108**).

n = 1, m = 2, X = OOCCH₃, M = Mg (**109**), Ca (**110**), Cd (**111**), Mn (**112**), Fe (**113**), Co (**114**), Ni (**115**), Zn (**116**).

n = 2, m = 2, X = Cl, M = Mg (**117**), Ca (**118**), Cd (**119**), Mn (**120**), Fe (**121**), Co (**122**), Ni (**123**), Zn (**124**).

n = 2, m = 2, X = OOCCH₃, M = Mg (**125**), Ca (**126**), Cd (**127**), Mn (**128**), Fe (**129**), Co (**130**), Ni (**131**), Zn (**132**).

n = 1, m = 3, X = Cl, M = Rh (**133**).

n = 2, m = 3, X = Cl, M = Rh (**134**).

n = 1, m = 2, X = OOCCH₂OC₆H₄-CH₃-2, M = Zn (**135**).

n = 2, m = 2, X = OOCCH₂OC₆H₄-CH₃-2, M = Zn (**136**).

n = 1, m = 2, X = OOCCH₂SC₆H₄-Cl-4, M = Zn (**137**).

n = 2, m = 2, X = OOCCH₂SC₆H₄-Cl-4, M = Zn (**138**).

n = 1, m = 2, X = OOCCH₂SO₂C₆H₄-Cl-4, M = Zn (**139**).

n = 1, m = 2, X = OOCCH₂S-Ind, M = Zn (**140**).

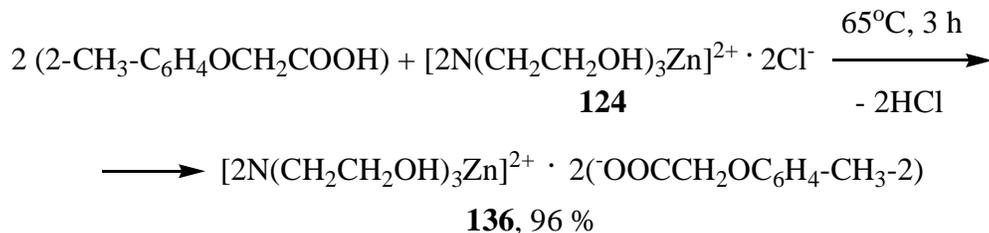
n = 2, m = 2, X = OOCCH₂S-Ind, M = Zn (**141**).

n = 1, m = 2, X = OOCCH₂S-Ind-CH₂C₆H₅, M = Zn (**142**).

Получены аналоги ГМА, например, квазигидроцинкатран

[CH₃N(CH₂CH₂OH)₂Zn]²⁺ · ⁻OOCCH₂OC₆H₄-CH₃-2 (**135a**) и гипогидроцинкатран [(CH₃)₂N(CH₂CH₂OH)Zn]²⁺ · ⁻OOCCH₂OC₆H₄-CH₃-2 (**135b**).

Соединение **136** синтезировано также ранее неизвестной для ГМА обменной реакцией анионов Cl⁻ в **124** на анионы 2-метилфеноксисукусной кислоты ⁻OOCCH₂OC₆H₄-CH₃-2 при кипячении смеси реагентов в метаноле по схеме:



Как отмечалось в литературном обзоре, биологическая активность гидрометаллатранов практически не исследована.

В связи с этим, основной целью синтеза большого набора ГМА (**100-142**) было выделение их в чистом виде для последующего скрининга некоторых, интересующих нас видов фармакологической активности.

Условно соединения **100-142** можно разделить на две группы.

В первую группу входят вещества, построенные из двух биологически активных компонентов – триэтанолamina и металла (**100-134**). В результате их объединения можно ожидать проявления синергического эффекта и/или обнаружения новых видов биологической активности, что и подтвердилось в процессе дальнейших исследований (см. глава 3).

В 2012 году подобные соединения (ионные жидкости или соли третичных аминов и некоторых кислот) получили название "dual active" (вдвойне активные) (Seter M., MacFarlane D. R.) [218].

Во вторую группу входят впервые синтезированные соединения **135-142**.

В них удалось совместить уже не два, а три активных компонента – триэтанолamin, металл и биологически активные арилхалькогенилуксусные кислоты.

Это было ярко продемонстрировано на примере соединения **135**, в состав которого входят атрановый катион, содержащий биогенный амин, высокоактивный эссенциальный металл цинк и анион 2-метилфеноксиуксусной кислоты

Результаты биологических исследований показали, что такое сочетание в одной молекуле трех активных начал приводит к существенному усилению полезных свойств соединения, т. е. развивая принцип "dual active" [218], открывается возможность создания лекарственных средств "triple active" (втройне активных).

2.4.2. Структура гидрометаллатранов и их аналогов.

Проведенные Веркейдом (Verkade J. G и др.) [61-70] и собственные рентгеноструктурные исследования гидрометаллатранов (ГМА) $[nN(CH_2CH_2OH)_3M]^+ \cdot mX^-$ ($M = Na, K, Li, Cd, Cu$ и др.; $X = Cl$ и др.) показали, что они состоят из трициклических гидрометаллатрановых катионов $[N(CH_2CH_2OH)_3M]^+$, содержащих одну $N \rightarrow M$ и три $HO \rightarrow M$ координационные связи и анионов X^- (рис. 1б и 3а).

Совместно с В. К. Вороновым и И. А. Ушаковым [259] методом спектроскопии ЯМР высокого разрешения (Bruker DPX250, широкополосный датчик ВВО5mmZ3074/58) исследованы растворы ГМА в воде при комнатной температуре (т.е. в биомиметических условиях).

Для этого были записаны и проанализированы спектры ЯМР на ядрах 1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{111}Cd модельных гидрометаллатранов ряда $MX_2 \cdot TЭА$ и $MX_2 \cdot 2TЭА$, где $M = Cd, Mg, Zn, Rh$; $X = Cl, CH_3COO$; ТЭА - триэтанолламин.

Использование указанных ЯМР-данных позволяет наиболее адекватно отражать специфику строения исследованных соединений.

Действительно, если спектры ЯМР ^{13}C и ^{15}N несут ценную информацию об особенностях молекулярного строения углеродного скелета органических соединений и их комплексов, то сигналы от ядер водородов, которые находятся на периферии молекулы, делают спектральную ЯМР-информацию более полной.

В процессе исследования мы сопоставили спектры ЯМР синтезированных гидрометаллатранов $MX_2 \cdot TЭА$ и $MX_2 \cdot 2TЭА$ (**102, 127, 117, 116, 132, 124, 129, 133, 134**), со спектрами триэтанолламина (ТЭА).

Совокупность полученных спектральных данных представлена в таблице 6.

Таблица 6. Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N (D_2O , 25°C , ГМДС); $\text{ac} = \text{OOCCH}_3$

Соединение		δ , ^1H м.д.			δ , ^{13}C м.д. (^1J (C,H), Гц)					δ , ^{15}N м.д.
		NCH_2	OCH_2	CH_3	NCH_2	OCH_2	Δ	CH_3	$\text{C}=\text{O}$	
	ТЭА	2.62	3.55	-	55.63 (133.1)	58.85 (142.6)	3.22	-	-	-351.9
102	$\text{Cd}(\text{ac})_2 \cdot \text{ТЭА}$	2.78	3.69	1.82	55.07 (135.7)	57.21 (144.0)	2.14	22.67 (127.5)	181.60	-359.3
127	$\text{Cd}(\text{ac})_2 \cdot 2\text{ТЭА}$	2.70	3.61	1.79	55.17 (135.8)	57.31 (144.1)	2.14	22.65 (127.5)	181.62	-358.0
117	$\text{Mg}(\text{Cl})_2 \cdot 2\text{ТЭА}$	2.68	3.58	-	55.61 (134.7)	58.49 (143.1)	2.88	-	-	-349.9
116	$\text{Zn}(\text{ac})_2 \cdot \text{ТЭА}$	3.23	3.77	1.77	55.03 (143.0)	55.34 (145.7)	0.31	22.95 (127.6)	181.57	-342.7
132	$\text{Zn}(\text{ac})_2 \cdot 2\text{ТЭА}$	3.20	3.73	1.73	55.82 (142.8)	55.70 (145.9)	-0.12	22.93 (127.6)	181.58	-340.1
124	$\text{Zn}(\text{Cl})_2 \cdot 2\text{ТЭА}$	3.16	3.76	-	55.46 (141.2)	56.11 (144.7)	0.65	-	-	-342.7
129	$\text{Fe}(\text{Cl})_2 \cdot 2\text{ТЭА}$	3.37	3.84	-	55.49 (143.8)	55.19 (144.5)	-0.30	-	-	-
133	$\text{Rh}(\text{Cl})_3 \cdot \text{ТЭА}$	3.38	3.83	-	55.34 (144.5)	55.04 (145.3)	-0.30	-	-	-339.6
134	$\text{Rh}(\text{Cl})_3 \cdot 2\text{ТЭА}$	3.57	4.04	-	55.40 (144.5)	55.00 (145.0)	-0.40	-	-	-

Эти данные распадаются на три группы. Для первой группы (I) гидрометаллатранов (**102, 127, 117**) набор всех спектральных параметров близок к данным ЯМР для ТЭА. Во вторую группу (II) попадают соединения (**116, 132, 124**), в третью (III) – (**129, 133, 134**), у которых данные ЯМР значительно отличаются от таковых для ТЭА.

Особенно наглядно это отражено в значениях $\Delta = \delta^{13}\text{C}(\text{OCH}_2) - \delta^{13}\text{C}(\text{NCH}_2)$ (разница химических сдвигов сигналов ^{13}C от углеродов, связанных с азотом и кислородом), которые оказываются различными для указанных выше групп.

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.

Помимо этого, различными (примерно на 10-12 Гц) оказываются также прямые константы $^1\text{J}(\text{C,H})$ метиленовой группы, связанной с атомом азота (табл. 6).

Приняв во внимание наличие в составе **102, 127, 117, 116, 132, 124, 129, 133, 134** специфических групп ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), способных к обмену, мы предположили, что наблюдаемые особенности спектров ЯМР обусловлены строением и внутримолекулярной динамикой гидрометаллатранов, что отражено на рис. 8 [259].

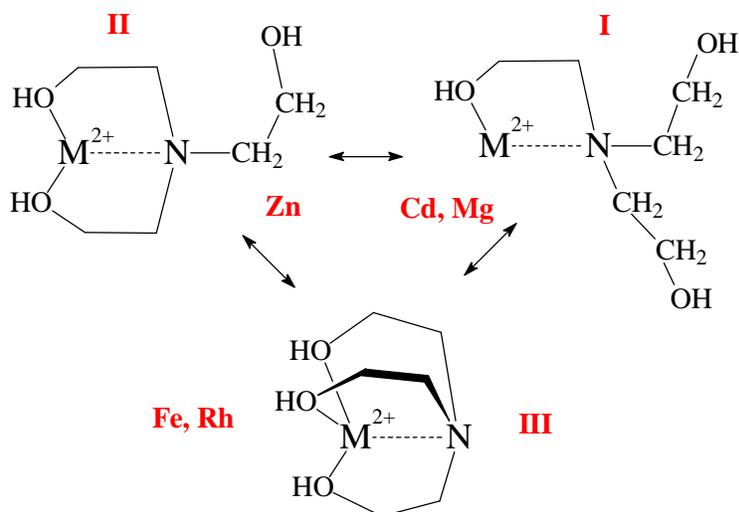


Рисунок 8. Возможные равновесные формы соединений **102**, **127**, **117**, **116**, **132**, **124**, **129**, **133**, **134** в зависимости от природы металла (M).

Из рис. 8 следует, что при смещении равновесия вправо (структура I) параметры спектров ЯМР должны приближаться к значениям свободного ТЭА, что и наблюдается для сигналов соединений Cd (**102**, **127**) и Mg (**117**).

В случае реализации структуры III (Fe, **129**) и Rh (**133**, **134**) данные ЯМР существенно отличаются от спектральных характеристик свободного ТЭА. Соединения Zn (**116**, **132**, **124**) занимают промежуточное положение (структура II). На качественном уровне это, вероятно, можно объяснить концепцией ЖМКО (жестких и мягких кислот и оснований Льюиса). Так, согласно ЖМКО соли Cd^{2+} – мягкие кислоты и образуют 2-х координационные комплексы, соли Zn^{2+} – промежуточные кислоты (образуют 3-х координационные комплексы), а соли Fe^{2+} , как жесткие кислоты, образуют 4-х координационные комплексы.

С целью подтверждения предложенной схемы были проведены исследования спектров ЯМР ^1H соединений **102**, **127** и **132** в условиях варьирования концентрации ТЭА.

На рисунке 9 показана зависимость химических сдвигов (ХС) сигналов протонов OCH_2 и NCH_2 групп в спектре ЯМР ^1H $\text{Cd}(\text{ac})_2 \cdot 2\text{ТЭА}$ (**127**) от избытка ТЭА (X отн. ед.) в образце.

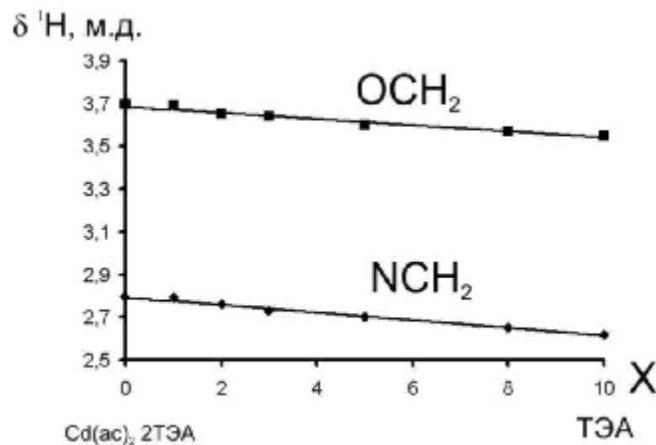


Рисунок 9. Зависимости ХС сигналов протонов OCH_2 и NCH_2 групп в спектре $\text{Cd}(\text{ac})_2 \cdot 2\text{TЭА}$ (**127**) от избытка ТЭА (X, отн. ед.)

Из данных графиков (рис. 9) следует, что при увеличении доли свободного лиганда X от 0 до 10 резонансы OCH_2 и NCH_2 монотонно изменяются, приближаясь при $X = 10$ к величинам, характерным для значений химических сдвигов в спектре ЯМР ^1H для ТЭА. Это позволяет предположить возможность быстрого лигандного обмена по схеме (рис. 10) [259]:

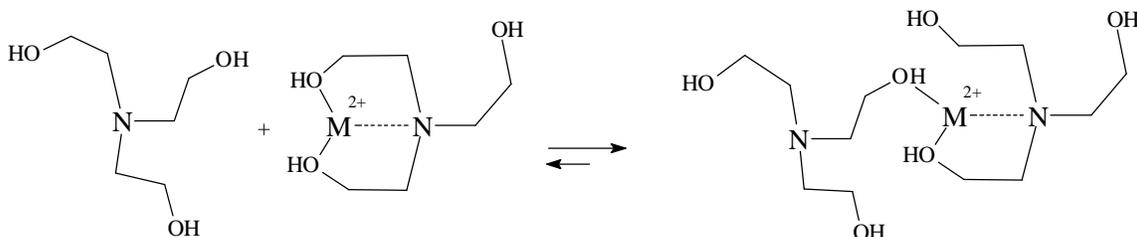


Рисунок 10. Предполагаемый механизм лигандного обмена

Исследования спектров ЯМР ^{111}Cd (кадмий), позволила провести ЯМР-мониторинг процесса образования гидрометаллатранов при реакции $\text{Cd}(\text{OOCCH}_3)_2$ с ТЭА (рис. 11).

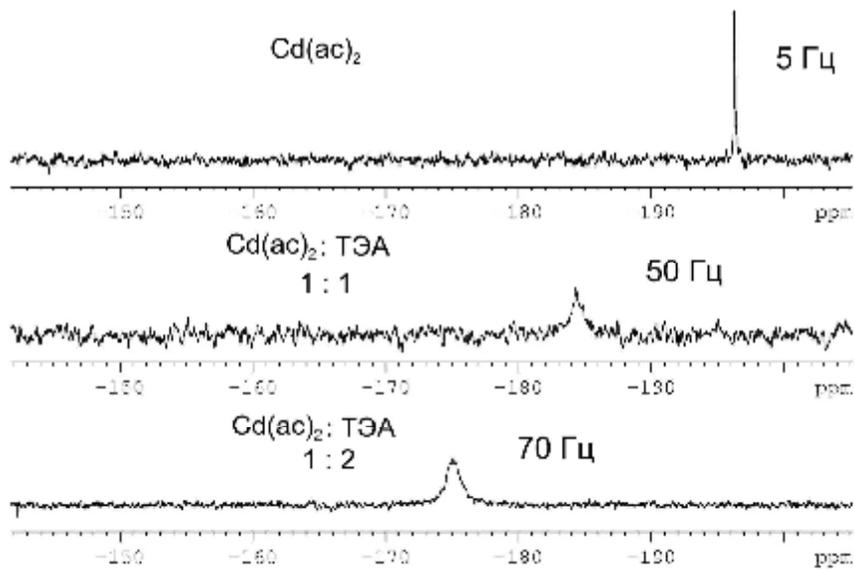


Рис. 11. Спектр ЯМР ^{111}Cd $\text{Cd}(\text{ac})_2$ в D_2O без и с добавкой ТЭА (53 МГц, $+25^\circ\text{C}$)

В спектре ЯМР ^{111}Cd исходного $\text{Cd}(\text{ac})_2$ наблюдается одна узкая резонансная линия. При постепенном добавлении в исследуемый образец ТЭА резонанс смещается в слабое поле, испытывая существенное уширение (1:1 и 1:2).

На рис. 11 представлены спектры ЯМР ^{111}Cd промежуточных состояний, для которых соотношение $\text{Cd}(\text{ac})_2$: ТЭА контролировалось по спектрам ЯМР ^1H .

Дальнейшее увеличение концентрации ТЭА в растворе не приводит к изменению ХС сигнала в спектре ЯМР ^{111}Cd , кроме этого, увеличение температуры образца, приводит к сужению сигнала.

Это указывает на образование наиболее устойчивого ГМА состава $\text{Cd}(\text{ac})_2 \cdot 2\text{ТЭА}$ и участие свободного ТЭА в обменном процессе.

Рассмотренные выше ЯМР спектры были записаны в D_2O .

Этот растворитель не позволяет существенно понизить температуру исследуемых образцов для замедления обменных процессов.

Поэтому на следующем этапе исследований нами были получены спектры ЯМР образцов, в которых растворителем являлся метанол-D4.

Предварительные исследования температурных зависимостей ХС сигналов в спектрах ЯМР ^1H ТЭА и соединений **102** и **132** в CD_3OD показали постоянство значений ХС в широком температурном интервале (от $+20$ до -90°C). Понижение температуры приводит только к уширению сигналов и исчезновению мультиплетной структуры резонансов.

В случае $\text{Zn}(\text{ac})_2$ 2ТЭА (**132**) понижение температуры сказывается на более сильном уширении сигналов NCH_2 групп.

Для проведения низкотемпературных экспериментов использовались растворы $\text{Cd}(\text{ac})_2$ и $\text{Zn}(\text{ac})_2$ в CD_3OD , к которым добавлялся ТЭА. Соотношение реагентов определялось по интегральной интенсивности сигналов метильной группы и сигналов CH_2 групп.

На рис. 12 приведены спектры ЯМР ^1H , для смеси $\text{Cd}(\text{ac})_2$: ТЭА = 1:5. Понижение температуры образца от комнатной до -20°C не приводит к существенным изменениям в спектрах ЯМР. Дальнейшее понижение температуры приводит сначала к уширению сигналов метиленовых групп (-40°C), а затем к их разделению на две группы. Это соответствует состоянию медленного обмена, когда молекулы координированного и свободного ТЭА дают отдельные сигналы.

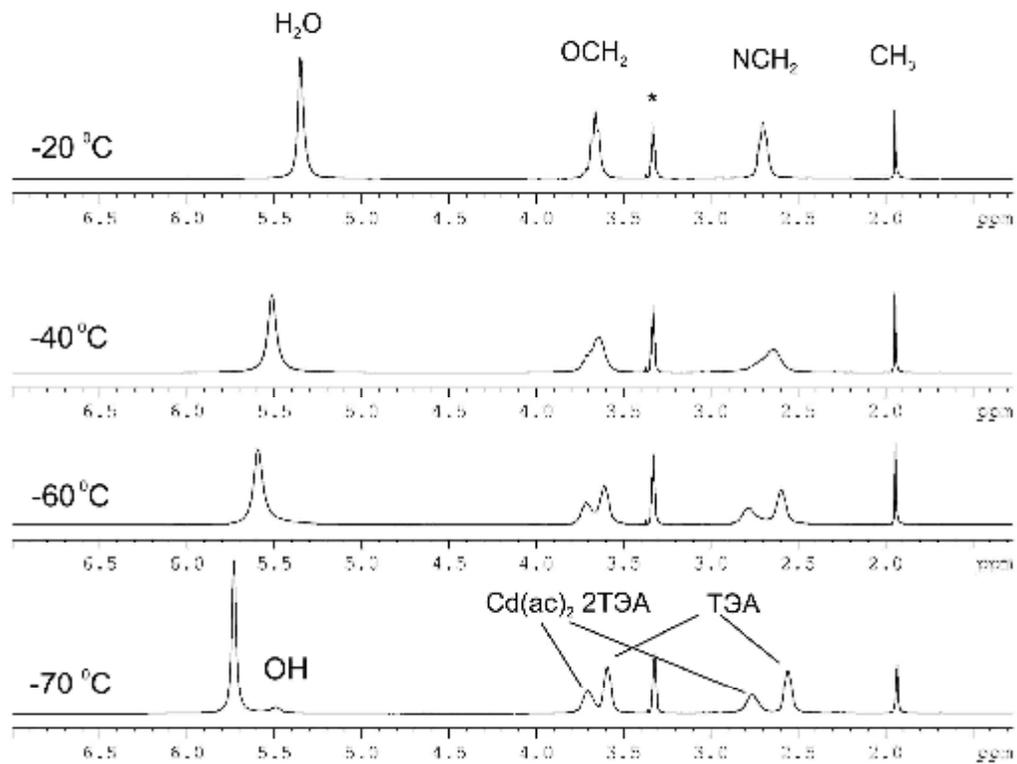


Рис. 12. Спектры ЯМР ^1H смеси $\text{Cd}(\text{ac})_2 : \text{TЭA}$ 1:5 в CD_3OD

Аналогичная картина наблюдается и в спектрах ЯМР ^{13}C , один из которых приведен на рис. 13. Из этого спектра также следует, что при низких температурах обмен замедляется настолько, что в спектре появляются сигналы отдельно для ГМА $\text{Cd}(\text{ac})_2 \cdot 2\text{TЭA}$ и свободного ТЭА.

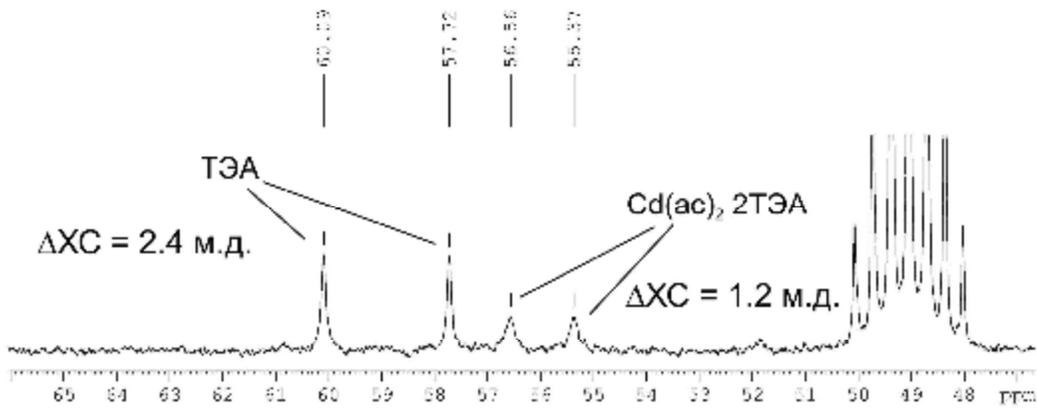


Рис. 13. Спектр ЯМР ^{13}C смеси $\text{Cd}(\text{ac})_2$: ТЭА 1:5 в CD_3OD при -70°C .

Наиболее показательным выглядит мониторинг лигандного обмена на ядрах ^{111}Cd в случае избытка $\text{Cd}(\text{ac})_2$ (рис. 14).

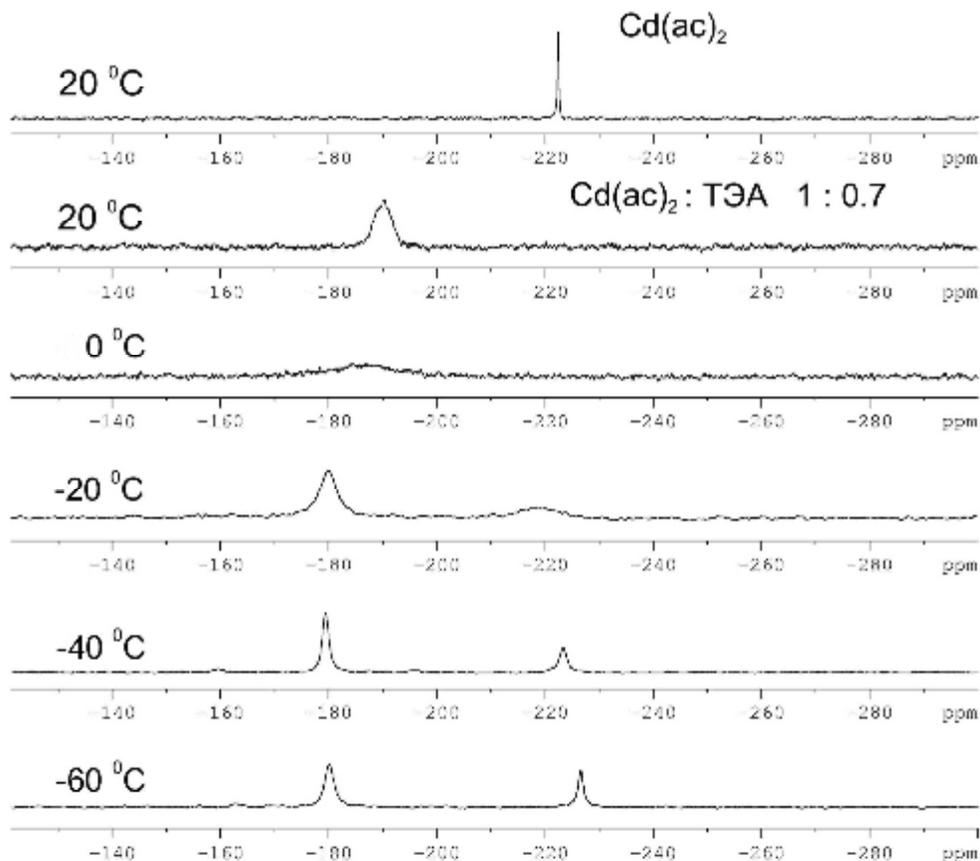


Рис. 14. Спектры ЯМР ^{111}Cd смеси $\text{Cd}(\text{ac})_2 : \text{ТЭА } 1 : 0.7$ в CD_3OD при различных температурах исследуемого образца.

Верхний спектр ЯМР ^{111}Cd (рис. 14) принадлежит исходному раствору $\text{Cd}(\text{ac})_2$ в CD_3OD . Остальные спектры относятся к образцу, в котором концентрация $\text{Cd}(\text{ac})_2 : \text{ТЭА}$ относится как 1:0,7. Из приведенных спектров следует, что при комнатной температуре наблюдается один уширенный сигнал, который при понижении температуры сначала уширяется, а потом разделяется на два, один из которых принадлежит комплексу, а другой – исходному ацетату кадмия. Этот факт является надежным подтверждением лигандного обмена при комнатной температуре.

Кроме того, анализ низкотемпературных ЯМР экспериментов позволяет определить, что более устойчивым является комплекс состава $\text{Cd}(\text{ac})_2 \cdot 2\text{ТЭА}$.

На рис. 15 приведены спектры ЯМР $\text{Zn}(\text{ac})_2$, записанные при различных температурах при избытке ТЭА в образце.

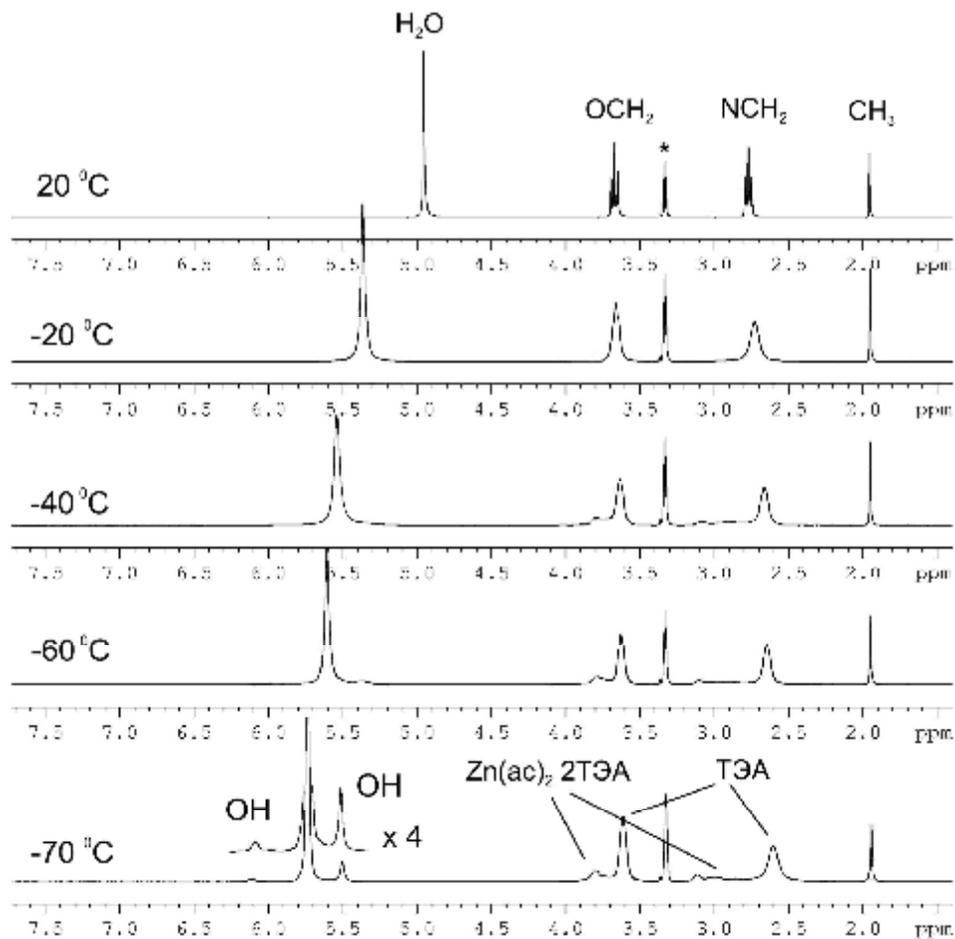


Рис. 15. Спектры ЯМР ^1H смеси $\text{Zn}(\text{ac})_2 : \text{ТЭА}$ 1:5 в CD_3OD при различных температурах исследуемого образца.

Как и в случае с кадмием, понижение температуры ниже -40°C приводит к разделению сигналов метиленовых групп, обусловленных отдельно свободными и координированными молекулами ТЭА.

Но есть принципиальное отличие – в спектре присутствуют сигналы комплексов состава как 1:1, так и 1:2. Имеется в виду число молекул ТЭА, вошедших в координационную сферу цинка. Это различие иллюстрируют спектры, приведенные (в увеличенном масштабе) на рис. 16.

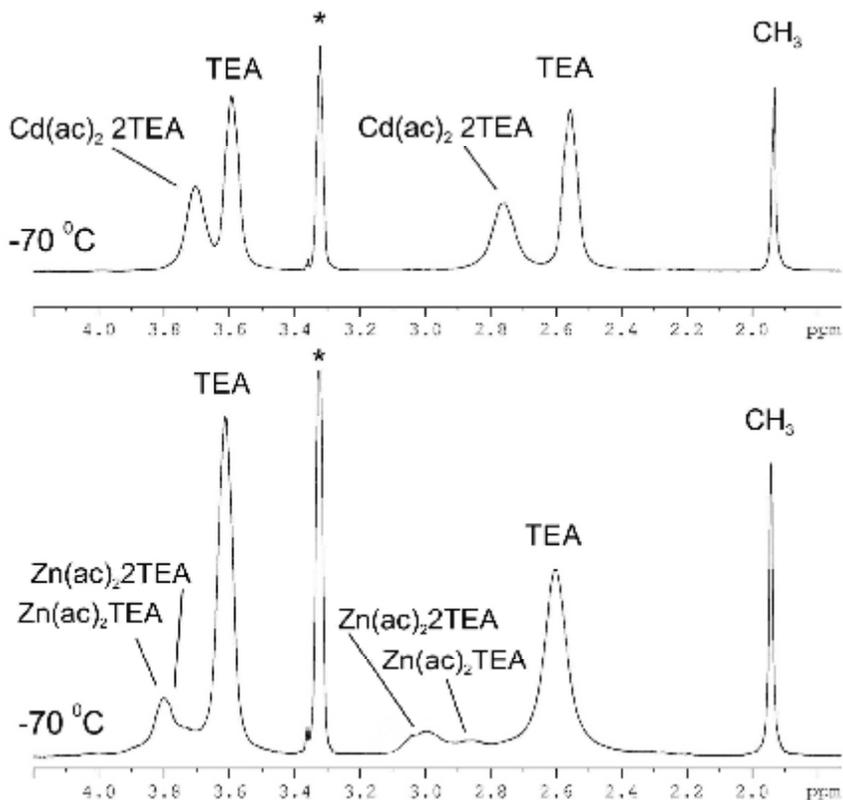


Рис. 16. Спектры ЯМР ^1H смеси $\text{Cd}(\text{ac})_2$: ТЭА 1:5 (вверху)
 $\text{Zn}(\text{ac})_2$: ТЭА 1:5 (внизу) в CD_3OD при -70°C .

Сравнительный анализ спектров ЯМР ^1H для $\text{Cd}(\text{ac})_2$ и $\text{Zn}(\text{ac})_2$ позволяет сделать следующие выводы: для комплекса $\text{Cd}(\text{ac})_2$ лигандный обмен при достижении -70°C полностью прекращается с образованием устойчивого комплекса состава $\text{Cd}(\text{ac})_2 \cdot 2\text{TEA}$.

В случае $Zn(ac)_2$ обмен при температуре $-70^\circ C$ еще имеет место (химические сдвиги и уширения сигналов не совпадают со значениями для свободного ТЭА). Кроме этого, в растворе присутствуют комплексы состава $Zn(ac)_2 \cdot 2TЭА$ и $Zn(ac)_2 \cdot TЭА$, соотношение которых невозможно определить из-за сильного уширения и перекрывания резонансов.

Сигналы ЯМР 1H и ^{13}C ацетатных фрагментов в процессе мониторинга не изменяются. Этот факт позволяет предположить, что ацетатные группы выведены из координационной сферы комплекса ГМА.

Таким образом, проведен анализ спектров ЯМР на ядрах 1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{111}Cd синтезированных гидрометаллатранов в растворе D_2O при $25^\circ C$ (т.е. в биомиметических условиях, моделирующих реальные процессы в живых организмах). В этих условиях ГМА существуют в виде моно-, би- и трициклических структур, которые находятся в равновесии. Сдвиг равновесия зависит от природы металла и отражается на изменении всех параметров в спектрах ЯМР.

Установлены особенности лигандного обмена, характерного для исследованных соединений, в широком интервале температур.

Показано, что данные ЯМР могут быть использованы для контроля состава образующихся в процессе синтеза соединений [259].

Совместно с А. И. Албановым методом ЯМР ^{15}N (в CD_3OD) исследовано влияние строения катиона в гидрометаллатранах и их аналогах на степень взаимодействия $N \rightarrow M$, например, в однотипных гидроцинкатране (**135**), квазигидроцинкатране (**135a**) и гипогидроцинкатране (**135b**) (рис. 17).

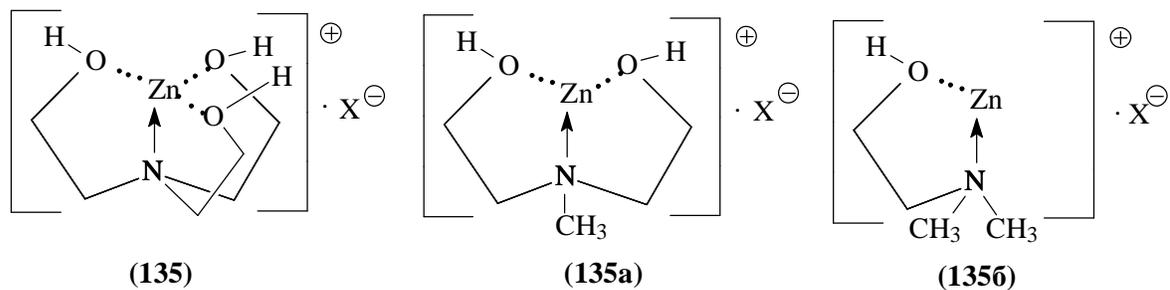


Рис. 17. Гидроцинкатран (**135**), квазигидроцинкатран (**135a**), гипогидроцинкатран (**135b**); $X = \text{OOCCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-2}$

Показано, что для исходных триэтанолamina, метилдиэтанолamina и диметилэтанолamina значения $\delta^{15}\text{N} = -354, -353$ и -357 м.д.

Для соединений **135**, **135a** и **135b** $\delta^{15}\text{N} = -363, -357$ и -357 м.д.

Т.е. $\Delta\delta^{15}\text{N}(\mathbf{135}) = 9$, $\Delta\delta^{15}\text{N}(\mathbf{135a}) = 4$ и $\Delta\delta^{15}\text{N}(\mathbf{135b}) = 0$ 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** > **135b**.

В **135b** связь $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$, возможно, отсутствует вовсе.

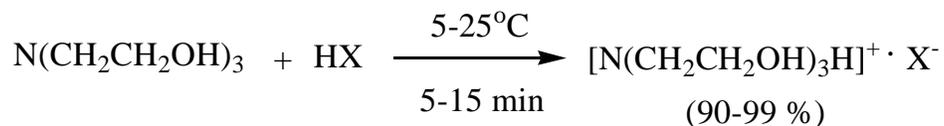
2.5. Протатраны и их аналоги.

Соли (ионные жидкости) $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot \text{X}^-$, образующиеся в результате реакции трис(2-гидроксиэтил)amina (триэтанолamina, ТЭА) с неорганическими или карбоновыми кислотами названы Воронковым М.Г.

с сотрудниками [265] 2,8,9-тригидропротатранами, для краткости, "протатранами" (ПА).

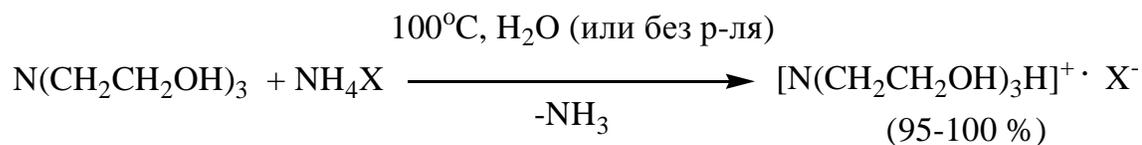
2.5.1. Синтез протатранов и их аналогов.

Протатраны синтезированы по схеме:



X = Hal, NO₃, OOCCH₃, OOCCH₂YAr; (Y = O, S, SO₂)

Для получения ПА, где X = F, Cl, Br, I, NO₃, ClO₄ нами [265] также использован метод, основанный на взаимодействии ТЭА с соответствующими солями аммония NH₄X:



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

Для изучения физико-химических свойств, строения и фармакологической активности нами [260-280] синтезирован ряд $[\text{R}_1\text{R}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_n\text{H}]^+ \cdot \text{X}^-$ протатранов (n = 3), квазипротатранов (n = 2) и гипопротатранов (n = 1), содержащих органический или неорганический анион X⁻ (**143-1716**) (табл.7):

Таблица 7. Протатраны и их аналоги $[R_1R_2N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot X^-$

№	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					
148	CH ₃	-	2	Cl	164	-	-	3	CH ₃ COO
149	CH ₃	-	2	CH ₃ COOC ₆ H ₄ COO	165	-	-	3	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂ COO
150	CH ₃	-	2	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂ COO	166	-	-	3	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ OCH ₂ COO
151	CH ₃	-	2	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ OCH ₂ COO	167	-	-	3	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ SCH ₂ COO
152	CH ₃	-	2	4-Cl-C ₆ H ₄ SCH ₂ COO	168	-	-	3	4-Cl-C ₆ H ₄ SCH ₂ COO
153	CH ₃	-	2	4-Cl-C ₆ H ₄ SO ₂ CH ₂ COO	169	-	-	3	4-Cl-C ₆ H ₄ SO ₂ CH ₂ COO
154	CH ₃	-	2	IndSCH ₂ COO	170	-	-	3	IndS-CH ₂ COO
154a	CH ₃	-	2	C ₆ H ₅ CH ₂ IndS-CH ₂ COO	171	-	-	3	C ₆ H ₅ CH ₂ IndS-CH ₂ COO
155	CH ₃	-	2	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂ COO	171a	-	-	3	C ₆ H ₅ CH ₂ Ind-SO ₂ CH ₂ COO
156	H	-	2	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂ COO	171b	-	-	3	2-Cl-C ₆ H ₄ OCH ₂ COO
157	H	-	2	CH ₃ COOC ₆ H ₄ COO					

Показано, что в зависимости от состава аниона протатраны являются твердыми соединениями с т.пл. 50-180°С или вязкими жидкостями.

Так, протатран-хлорид (**159**) плавится при 180°С, -ацетат (**164**) имеет т. пл. 51°С, в то время как -ацетилсалицилат (**158**) при комнатной температуре является типичной ионной жидкостью

Замена жестко структурированного протатранового трис(2-гидроксиэтил)-аммониевого катиона на бис(2-гидроксиэтил)-, метил-бис(2-гидроксиэтил)- или диметил(2-гидроксиэтил)аммониевый катион также приводит к понижению температуры плавления однопольных образующихся продуктов или их переходу в жидкое состояние.

Так,

$[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^- OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ (**165**) имеет т. пл. 82°С,

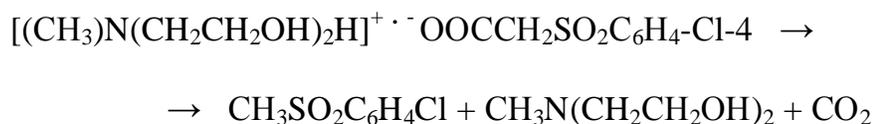
$[(CH_3)_2N(CH_2CH_2OH)H]^+ \cdot ^- OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ (**145**) 69°С,

$[(CH_3)N(CH_2CH_2OH)_2H]^+ \cdot ^- OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ (**150**) 43°С,

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

Аналогичное явление наблюдается и для других соединений, например, **166, 151, 147**.

Нами отмечено, что при хранении на воздухе в течение 12 месяцев и последующей кристаллизации (изо-пропанол, 82°C) порошкообразный $[(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{H}]^+ \cdot ^- \text{OOCCH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$ (**153**) разлагается на исходный метилдиэтаноламин и кристаллический метилхлорфенилсульфон $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$. Образование последнего, очевидно, происходит в результате реакции декарбоксилированием **153** по схеме:



Состав и строение $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ подтверждено элементным анализом и методом рентгеновской дифракции (рис. 18).



Рисунок 18. Молекулярная структура $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$

2.5.2. Структура протатранов и их аналогов.

Ранее Ю.Т.Стручковым и В.С.Фундаменским с сотрудниками [118,119] при изучении кристаллической и молекулярной структуры протатранов трис-(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метилфенокси- и 4-хлорфенилсульфанилацетата методом РСА было показано что фрагмент $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+$ в этих соединениях имеет трициклическую атрановую структуру.

Нами методами ЯМР-, ИК- спектроскопии и РСА исследовано строение протатранов (ПА) $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$ **159-1716** [260, 265-267, 271]. Показано, что трициклический катион имеет связь $N^+ \rightarrow H$, направленную вовнутрь протатранового остова. Длина этой связи зависит от природы аниона и составляет 0.88-1.01 Å. Три атома кислорода триэтаноламина (ТЭА) окружают атом Н группы N^+H , образуя трифуркационную водородную связь $N^+H \cdots OH$.

Совместно с U. Shilde методом РСА исследована молекулярная и кристаллическая структура (рис. 19, 20; табл. 8, 9) протатрана трис-(2-гидроксиэтил)аммоний индол-3-илсульфанилацетата $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot OOCCH_2-S-Ind$ (**170**). На рис. 19 отображены трифуркционные водородные связи между H2 и тремя атомами O3, O4, O5 в протатрановом катионе $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+$. Катионы и анионы взаимодействуют через сильные водородные связи между атомами кислорода карбоксилат-аниона (O1, O2) и атомами водорода при O3, O4, O5 катиона.

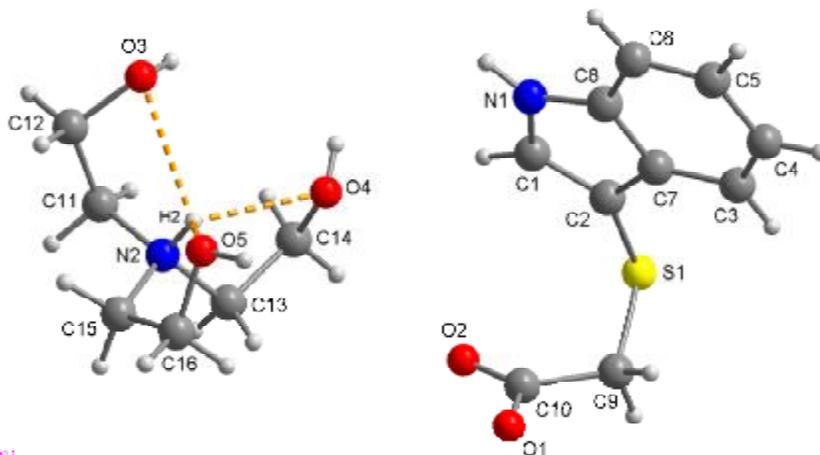
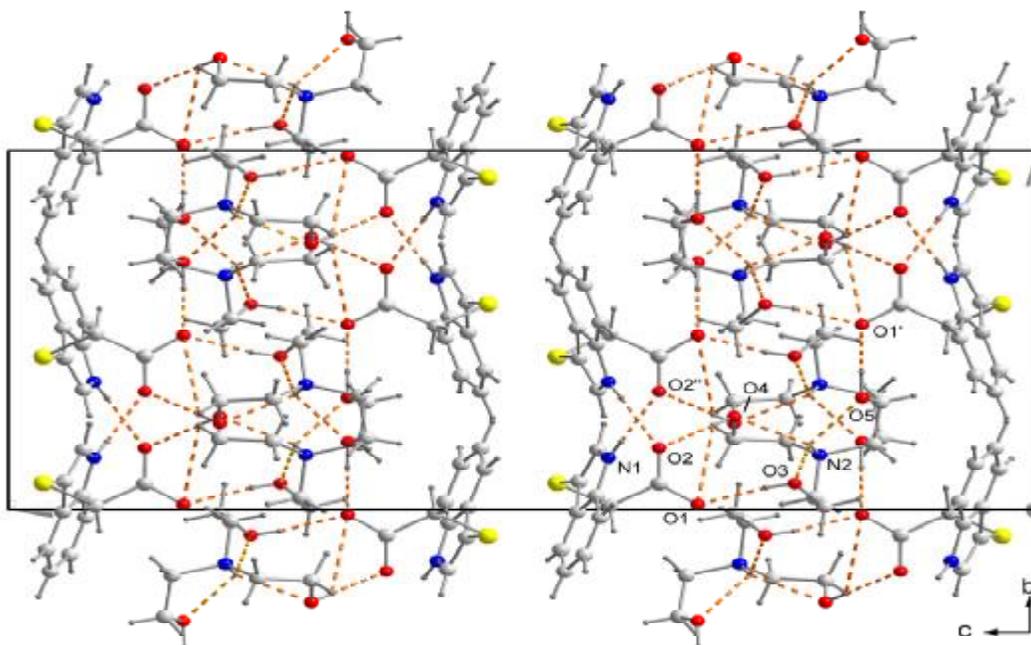


Рис. 19. Молекулярная структура **170** (совместно с U. Shilde)

Рис. 20. Кристаллическая упаковка (**170**)Таблица 8. Длины связей (Å) валентные и торсионные углы (°) в **170**.

C2-S1	1.746(2)	C9-C10	1.525(3)
C9-S1	1.802(2)	C10-O2	1.242(2)
C10-O1	1.256(2)	C11-N2	1.492(3)
C12-O3	1.413(3)	C13-N2	1.499(3)
C14-O4	1.413(3)	C15-N2	1.504(3)
C16-O5	1.415(3)		
C1-C2-S1	125.3(2)	C7-C2-S1	127.8(2)
N1-C8-C6	130.9(2)	N1-C8-C7	107.3(2)
C1-N1-C8	109.3(2)	C2-S1-C9	100.6(1)
C10-C9-S1	116.1(2)	O2-C10-O1	124.0(2)
N2-C11-C12	110.3(2)	N2-C13-C14	109.8(2)
O3-C12-C11	111.4(2)	O4-C14-C13	107.4(2)
N2-C15-C16	110.0(2)	O5-C16-C15	106.5(2)
N1-C1-C2-S1	-176.7(2)	C4-C3-C7-C2	179.2(2)
C1-C2-C7-C3	-177.6(2)	S1-C2-C7-C3	-1.3(3)
C3-C7-C8-N1	178.1(2)	S1-C9-C10-O1	-146.4(2)
S1-C9-C10-O2	34.9(3)	N2-C11-C12-O3	54.1(2)
N2-C13-C14-O4	52.3(3)	N2-C15-C16-O5	53.4(3)
C6-C8-N1-C1	179.6(2)	C1-C2-S1-C9	-101.4(2)

Таблица 9. Геометрия водородных связей (Å, °) в **170**.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1A...O2'	0.87(3)	2.01(3)	2.799(3)	150(3)
N2-H2...O3	0.81(3)	2.39(2)	2.824(2)	114(2)
N2-H2...O4	0.81(3)	2.23(2)	2.732(2)	121(2)
N2-H2...O5	0.81(2)	2.28(2)	2.717(2)	114(2)
O3-H3A...O1'	0.83(3)	1.90(3)	2.731(2)	171(3)
O4-H4A...O2'	0.80(3)	1.91(3)	2.709(2)	173(3)
O5-H5A...O1''	0.92(4)	1.70(4)	2.623(2)	176(3)

Совместно с В.С. Фундаменским и Э.А. Зельбст [278] методом РСА изучена кристаллическая и молекулярная структура квазипротатрана N-метил-бис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфонилацетата $[(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{H}]^+ \cdot ^- \text{OOCCH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$ (**153**) (рис. 21, 22).

Показано, что геометрия квазипротатранового катиона $[(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{H}]^+$ в **153** мало отличается от таковой для протатранового катиона $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+$ в **170**.

Упаковку молекул в кристаллах **153** и **170** можно описать как бесконечные ленты чередующихся катионов и анионов. Водородные связи между группами ОН катиона и СОО аниона объединяют катион и анион в ионные пары, которыми заполнено кристаллическое пространство (рис. 20, 22).

Структура молекул **153** и **170** стабилизирована электростатическим взаимодействием между электроотрицательными атомами кислорода (О) аниона и положительно заряженным атомом азота (N) катиона.

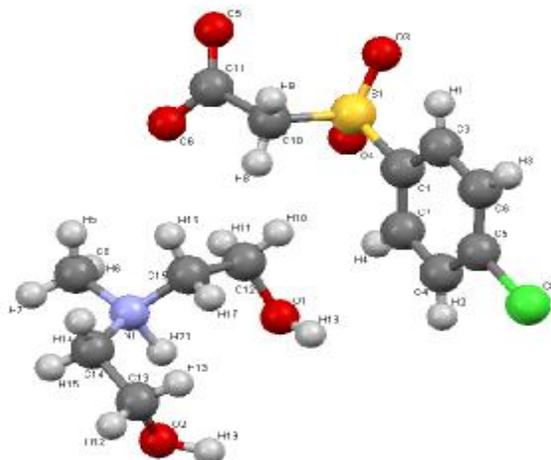


Рис. 21. Молекулярная структура
 $[(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{H}]^+ \cdot ^-\text{OOCCH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$ (**153**)

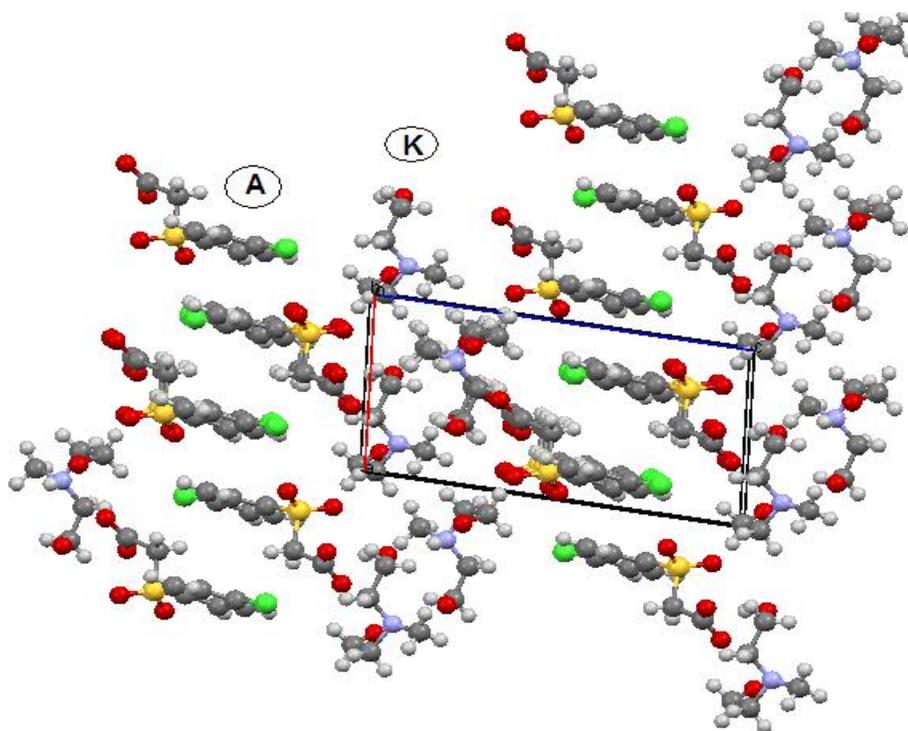


Рис. 22. Кристаллическая упаковка (**153**); А - анион, К - катион.

Совместно с А. И. Албановым [265, 276] методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N изучено влияние природы аниона на протатрановый катион в соединениях **159-171** (табл. 10, 11).

При анализе ЯМР спектров **159-171** установлено, что сравнительно с исходным ТЭА сигналы $\delta^1\text{H}$ групп NCH_2 и OCH_2 катиона смещены в слабое, а $\delta^{13}\text{C}$ этих групп в сильное поле. Сигналы $\delta^1\text{H}$ NCH_2 - и OCH_2 -групп не проявляют какого-либо изменения в зависимости от природы X^- . Внутренний химический сдвиг (разность химических сдвигов этих групп) составляет ~ 0.5 м.д. (в силатранах и гидрометаллатранах ~ 1 м.д.).

По литературным данным [283] известно, что протонирование атома азота в третичных аминах сопровождается слабопольным смещением резонанса ($\Delta\delta^{15}\text{N} = 7\text{-}16$ м.д.). Сигналы $\delta^{15}\text{N}$ протатранов **159-171** также смещены в слабое поле относительно исходного триэтанолamina ($\Delta\delta^{15}\text{N} = 14\text{-}20$ 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 карбоновой 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 практически не меняются.

Таблица 10. Параметры спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N растворов протатранов $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot \text{X}^-$ (**159-163**) и триэтанолamina (ТЭА) (растворитель ДМСО- d_6).

№	X^-	рК _а кис- лоты HX	δ_{H} (J гц)				δ_{C}		δ_{N}
			NCH_2	OCH_2	OH	NH	NCH_2	OCH_2	
159	Cl	-	3.29	3.75	5.35	9.31	55.46	55.49	-330.07
160	Br	-9	3.27	3.70	5.13	7.27	55.30	55.38	-330.71
161	I	-11	3.28	3.72	5.18	8.7	55.24	55.24	-331.57
162	NO_3	-1,64	3.29	3.74	5.30	8.7	55.38	55.43	-331.54
163	ClO_4	-8	3.27	3.73	5.24	8.5	55.51	55.47	-332.17
ТЭА	-	-	2.52	3.39	4.44	-	57.42	59.54	-354.50

Таблица 11. Параметры спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N протатранов
 $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot \text{X}^-$, (X = анионы уксусной и арилхалькогенилуксусных
 кислот) **164-171** (20% растворы в D_2O , 25°C)

№	δ_{H}					δ_{C}					δ_{N}
	CH_2N	CH_2O	CH_2CO	Ar; CH_2Ph	Me	Me	CH_2N	CH_2O	CH_2CO	CO	
164	3.25	3.85	-	-	1.94	23.21	57.01	57.46	-	179	-341.4
165	3.42	3.92	4.48	6.80(H^6) 6.95(H^4) 7.21(H^5) 7.25(H^3)	2.26	15.51	54.89	55.14	66.94	177.00	-339.0
166	3.44	3.93	4.45	6.70(H^6) 7.11(H^5) 7.18(H^3)	2.21	15.33	54.77	55.03	66.98	176.51	-338.6
167	3.41	3.9	3.63	7.16(H^4) 7.24($\text{H}^{3,5,6}$)	2.34	19.23	54.91	55.16	37.13	176.88	-340.5
168	3.46	3.94	3.64	7.30($\text{H}^{2,6}$) 7.35($\text{H}^{3,5}$)	-	-	54.93	55.19	38.15	176.71	-338.9
169	3.48	3.95	4.19	7.66($\text{H}^{2,6}$) 7.89($\text{H}^{3,5}$)	-	-	54.94	55.21	62.90	167.63	-338.9
170	3.36	3.88	3.38	7.22-7.30 ($\text{H}^{6,7}$) 7.52(H^5) 7.51(H^2) 7.79(H^8) 4.66(CH_2) 6.66($\text{H}^{6,7}$)	-	-	54.86	55.11	41.43	178.16	-339.1
171	3.19	3.78	3.41	6.74($\text{H}^{5,6}$) 6.78(H^m) 6.89(H^p) 7.20(H^2) 7.64(H^8)	-	-	55.08	55.08	41.96	177.20	-340.1

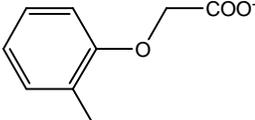
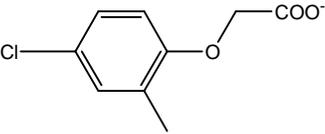
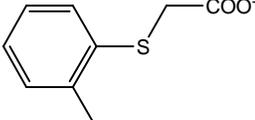
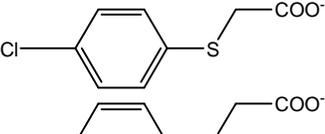
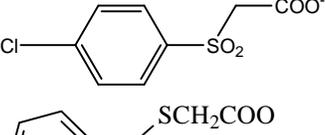
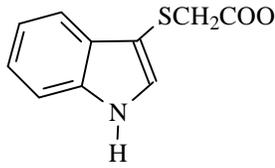
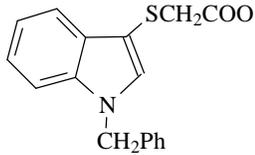
Совместно с Н. Н. Чипаниной и Т. Н. Аксаментовой [265] методом ИК-спектроскопии изучено строение протатранов и их аналогов **143-171**.

В ИК спектрах протатранов **159-171** наблюдается широкая полоса $\nu(\text{N}^+\text{H})$ 2500-3000 cm^{-1} и полоса $\nu(\text{OH})$ 3300-3400 cm^{-1} .

Повышение значений $\nu(\text{OH})$ для протатранов $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot \text{X}^-$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) **159-161**: $3306 < 3346 < 3380$ обусловлена уменьшением электроотрицательности галогена и прочности связей $\text{O}-\text{H} \cdots \text{Hal}$ в ряду: $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$.

Степень взаимодействия катион-анион в **164-171** отражается на частотах симметричных и антисимметричных колебаний $\nu(\text{COO})^-$. Величина разности $\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O}) - \nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{O})$ используется для определения особенностей структуры молекул. Разность между значениями этих частот для протатранов **164-171** $\Delta\nu \sim 200-240 \text{ cm}^{-1}$ (табл. 12). Такое высокое значение $\Delta\nu$ обусловлено значительной асимметрией карбоксильной группы.

Таблица 12. Частоты валентных колебаний карбоксильной и гидроксильной групп в ИК спектрах НПВО протатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$ (**164-171**) и значения $\Delta\nu = \nu(C=O) - \nu(C-O)$.

№	X^-	$\nu(COO^-)$, cm^{-1}		$\Delta\nu$, cm^{-1}	$\nu(OH)$, cm^{-1}
164	MeCOO	1574	1400	174	3133
165		1590	1404	186	3182
166		1606	1397	209	3156
167		1589	1368	221	3177
168		1588	1362	226	3150
169		1620	1380	240	3190
170		1588	1367	221	3181
171		1589	1364	225	3173

Таким образом, совокупность данных РСА, ЯМР-, ИК спектроскопии свидетельствует, что строение протатранов **164-171** отвечает структуре,

где атомы кислорода карбоксильной группы (COO) аниона образуют неравноценные водородные Н-связи: один – с двумя ОН группами катиона, а другой – с одной (рис. 23) [265].

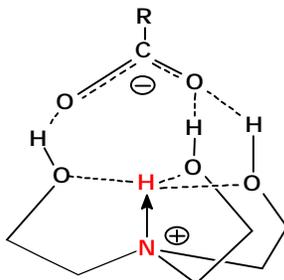


Рис. 23. Структура протатранов (по данным РСА, ЯМР и ИК-спектроскопии)

Структура и свойства протатранов (ПА) и их аналогов зависят не только от природы аниона и катиона, но и от характера их внутри- и межмолекулярных водородных связей N-H \cdots O и O-H \cdots O связей, которые являются одним из наиболее важных взаимодействий в биохимических процессах.

Методами DFT при B3LYP/6-311+G** уровне и ^{15}N ЯМР-спектроскопии совместно с Н. Н. Чипаниной, Т. Н. Аксаментовой и А.И. Албановым [276] выполнено теоретическое исследование строения протатранов и их аналогов общей формулы $[(\text{Me}_{3-n}\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_n\text{H})^+ \cdot \text{X}^-]$; ($n = 0-3$; X = Cl, MeCOO, ArYCH₂COO). Последние специально синтезированы реакцией 2-гидроксиэтиламинов $\text{Me}_{3-n}\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_n$ ($n = 0-3$) с HCl, CH₃COOH и биологически активными арилхалькогенил-уксусными кислотами ArYCH₂COOH (Ar = 2-CH₃C₆H₄; 4-ClC₆H₄; Y = O, S, SO₂).

Согласно расчетам 2-гидроксиэтиламины с кислотами могут образовывать два типа соединений (комплексов):

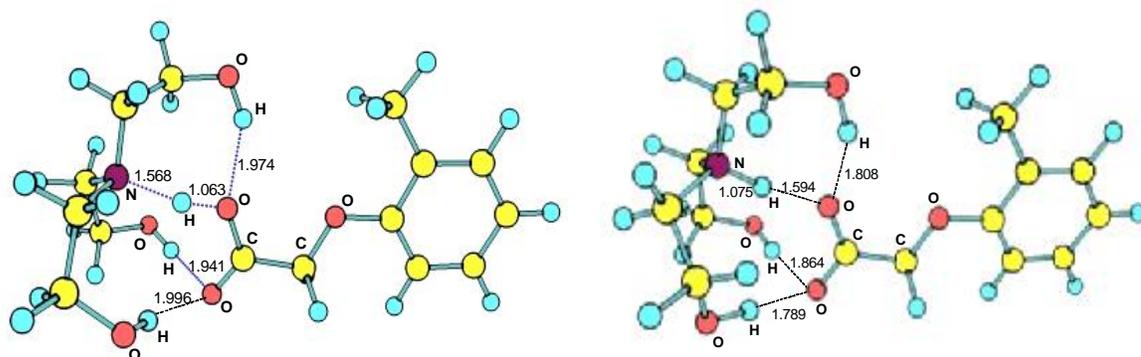
а) водородо-связанные (ВС); связь N \cdots H = 1.55-1.60 Å

б) с переносом протона (ПП); с укороченной связью N⁺-H = 0.88 -1.08 Å.

Однако, с HCl образуется только ПП-тип соединений. В то же время, триэтаноламин (ТЭА) с карбоновыми кислотами образует как ВС, так и ПП-тип (например, рис. 24, 25), тогда как бис- и моноэтаноламины – только ВС-тип [276].

Причина такого различия заключается в наибольшем сродстве ТЭА к протону и стабилизации его ПП комплексов бифуркационными связями N-H...O...H-O и O-H...O...H-O, образованными двумя атомами O аниона с одной (N⁺-H) и тремя (O-H) группами катиона (рис. 24б, 25б).

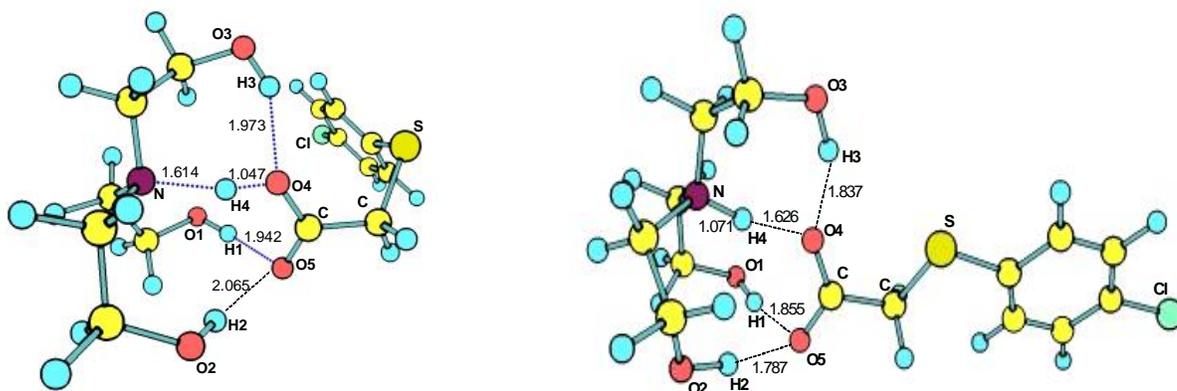
Триэтаноламин в этих комплексах является как донором, так и акцептором протонов.



а) $N(CH_2CH_2OH)_3 \cdot HOOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$
(ВС-тип, N-H = 1.568 Å)

б) $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$
(ПП-тип, N⁺-H=1.075 Å)

Рис. 24. Типы соединения ТЭА с 2-метилфенилоксиуксусной кислотой
(расчетные данные)



а) $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3 \cdot \text{HOOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$
(BC-тип, N-H = 1.614 Å⁰)

б) $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot ^-\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$
(ПП-тип, N⁺-H=1.071 Å⁰)

Рис. 25. Типы соединения ТЭА с 4-хлорфенилсульфанилуксусной кислотой
(расчетные данные)

По данным спектроскопии ЯМР ^{15}N все изученные 2-гидроксиэтиламины с кислотами образуют ПП-тип соединений. Их образование приводит к слабопольному смещению сигналов $\delta^{15}\text{N}$ ($\Delta\delta^{15}\text{N} = 12\text{-}20$ м.д.) [276].

Причем величина $\Delta\delta^{15}\text{N}$, как и для гидроталлатранов (рис. 17) уменьшается в ряду: протатраны > квазипротатраны > гипопротатраны.

Для BC и ПП комплексов (в изолированном состоянии) наблюдается увеличение вычисленных значений $\delta^{15}\text{N}$ с ростом электронного заряда (qN) на атоме N, достигая максимума для ПП-комплекса $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot \text{Cl}^-$ и для BC-комплекса $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3 \cdot \text{HOOCCH}_3$.

ПП-комплекс $N(CH_2CH_2OH)_3H^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$, (в изолированном состоянии), содержащий связь $N-H \cdots O$ стабильнее, чем такой же комплекс, (в кристаллическом состоянии), в котором такая связь отсутствует из-за наличия трифуркационной связи $N-H \cdots (O)_3$.

Очевидно, кристаллическая структуры ПП-комплексов, не содержащих связи $N-H \cdots O$, стабилизируется электростатическим взаимодействием и водородными связями $O-H \cdots O$ между OH-группами катиона и атомами кислорода карбоксилат-иона.

Одной из особенностей солей (ионных жидкостей), к которым относятся гидрометаллатраны (ГМА) $[N(CH_2CH_2OH)_3]M^{m+} \cdot mX^-$, протатраны (ПА) $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot X^-$ является их ионная проводимость.

Совместно с Г.Ф. Прозоровой нами исследована электрическая проводимость ряда синтезированных ГМА, ПА и их аналогов $[R_1R_2N(CH_2CH_2OH)_{3-n}H]^+ \cdot X^-$; ($R_1 = R_2 = CH_3$; $n = 0-2$; $X = Cl, 2-CH_3C_6H_4OCH_2COO, 4-ClC_6H_4SCH_2COO, 4-ClC_6H_4SO_2CH_2COO, IndS-CH_2COO, C_6H_5CH_2IndS-CH_2COO$ в растворах. Показано, что их 0.1N водные или спиртовые растворы обладают электропроводностью ($\sigma = 0.03 - 0.30$ мСм/см, сравнимо с растворами KCl).

2.6. Ароксипротатраны.

Ранее нами показано, что превращение биологически активных карбоновых (ацетилсалициловой, арилгетероуксусных и др.) кислот в протатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-O(O)CR$, где $R = C_6H_4O(O)CMe, CH_2YAr$ ($Y = O, S, SO_2$), резко изменяет их физико-химические свойства. Так, ряд протатранов этого типа (в отличие от исходных кислот) – водорастворимые ионные жидкости или легкоплавкие порошки [274].

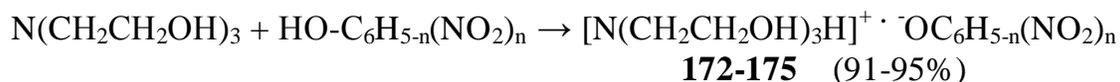
При этом фармакологическая активность этих кислот повышается, а ее спектр расширяется [260-280].

Важные природные биологически активные соединения – нейромедиаторы и гормоны (серотонин, тироксин, адреналин, дофамин, окситоцин, тестостерон и др.) являются фенолами, т.е. соединениями, содержащими у ароматического ядра ОН-группу, которая придает им кислотные свойства.

Взаимодействие триэаноламина (ТЭА) с фенолами изучено недостаточно. Недавно (2012 г.) опубликованы данные рентгеноструктурного анализа комплекса диэаноламина с 2-бромфенолом $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^- OC_6H_4-Br-2$, (длина связи $N^+-H = 0.96 \text{ \AA}$) [281].

С целью получения потенциально биологически активных соединений синтезированы ранее неизвестные "ароксипротатраны" (АП).

Триэаноламин легко реагирует с фенолом и 2-, 2,4-ди-, 2,4,6-тринитрофенолами по схеме [282]:



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

Полученные этим путем с выходом 91-95% АП **173-175** – кристаллические вещества, **172** – маслообразная жидкость. В отличие от исходных фенолов ароксипротатраны **172-175** хорошо растворимы в воде. Их состав и строение подтверждено данными элементного анализа, методами ЯМР 1H , ^{13}C , ^{15}N и ИК-спектроскопии.

Как показано выше, при взаимодействии триэаноламина с кислотами НХ могут образовываться два типа комплексов $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^- X$ [276]:

а) водородо-связанные (ВС), в которых длина связи $N \cdots H \sim 1.5 \text{ \AA}$

б) с переносом протона (ПП), в которых длина связи $N^+-H \sim 1.0 \text{ \AA}$.

Протонирование атома N в аминах сопровождается слабопольным смещением сигнала ЯМР ^{15}N ($\Delta\delta_{\text{N}} = 10\text{-}16$ м.д.) [283]. Сигналы ЯМР ^{15}N протатранов, относительно триэаноламина ($\delta_{\text{N}} = -355.0$ м.д.), также смещены в слабое поле ($\Delta\delta_{\text{N}} = 15\text{-}20$ м.д.), что указывает на положительный заряд атома азота ($\text{N}^+\text{-H}$) и образование комплексов с переносом протона [265,276].

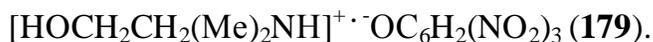
В ИК спектрах протатранов наблюдается широкая полоса $2500\text{-}3000\text{ см}^{-1}$ ($\text{N}^+\text{-H}$) [265, 276].

Сильные кислоты – нитрофенолы, образуют с ТЭА "ароксипротатраны" в виде комплексов с переносом протона (**173-175**), которые содержат ониеый атом азота ($\text{N}^+\text{-H}$). На это указывает заметное смещение сигналов ЯМР ^{15}N (NCH_2) в слабое поле относительно триэаноламина ($\Delta\delta_{\text{N}} = 16\text{-}17$ м.д.) и наличие в ИК-спектрах полосы $2800\text{-}3075\text{ см}^{-1}$ ($\text{N}^+\text{-H}$).

Слабая кислота - фенол с ТЭА, по-видимому, образует водородо-связанные (BC) комплексы $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdots \text{OC}_6\text{H}_5$ (**172**). Об этом свидетельствует незначительный слабопольный сдвиг сигнала ЯМР ^{15}N ($\Delta\delta_{\text{N}} = 4.6$ м.д.) и отсутствие в ИК-спектре полосы ($\text{N}^+\text{-H}$).

В работах [266,271,272] нами показано, что в протатранах $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot \text{O}(\text{O})\text{CR}$ замена триэаноламмониевого катиона на ди- или моноэаноламмониевый $[\text{RR}'\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_n\text{H}]^+$, где $n = 1,2$; $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$, Alk, может повышать физиологическую, например, канцеростатическую, активность этих соединений.

В связи с этим, реакцией триэтиламина, N-метил-ди- (МДЭА) и N,N-диметил- (ДМЭА) этаноламинов с соответствующими нитрофенолами нами синтезированы аналоги ароксипротатранов, перспективные для дальнейшего изучения их биологического действия:



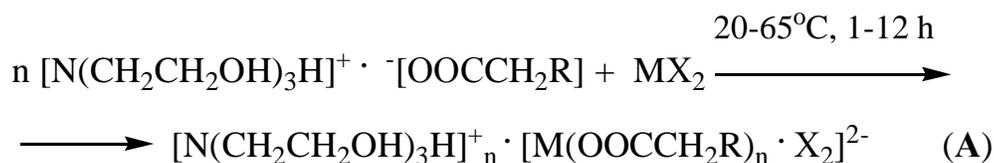
Электропроводность 0.1N водных растворов АП и их аналогов изменяется в ряду (σ , мСм/см): 1.70 (**172**) < 3.25 (**173**) < 3.36 (**174**) < 3.96 (**175**) < 4.26 (**177**). Она повышается с ростом кислотности исходных фенолов $\text{HO-C}_6\text{H}_{5-n}(\text{NO}_2)_n$, которая увеличивается в ряду (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 ($\text{pK}_{a \text{ BH}^+}$): 7.72 (ТЭА) < 8.56 (МДЭА) < 9.22 (ДМЭА) < 10.87 (NEt_3).

Таким образом, взаимодействием фенола, 2-, 2,4-ди-, 2,4,6-тринитрофенолами и ТЭА, МДЭА, ДМЭА, NEt_3 синтезирован ряд новых водорастворимых жидких и твердых ароксипротатранов и их аналогов (**172-179**), биологическая активность которых изучается.

2.7. Металлпротатраны.

2.7.1. Синтез металлпротатранов.

С целью получения нового типа потенциально биологически активных солей (ионных жидкостей) впервые исследована реакция протатранов $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+ \cdot ^-\text{OOCCH}_2\text{R}$ с галогенидами, ацетатами и арилхалькогенил-ацетатами эссенциальных металлов MX_2 ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Ca}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Zn}$ и др.) [284-291] :

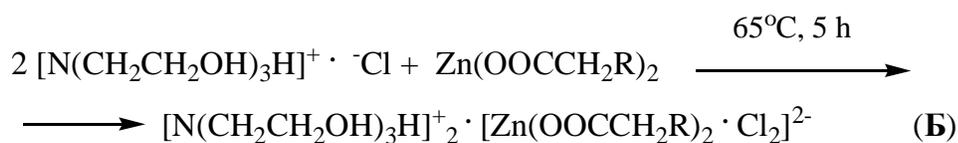


180-208, (39-98 %)

Синтезированные по схеме (А) соединения, названные "металлпротатранами" (МПА), представляют собой достаточно устойчивые водорастворимые соединения **180-208** :

№	R	M	X	n	№	R	M	X	n
180	OC ₆ H ₅	Zn	Cl	1	195	SC ₆ H ₄ -Cl-4	Zn	CH ₃ COO	1
181	OC ₆ H ₃ -CH ₃ -Cl-4	Zn	Cl	1	196	SO ₂ C ₆ H ₄ -Cl-4	Zn	Cl	1
182	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Mn	Cl	2	197	SO ₂ C ₆ H ₄ -Cl-4	Zn	CH ₃ COO	1
183	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Ni	Cl	1	198	S-Ind	Zn	Cl	1
184	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Co	Br	1	199	S-Ind	Zn	CH ₃ COO	1
185	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Ni	Cl	2	200	S-Ind-CH ₂ C ₆ H ₅	Zn	Cl	1
186	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2-Cl-4	Ni	Cl	1	201	S-Ind-CH ₂ C ₆ H ₅	Zn	CH ₃ COO	1
187	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Ca	Br	2	202	H	Zn	Cl	2
188	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Mg	Cl	2	203	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Zn	Cl	2
189	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Cd	Br	2	204	SO ₂ C ₆ H ₄ -Cl-4	Zn	Cl	2
190	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Cu	Cl	2	205	SO ₂ C ₆ H ₄ -Cl-4	Zn	CH ₃ COO	1
191	H	Zn	Cl	1	206	SC ₆ H ₄ -Cl-4	Ni	Cl	2
192	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Zn	Cl	1	207	SC ₆ H ₄ -Cl-4	Zn	Cl	2
193	OC ₆ H ₄ -CH ₃ -2	Zn	CH ₃ COO	1	208	SC ₆ H ₄ -Cl-4	Ca	Cl	2
194	SC ₆ H ₄ -Cl-4	Zn	Cl	1					

Металлпротатраны **202**, **203** получены также встречным синтезом, исходя из доступного протатран-хлорида и диацетата- или ди(2-метилфенокси)ацетата цинка по схеме (Б):



202-203, 95-97 %

R = H (**202**), 2-MeC₆H₄O (**203**)

В связи с этим можно предположить, что в реакции А ацилат-анион исходного протатрана сначала обменивается на анион хлора с образованием ацилатов цинка и протатран-хлорида, дальнейший контакт которых приводит к металлпротатранам **202**, **203** по схеме Б.

2.7.2. Строение металлпротатранов.

Для изучения строения синтезированных металлпротатранов выбраны соединения **206-208**. По данным элементного анализа они являются аддуктами двух молекул протатрана $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot [OOCCH_2SC_6H_4-Cl-4]$ (**168**) с молекулой MCl_2 :



$M = Zn$ (**206**), $M = Ni$ (**207**), $M = Ca$ (**208**).

Синтезированы модельные соединения **209-213**. Исследованы их ИК (табл. 13), ЯМР спектры и выполнены квантовохимические расчеты возможных структур [284-291].

Таблица 13. Частоты валентных колебаний (ν , cm^{-1}) карбоксильной, гидроксильной групп и значения $\Delta\nu = \nu_{as}(C=O) - \nu_s(C-O)$ в ИК спектрах соединений **168, 206-213**.

№	Соединение	$\nu(COO^-)$	$\Delta\nu$	$\nu(OH)$
168	$H^+TЭA \cdot [OOCCH_2SC_6H_4-Cl-4]$	1588 _{as} 1362 _s	226	3150
206	$2H^+TЭA \cdot [Zn(OOCCH_2SC_6H_4-Cl-4)_2 \cdot Cl_2]^{2-}$	1553 _{as} 1439 _s	114	3305
207	$2H^+TЭA \cdot [Ni(OOCCH_2SC_6H_4-Cl-4)_2 \cdot Cl_2]^{2-}$	1553 _{as} 1431 _s	122	3312
208	$2H^+TЭA \cdot [Ca(OOCCH_2SC_6H_4-Cl-4)_2 \cdot Cl_2]^{2-}$	1542 _{as} 1422 _s	120	3328
209	$Zn(OOCCH_2SC_6H_4-Cl-4)_2 \cdot 2H_2O$	1540 _{as} 1416 _s	124	3240
210	$H^+TЭA \cdot [OOCCH_3]$	1574 _{as} 1400 _s	174	3133
211	$2H^+TЭA \cdot [Zn(OOCCH_3)_2 \cdot Cl_2]^{2-}$	1501 _{as} 1370 _s	131	3300
212	$Zn(OOCCH_3)_2 \cdot 2H_2O$	1545 _{as} 1436 _s	109	3068
213	$[(2TЭA)Zn]^{2+} \cdot 2[OOCCH_3]$	1567 _{as} 1415 _s	152	3277

Примечание: $H^+TЭA = [N(CH_2CH_2OH)_3H]^+$

Так, в ИК-спектре металлпротатрана

$[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+_2 \cdot [\text{Zn}(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4})_2 \cdot \text{Cl}_2]^{2-}$ (**206**) наблюдаются полосы поглощения колебаний 397, 548, 549 $\nu(\text{C-H})$, 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 $\nu_{\text{as}}(\text{Zn-OC})$, 288 $\nu_{\text{s}}(\text{Zn-OC})$ и полосы при 246, 227 $\nu(\text{Zn-OH})$ см^{-1} .

Разность между значениями частот колебаний группы COO ($\Delta\nu = \nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}}$) в **206** ($\Delta\nu = 114$ см^{-1}) близка к таковой у модельных ацетатов $\text{Zn}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**212**) ($\Delta\nu = 109$ см^{-1}) и $\text{Zn}(\text{OOCCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**209**) ($\Delta\nu = 124$ см^{-1}), заметно меньше, чем в модельном гидрометаллатране **213** ($\Delta\nu = 152$ см^{-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**) ($\Delta\nu = 226$ см^{-1}).

Таким образом, можно предполагать, что в металлпротатране **206** атом Zn образует бидентатные связи Zn-OC с двумя карбоксилат-анионами $^-\text{OOCR}$ (подобно **209** и **212**) и связи Zn-O с OH-группами протонированного триэтаноламина $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+$ (рис. 26).

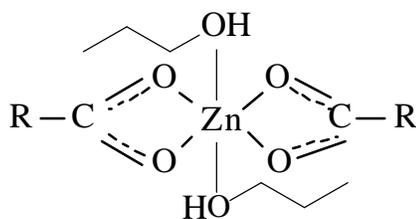


Рис. 26. Бидентатные связи Zn-OC и связи Zn-O в **206**

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** ($\delta_N = -348.2$ м.д.), по сравнению с ТЭА, смещение сигнала вдвое меньше ($\Delta\delta_N \sim 7$ 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 [284-291].

Металлпротатраны **206-208** не удалось выделить в виде монокристаллов для изучения их строения методом РСА. Использовались различные методики, растворители, концентрации веществ и скорости выращивания кристаллов.

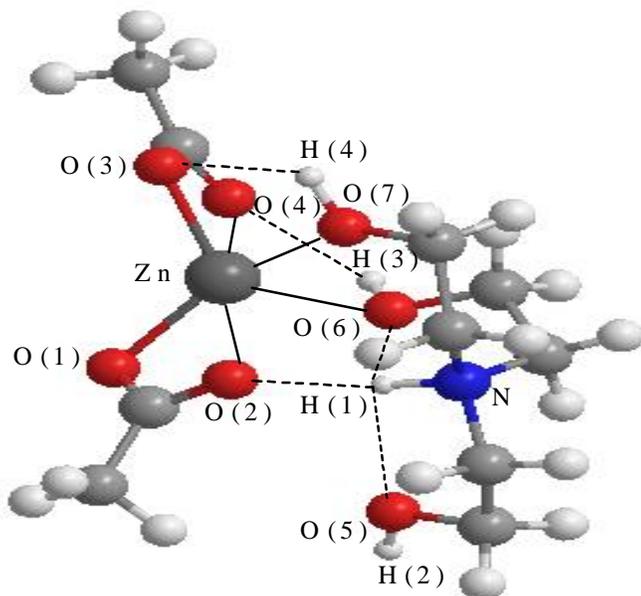
Во всех случаях получали поликристаллы (кристаллиты) металлпротатранов (см. фото).



Фотография кристаллита



С целью получения данных о координационных взаимодействиях в молекулах металлпротатранов, совместно с Н. Н. Чипаниной и Т. Н. Аксаментовой [287] выполнен квантовохимический расчет геометрических параметров нескольких модельных соединений, в частности, фрагмента молекулы $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]^+_2 \cdot [\text{Zn}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot \text{Cl}_2]^{2-}$ (**211**) (рис. 27):



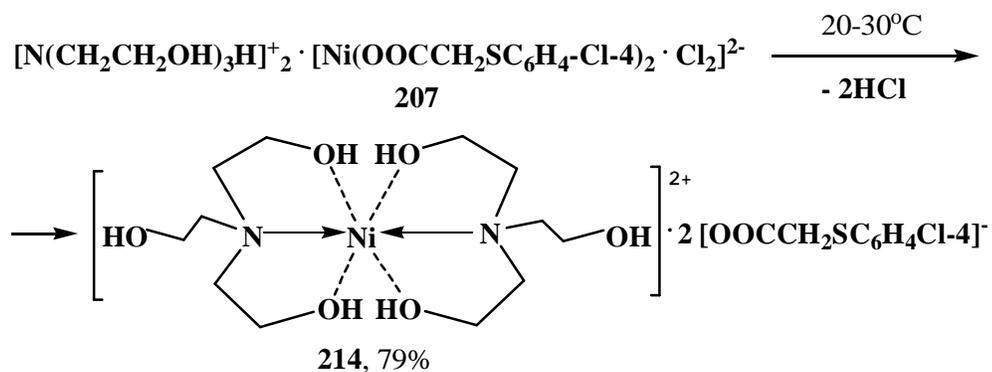
Zn-O(1)	2.038
Zn-O(2)	2.140
Zn-O(3)	2.047
Zn-O(4)	2.105
Zn-O(6)	2.294
Zn-O(7)	2.300
N-H(1)	1.022
H(1)-O(2)	1.828
H(1)-O(5)	2.387
H(3)-O(4)	2.191
H(4)-O(3)	2.278

Рис. 27. Фрагмент модельного соединения **211** (расчетные данные).

Показано, что протон H(1) группы H^+N участвует в образовании трифуркационной водородной связи с кислородом одной карбоксильной группы ($\text{H1}\cdots\text{O2}$) и двумя атомами кислорода триэтанолamina ($\text{H1}\cdots\text{O5}$ и $\text{H1}\cdots\text{O6}$).

Два атома кислорода O6 и O7 двух групп OH триэтанолamina образуют связи с атомом цинка ($\text{Zn}\cdots\text{O6}$ и $\text{Zn}\cdots\text{O7}$), а два атома H3 и H4 этих же групп OH водородные связи с двумя атомами O другой карбоксильной группы ($\text{H3}\cdots\text{O4}$ и $\text{H4}\cdots\text{O3}$). Анионы Cl^- находятся, по-видимому, во внешней сфере комплекса.

При длительном (3 месяца) хранении водного раствора металлпротатрана **207** ($\text{M} = \text{Ni}$) образуются кристаллы квазигидрометаллатрана **214** по схеме [291] :



Состав и строение **214** подтверждены методами ИК, ЯМР-спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа (рис. 28а,б) [291].

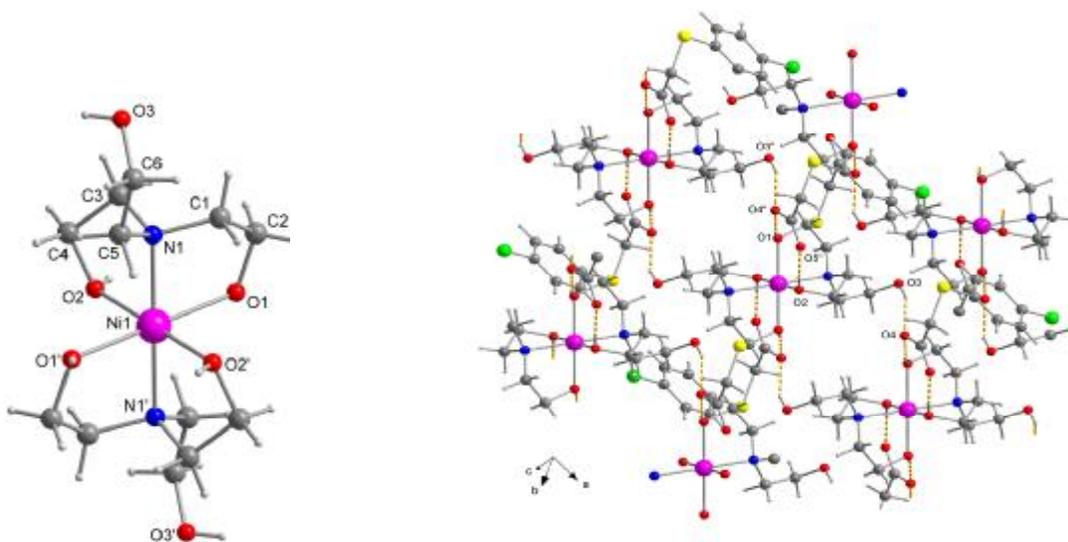


Рис. 28. а) Структура катиона **214**

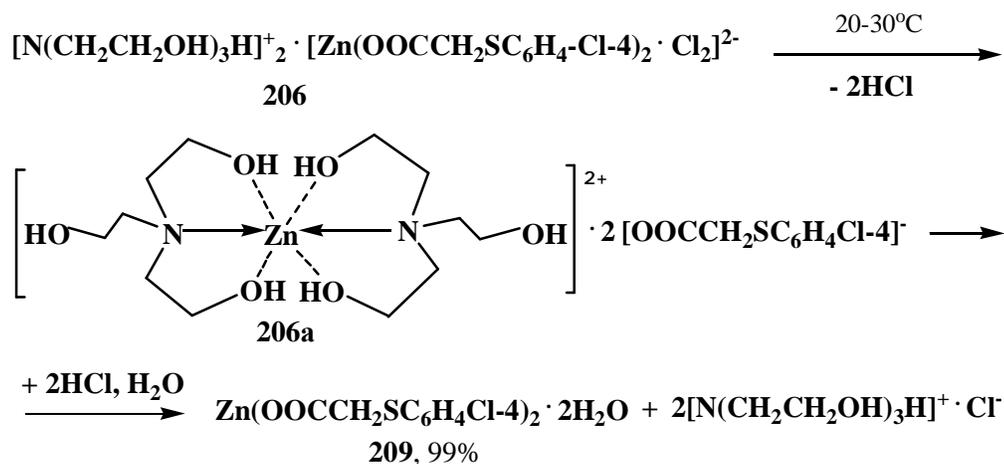
б) Кристаллическая упаковка **214**

Согласно данным РСА в соединении **214** катион Ni^{2+} координируется четырьмя атомами кислорода гидроксильных групп и двумя атомами азота двух молекул непротонированного ТЭА. Одна из гидроксиэтильных групп каждой молекулы ТЭА не участвует в координации и направлена в сторону от координационного центра (рис. 28а). Катион и анион **214** взаимодействуют посредством водородных связей [291].

Таким образом, впервые обнаружена трансформация протонированного металлпротатрана **207** в непротонированный гидрометаллатран **214**.

Эта реакция, проходящая в биомиметических условиях ($20\text{-}30^\circ\text{C}$, H_2O), может служить моделью важных процессов замещения протонов катионами металлов M^+ в эндогенных (нуклеиновые и аминокислоты, пептиды, белки, витамины, гормоны) и экзогенных (лекарственные препараты, пищевые продукты) азотсодержащих лигандах живых организмов.

Цинксодержащий металлпротатран **206** в тех же условиях претерпевает более глубокое превращение с образованием в качестве конечного продукта дигидрата бис(4-хлорфенилсульфанилацетат)цинка **209** (подтверждено РСА, рис. 29) и протатран-хлорида по схеме [291]:



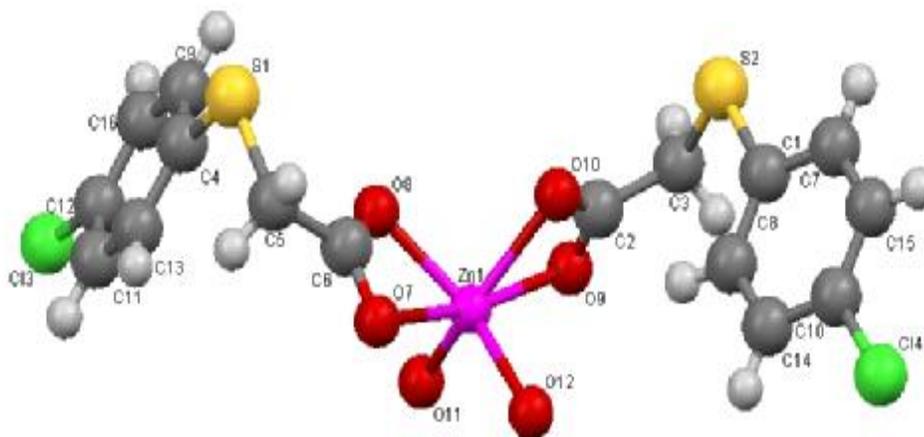


Рис. 29. Строение молекулы **209** по данным РСА

По данным РСА (рис. 29) центральный гексакоординированный атом цинка в **209** находится в полиэдре искаженного октаэдра, все вершины которого заняты атомами кислорода. Четыре из них принадлежат двум группам RCOO (O₇ - O₁₀), а две - молекулам координационно-связанной воды (O₁₁-O₁₂), находящимся в цис-положении.

Металлпротатран **208** (M = Ca), трансформируется подобно **206**, однако по данным элементного и рентгеноструктурного анализа продукт имеет иной состав и строение: Ca₂(OOCCH₂SC₆H₄Cl-4)₈ · 4H₂O.

Различная стабильность металлпротатранов **206-208** связана, по-видимому, с природой металла в этих соединениях.

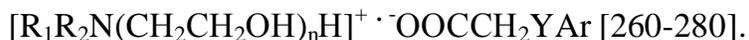
2.8. Новые 2-гидроксиэтиламмониевые ионные жидкости на основе холина и ацетилхолина.

Гидроксид (2-гидроксиэтил)триметиламмония – $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}] \cdot ^-\text{OH}$ (холин) необходим для осуществления таких фундаментальных процессов в организме, как образование ацетилхолина, создание клеточных мембран, метаболизм жиров в печени, развитие головного мозга и др.

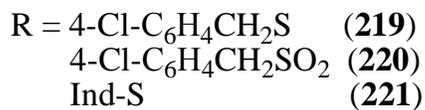
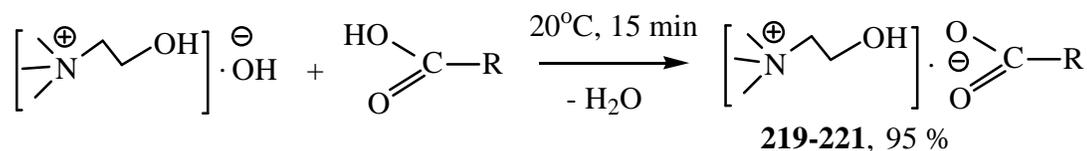
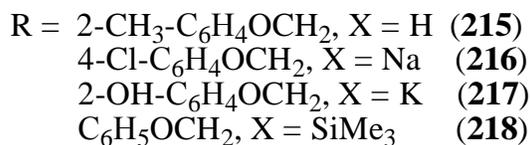
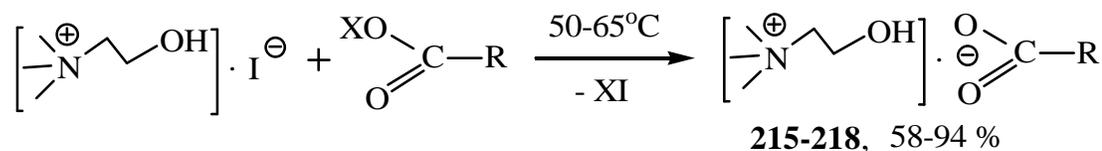
Лекарственные препараты на его основе - холин хлорид (витамин В₄), холин фосфотидил – нейропротектор, холин салицилат – противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее средство [292], холин галлий (⁶⁷Ga) цитрат [214] или меченый ¹¹C холин [211] – маркеры для ранней диагностики рака головного мозга, предстательной и молочной железы, 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 холин битартрата разработаны пищевые добавки для ревитализации – мезотели. Они омолаживают организм на клеточном уровне, замедляют процесса старения и продлевают жизнь (по данным 35-летних наблюдений Института геронтологии) – на 20-25%.

Ранее нами синтезирован и исследован ряд биологически активных соединений – арилхалькогенилуксусные кислоты, а также их соли (ионные жидкости) с алканолaminaми – протатраны и их аналоги :

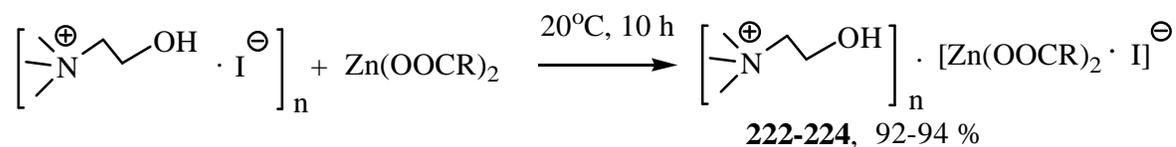


На основе иодид холина или холина и биологически активных арилхалькогенилуксусных кислот нами синтезированы новые производные холина **215-221** – потенциальные биологически активные апротонные (2-гидроксиэтил)аммониевые ионные жидкости (соли) [294]:



Известно, что микроэлемент Zn имеет важнейшее значение для живых организмов, входит в состав 300 ферментов и гормонов, активно влияет на структурирование более 200 белков. При дефиците цинка в организме человека и животных происходит задержка роста и развития, снижение иммунитета, нарушение репродуктивной функции, кроветворения, костеобразования, развиваются кожные заболевания [41-47].

С целью получения новых Zn-содержащих ИЖ (**222-224**) осуществлена реакция металлизации холин иодида ацетатом- и 2-метилфеноксиацетатом цинка по схеме [294]:



$n = 1, R = \text{CH}_3$ (222)

$n = 2, R = \text{CH}_3$ (223)

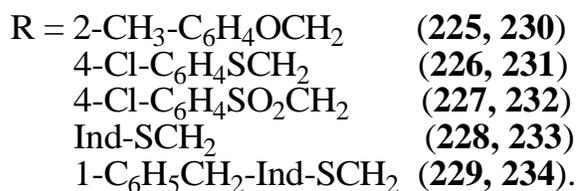
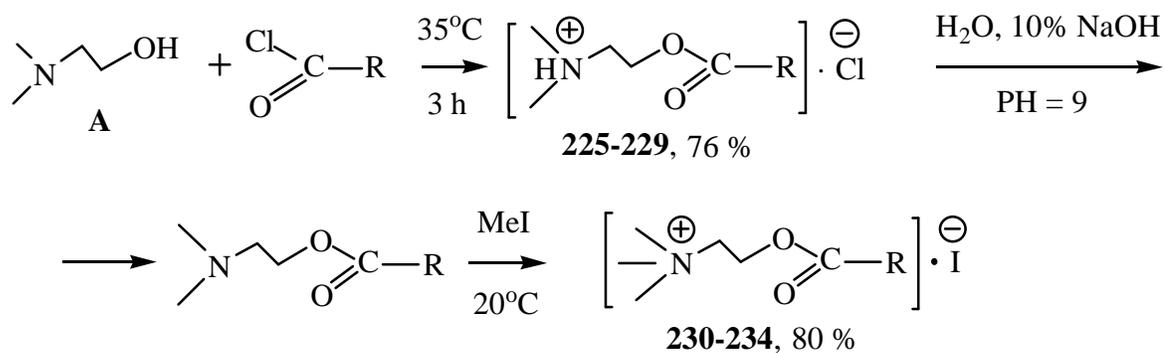
$n = 1, R = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$ (224)

Соединения **215-224** – вязкие жидкости или легкоплавкие порошки, растворимые в воде и спиртах.

В процессах жизнедеятельности человека важную функцию выполняет и ацетилхолин – эндогенный нейромедиатор, усиливающий нервно-мышечную передачу от головного мозга и центральной нервной системы к исполнительным органам[293]. Это соединение, имеющее структуру ионной жидкости, применяют в виде хлорида $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OOCMe}] \cdot \text{Cl}^-$. Последний является родоначальником целой группы лекарственных препаратов, т.н. холиномиметиков. К ним относятся эфиры янтарной (диацетилхолин, дитилин) и карбаминовой кислоты (карбахолин).

Другую группу препаратов, ослабляющих нейромедиаторные процессы, составляют холинолитики, отличающиеся наличием арильных заместителей в сложноэфирной группе. Например, иодид (2-дифенил-2-гидрокси-ацетоксиэтил)триметиламмония $[\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OOC}(\text{OH})\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2] \cdot \text{I}^-$ (метацин), спазмолитин, арпенал, тифен [293].

На основе промышленного N,N-диметил-(2-гидроксиэтил)амин (А) и специально синтезированных нами хлорангидридов биологически активных 2-метилфенилокси-, 4-хлорфенилсульфанил-, 4-хлорфенилсульфонил-, индол-3-илсульфанил-, 1-бензилиндол-3-илсульфанилуксусной кислот получены новые аналоги ацетилхолина – потенциальные биологически активные протонные (**225-229**) и апротонные (алкилированные метилиодидом) (**230-234**) соли и ИЖ по схеме [295]:

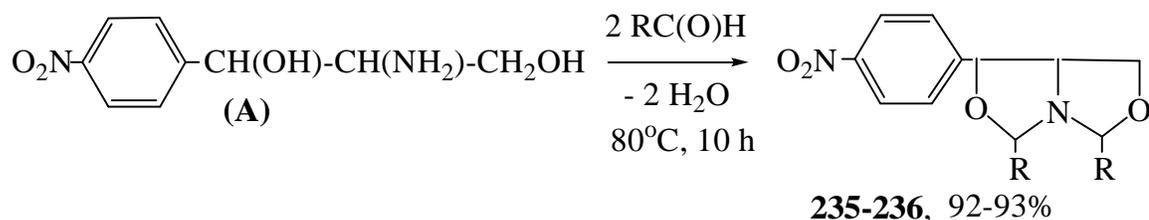


Соединения **225-234** – растворимые в спирте и воде жидкости или низкоплавкие порошки. Присутствие в молекулах ацетилхолиноподобных соединений **225-234** фармакофорных арилхалькогенилметилкарбоксовых групп расширяет возможный спектр их фармакологической активности.

2.9. Соли и ионные жидкости на основе 1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола.

В производстве левомицетина 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 в соотношении 1:2, в среде кипящего бензола или толуола в течение 10 час с полным удалением образующейся воды 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**) с выходом 92-93 % по схеме [296]:



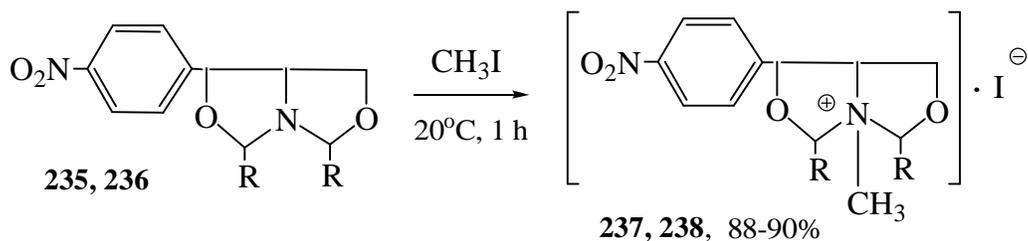
R = H (**235**); R = CH₃ (**236**)

Циклическую структуру соединений **235**, **236** подтверждает отсутствие в ИК спектрах полос поглощения первичной и вторичной гидроксильных групп, а также аминогруппы, характерных для исходного соединения.

Соединения **235**, **236** – бесцветные порошки, без запаха, устойчивые при хранении, растворимые в органических растворителях, но не растворимые в воде.

Предварительные фармакологические исследования показали, что соединения **235**, **236** при низкой токсичности обладают высокой противовоспалительной активностью, превышающей активность медицинского препарата бутадиона, что позволяет предполагать возможность их применения в медицине.

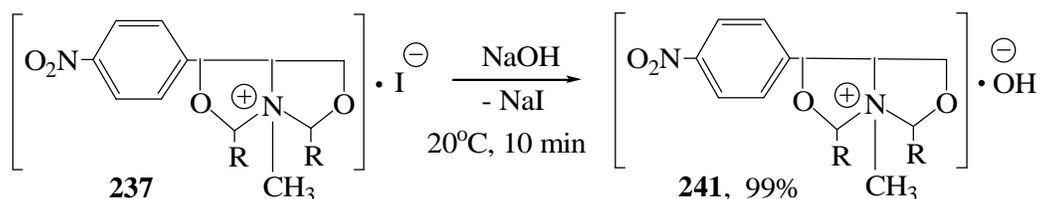
С целью синтеза водорастворимых производных реакцией **235**, **236** с йодистым метилом получены с выходами до 90 % соответствующие йодметилаты **237**, **238** по схеме [296]:



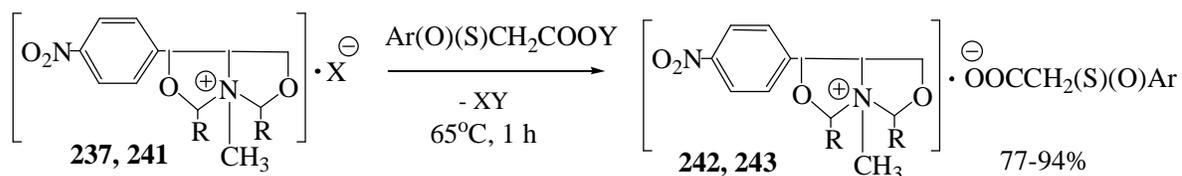
R = H (**237**); R = CH₃ (**238**)

Соединения **237**, **238** – порошки желтого цвета, хорошо растворимые в воде, нетоксичные (LD_{50} 2000-4000 мг/кг). Аналогично синтезу соединения **237** из изомера D-трео- и смеси изомеров D- и L-треоаминов синтезированы йодметилаты **239** и **240**.

Реакцией ионного обмена из **237** получено соединение **241** с гидроксид-анионом по схеме [296]:



Реакциями арилхалькогенилуксусных кислот или их солей с йодидом **237** или гидроксидом **241** синтезированы представители неизвестных ранее водорастворимых ионных жидкостей (солей) с потенциально высокой биологической активностью **242**, **243** по схеме [296]:



R = H, Ar = 4-Br-C₆H₄S, X = I, Y = K (**242**);
 R = H, Ar = 2-CH₃-C₆H₄O, X = OH, Y = H (**243**).

Соединения **241-243** – порошки, растворимые в воде, спирте, нерастворимые в органических растворителях. Строение их доказано данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектров и элементным анализом.

2.10. Протонные и металлированные ионные жидкости на основе эфира диаза-18-краун-6.

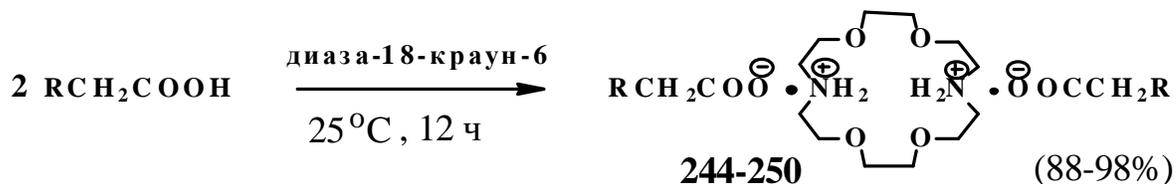
Комплексы краун-эфиров (КЭ) с протонными кислотами и их металлическими солями привлекают внимание не только своеобразным молекулярным и стереоэлектронным строением, но и возможностью практического применения [297, 298].

В результате комплексообразования с КЭ повышается физиологическая активность ряда химических веществ. По-видимому, это связано со способностью образующихся комплексов преодолевать клеточные и гематоорганические барьеры. В частности, специфические комплексообразующие свойства КЭ позволяют использовать их для конструирования новых лекарственных средств.

Это – кардио-, психо- и нейротропные соединения, обладающие канцеростатическим, катионотранспортным и влияющим на вегетативную нервную систему действием. На их основе созданы антимикробные, противопаразитные, биоцидные и др. препараты [297, 298].

Парамагнитные комплексы лантанидов с КЭ могут применяться в качестве наноразмерных термосенсоров для медицинской магниторезонансной томографии *in vivo*, картографирования температуры тела и диагностики заболеваний [299].

Реакцией арилхалькогенилуксусных кислот с эфиром диаза-18-краун-6 (ДАК) в соотношении 2:1 с выходом до 98% нами 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 [300, 301]:

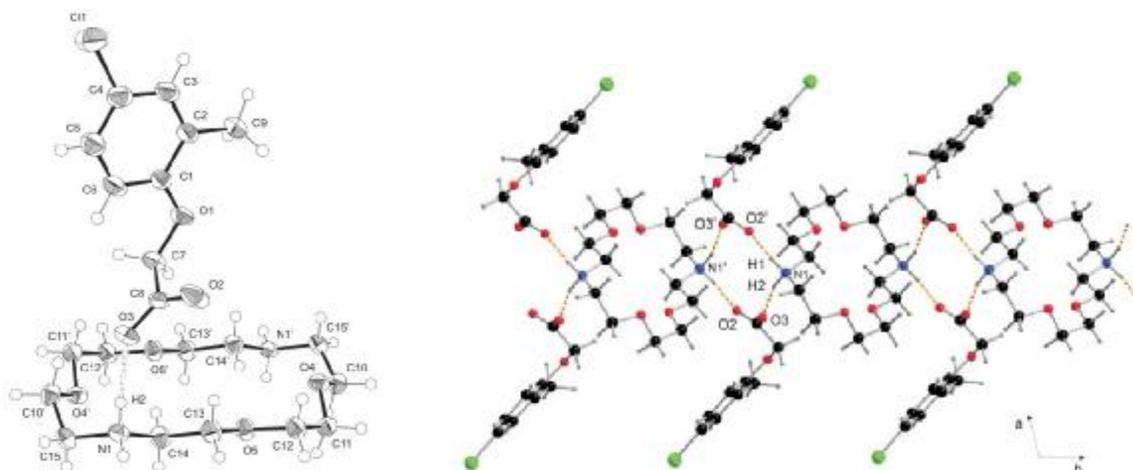


- R = 2-CH₃-C₆H₄O (244)
 4-Cl-2-CH₃-C₆H₃O (245)
 4-Cl-C₆H₄S (246)
 4-Cl-C₆H₄SO₂ (247)
 Ind-S (248)
 C₆H₅CH₂-Ind-S (249)
 C₆H₅CH₂-Ind-SO₂ (250)

Состав и строение **244-250** подтверждено данными элементного анализа, ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии. В их ИК спектрах имеются широкие полосы колебаний ν(N⁺H₂) в интервале 2200-2800 см⁻¹.

Полосы валентных колебаний связей O-C-O смещены в область высоких частот от 1067, 1100, 1120 до 1090-1150 см⁻¹.

Методом рентгеновской дифракции установлена молекулярная (а) и кристаллическая (б) структура 1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazоний-циклооктадекан-бис(4-хлор-2-метилфенокси)ацетата **245** (рис. 30а,б) [301]:



а) молекулярная структура **245**

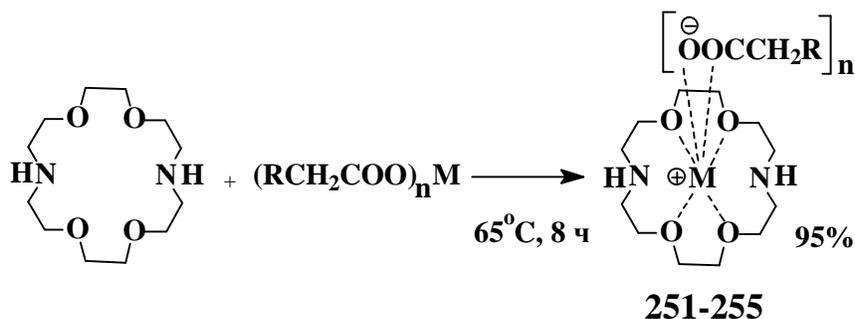
б) кристаллическая структура **245**

Рис. 30. Структура соединения **245**

Показано, что центросимметричные катионы краун-эфира, подобно протатранам, образуют водородные связи ($N1^+H2 \cdots O3$) и ($N1^+H1 \cdots O2$) с планарными 4-хлор-2-метилфенилоксиацетат-анионами.

Упаковка характеризуется, как ленточная.

Металлические (Na, K и Zn) соли биологически активных арилхалькогенил-уксусных кислот также образуют с ДАК ионные соединения (**251-255**) [300, 301]:



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

Синтезированные **244-255** – водорастворимые, неокрашенные вещества. При этом **244-250** имеют четкие температуры плавления (118, 113, 115, 60, 122, 155 °С, соответственно), а **251-255** плавятся в интервале 5-10° С. Это может указывать на их жидко-кристаллическую структуру.

Состав и строение **251-255** также подтверждено данными элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии.

В молекуле **254** атом цинка образует координационные связи с атомами кислорода ДАК. Этому соответствует понижение значений частоты полос валентных колебаний С-О-С ДАК до 1108, 1058 и 1040 см^{-1} . Узкая полоса $\nu(\text{NH})$ 3334 см^{-1} свободных групп NH в ИК спектре **254** (в сравнении с исходным ДАК)

остается неизменной, что свидетельствует об отсутствии координационного взаимодействия Zn с атомами азота. Полосы валентных колебаний связей O→Zn в спектре имеют значения 460, 380 и 285 см⁻¹.

Данные ИК спектроскопии в совокупности с результатами элементного анализа позволяют предположить, что атом цинка в комплексе **254** координирован четырьмя атомами кислорода ДАК, лежащими в одной плоскости и атомами кислорода двух групп COO⁻ карбоксилатионов, находящихся в аксиальном положении.

Результаты исследования фармакологических свойств синтезированных соединений будут описаны в главе 3.

2.11. Бензимидазолиевые соли и ионные жидкости.

Бензимидазолы – гетероциклические соединения, которые содержатся в некоторых натуральных продуктах, например, витамин В₁₂ [302], алкалоиды [303] и др. Они представляют собой важный класс биологически активных веществ, используемых в синтезе лекарственных препаратов (антифунгицидные, антигельминтные, антибактериальные, антитуберкулезные, антиастматические, антидиабетические, антигистаминные, антигерпес-, анти-ВИЧ и противораковые агенты) [304].

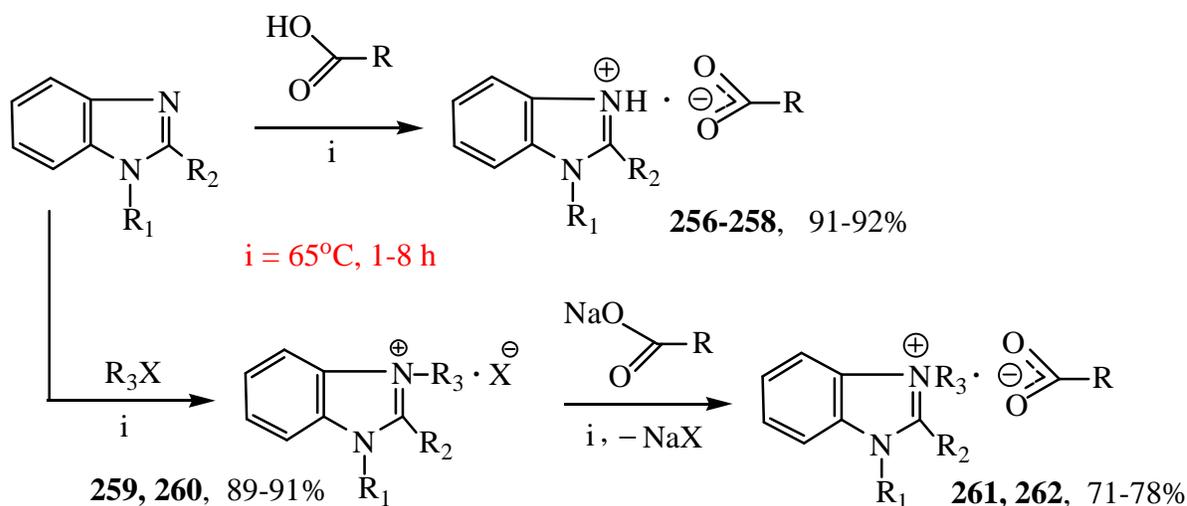
Продолжая исследования по созданию новых потенциально фармакологически активных соединений мы обратили внимание на бензимидазолиевые ионные жидкости (БИИЖ).

Среди БИИЖ нашли применение такие лекарственные препараты, как (2-бензил)бензимидазолий хлорид (дибазол, бендазол) [305], оказывающий сосудорасширяющее, спазмолитическое действие и (2-этилсульфанил)-бензимидазолий бромид (бемитил, метапрот) – антигипоксанта [306].

1-Алкоксиметил-(3-никотиониламинометил)бензимидазолий хлориды обладают антимикробными свойствами [307].

Все эти соединения содержат биологически активный бензимидазолиевый катион и неактивные неорганические анионы Cl^- или Br^- .

В настоящей работе реакцией биологически активных 4-хлорфенилсульфонил-, 2-метилфенилокси-, индол-3-илсульфанил- и 2-метил-4-хлорфенилоксиуксусной кислот с 1,2-диметил-, 2-метилсульфанил-, 2-трифторметил- и 2-гидроксиэтил-бензимидазолами (фунгицид, антигипоксант, бактерицид, бактериостатик, соответственно) синтезирован ряд новых потенциально фармакологически активных протонных (**256-258**) и алкилированных (**261, 262**) БИИЖ, содержащих как биологически активный бензимидазолиевый катион, так и биологически активный органический анион по схеме [308]:



(256) $\text{R} = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(257) $\text{R} = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{Me-2}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CF}_3$

(258) $\text{R} = \text{CH}_2\text{S-Ind}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{SMe}$

(259) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{X} = \text{Cl}$

(260) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{I}$

(261) $\text{R} = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{X} = \text{Cl}$

(262) $\text{R} = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_3\text{Cl-4-Me-2}$, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{I}$

Синтезированные БИИЖ – вязкие жидкости или легкоплавкие порошки, хорошо растворимые в воде, спиртах, ацетоне.

Состав и строение **256-262** подтверждены методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N спектроскопии и элементного анализа.

Значительный сдвиг сигналов ЯМР $^{15}\text{N}^3$ δ_{N} (N=C) в сильное поле на 100 м.д., наблюдаемый, например, для **258** (протонная БИИЖ) и на 50 м.д. для **259, 260** (алкилированные БИИЖ), по сравнению с исходными бензимидазолами, указывает на то, что эти соединения содержат протонированный (N^+H , **258**) или алкилированный (N^+R_3 , **259, 260**) атом азота N^3 .

Таким образом, из фармакологически активных производных бензимидазола, имеющими 2-гидроксиэтильные $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и др. заместители и биологически активных 2-метилфенилокси-, 2-метил-4-хлорфенилокси-, 4-хлорфенилсульфонил- и индол-3-илсульфанилуксусных кислот синтезирован ряд новых бензимидазолиевых протонных и алкилированных ионных жидкостей.

Полученные ионные жидкости сочетают в себе полезные свойства компонентов и способны к двойному физиологическому действию ("dual active") [218].

Они представляют интерес в качестве потенциально фармакологически активных соединений и прекурсоров лекарственных средств.

2.12. Металлокомплексы 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола (Метронидазола)

Имидазолы представляют собой важный класс гетероциклических соединений (см. раздел 2.11), которые входят в структуру многих природных и синтетических фармакологически активных веществ [309-310].

Так, 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол (Метронидазол, МНА) обладает антибактериальной, противотрихомонадной, противопротозойной активностью и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [292, 310- 312].

Он широко используется для лечения трихомониаза, лямблиоза, амебиоза, пневмонии, менингита и инфекций, вызванных анаэробными бактериями (абсцессы печени, яичников, фаллопиевых труб, легких и головного мозга).

МНА увеличивает чувствительность опухолей к облучению и применяется при радиологическом лечении рака. Препарат активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Bacteroides fragilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и др [292, 293].

Механизм действия МНА, по-видимому, заключается в биохимическом восстановлении нитрогруппы. Восстановленная NO_2 -группа взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий [292, 293].

Недостатками МНА являются: малая растворимость в воде, непостоянная эффективность в отношении анаэробной и аэробной микрофлоры, короткий период фармакологического действия, возможное развитие резистентности к препарату и ряд токсических реакций [293].

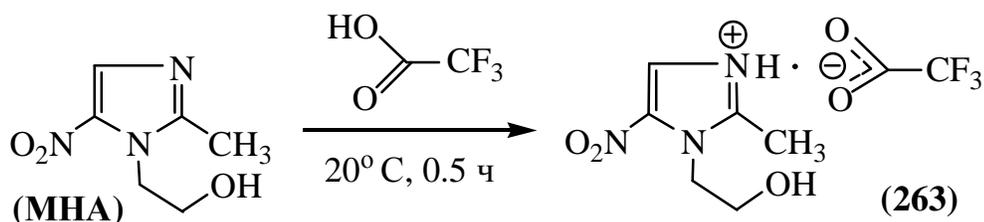
Известно, что для повышения растворимости большинство лекарственных препаратов применяются в солевой (ионной) форме ($\text{A}^- \cdot \text{B}^+$).

Как показано выше (раздел 2.11), нами [308] получен ряд потенциально физиологически активных водорастворимых солей и ионных жидкостей на основе биологически активных бензимидазолов и арилхалькогенилуксусных кислот $\text{ArYCH}_2\text{COOH}$. Последние, являются активными компонентами алканоламмониевых солей и ионных жидкостей, обладающих высокой фармакологической, в том числе иммуномодулирующей, антиаллергической и противораковой активностью [261-273]. Такие соли (ионные жидкости) сочетают в себе полезные свойства компонентов [218].

С целью повышение растворимости, биодоступности и возможного расширения спектра фармакологической активности Метронидазола (МНА) мы исследовали

его взаимодействие с арилхалькогенилуксусными кислотами $\text{ArYCH}_2\text{COOH}$, где $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$.

В отличие от бензимидазолов, МНА в изученных условиях (65°C , 48-72 ч) не реагирует с относительно слабыми кислотами $\text{ArYCH}_2\text{COOH}$ ($\text{pK}_a = 3.05\text{-}3.13$) и протонируется по "пиридиновому" атому N^3 только сильными карбоновыми кислотами, например CF_3COOH ($\text{pK}_a = 0.23$), образуя водорастворимую соль (ионную жидкость) **263** по схеме:



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

Строение **263** подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии.

В ИК-спектре **263** наблюдается коротковолновый сдвиг полос поглощения гетерокольца в области $1300\text{-}1500 \text{ см}^{-1}$ на $\Delta 15\text{-}20 \text{ см}^{-1}$, полоса $1610 \text{ см}^{-1} \nu(\text{COO}^-)$ и широкая полоса в области $2600\text{-}3000 \text{ см}^{-1} \nu(\text{N}^+\text{H})$. Сохранение полос $1368 \nu_s(\text{NO}_2)$, $1535 \nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$, $3220 \nu(\text{OH}) \text{ см}^{-1}$ указывает на то, что эти группы участие в реакции не принимают.

Для спектра ЯМР ^1H **263** характерно значительное слабопольное смещение сигнала протона гетероцикла (H^4) на величину 0.6 м.д. относительно исходного МНА.

В спектре ЯМР ^{13}C **263** изменения химических сдвигов сигналов гетероцикла относительно МНА практически не наблюдаются.

В спектрах ЯМР ^{15}N положение сигналов атомов азота N^1 для исходного МНА ($\delta^{15}\text{N}^1 = -217.0$ м.д.) и для аддукта **263** ($\delta^{15}\text{N}^1 = -217.1$ м.д.) остается практически без изменения.

Сигнал N^3 ($\delta^{15}\text{N}^3 = -177.6$ м.д.) в **263** смещен в сильное поле на величину $\Delta\delta^{15}\text{N} = 46.1$ м.д. относительно исходного МНА ($\delta^{15}\text{N}^3 = -131.5$ м.д.), что указывает на протонирование атома азота N^3 .

Сигнал атома азота NO_2 -группы зарегистрировать в данных условиях (CD_3OD , 20°C) не удастся.

Многие хелатные Zn, Co, Mo, Fe, Cu-содержащие соединения, используются для диагностики и лечения заболеваний, а также в качестве антиметастатических агентов, маркеров и контрастных материалов. Недавно они получили название – "metallo drugs" (металлсодержащие лекарства) [51].

Комплексные соединения микроэлементов, содержащие в качестве лигандов лекарственные вещества, в том числе некоторые производные имидазола, как правило, высокоэффективны и малотоксичны [46, 51, 309, 310].

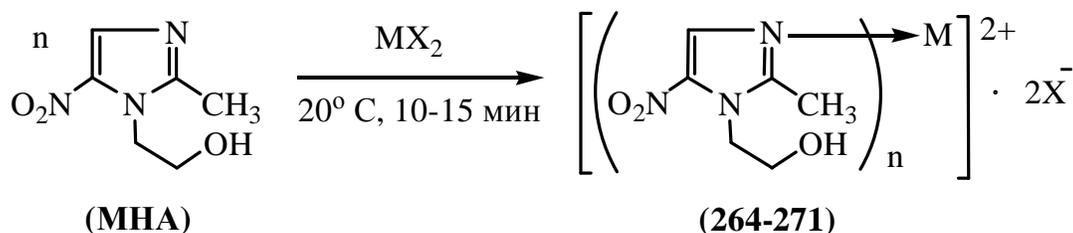
Так, на основе N-винилимидазолов, солей цинка и кобальта созданы лекарственные препараты "Ацизол" и "Кобазол" [311,312].

Ранее Н.И. Калетиной и сотрудниками показано, что комплексы сульфата цинка, никеля и меди с метронидазолом, по сравнению с последним, проявляют более высокую бактериостатическую активность.

Кроме того, они обладает фунгицидной активностью [313, 314].

С целью получения новых, трехкомпонентных, водорастворимых, потенциально фармакологически активных металлокомплексных соединений мы исследовали взаимодействие МНА с ацетатами и арилхалькогенилацетатами металлов MX_2 ($\text{M} = \text{Zn}, \text{Ca}, \text{Ni}, \text{Mn}, \text{Cd}$; $\text{X} = \text{CH}_3\text{COO}, \text{ArYCH}_2\text{COO}$; $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$).

В изученных условиях при различных соотношениях реагентов МНА / MX_2 с высокими выходами выделены металлокомплексы **264-271**:



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

Соединения **264-271** бесцветные порошки, растворимые в воде и водном спирте. Их состав и строение подтверждены методами ИК, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

В ИК-спектрах **264-271** наблюдаются полосы поглощения $1610\text{-}1624 \text{ см}^{-1}$ $\nu(\text{COO}^-)$, характерные для исходных металлических солей, что свидетельствует о вхождении последних в комплексы.

Комплексообразование МНА с солями металлов не приводит к заметному смещению полос валентных колебаний гетерокольца.

Группы лиганда NO_2 и OH участия в комплексообразовании не принимают, так как полосы поглощения при $1368 \nu_s(\text{NO}_2)$, $1535 \nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ и $\nu 3220 \nu(\text{OH}) \text{ см}^{-1}$ сохраняются.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **264**, **265**, **267-269**, **271** существенного 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 соединения **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 комплекса **271** ($\text{M} = \text{Zn}$, $n = 4$) $\Delta\delta^{15}\text{N} = 8$ м.д.

Наиболее убедительным проявлением комплексообразования в случае соединения **264** является значительный сильнополюсный сдвиг резонанса в спектре ЯМР ^{111}Cd (CD_3OD , -90°C), $\Delta\delta^{111}\text{Cd} = 42$ м.д.

Спектры ЯМР ^1H соединений **266** и **270** существенно уширены и наблюдаются в диапазоне 1-40 м.д., что характерно для парамагнитных комплексов.

По этой причине зарегистрировать спектры ЯМР ^{13}C и ^{15}N не удастся.

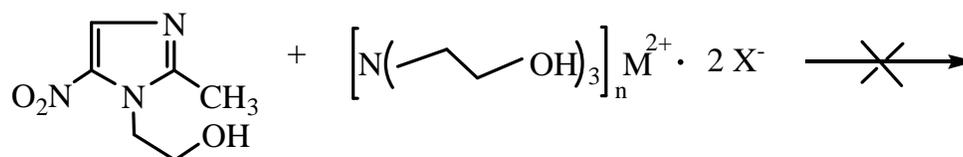
Принципиальное отличие соединений **267-271** от известных ранее металлсодержащих модификаций метронидазола [313, 314] состоит в том, что молекулы этих соединений включают не два, а три физиологически активных компонента - лекарственный препарат метронидазол, эссенциальные металлы и биологически активные арилхалькогенилуксусные кислоты.

Ранее нами показано, что трехкомпонентные (биоге́нный этаноламин + эссенциальные металлы + арилхалькогенилуксусные кислоты) соединения – гидрометаллатраны [257, 258, 260, 263] и металлпротатраны [284-289, 291] представляют собой выявленные или потенциальные прекурсоры лекарственных средств.

Атом металла в гидрометаллатранах $[N(CH_2CH_2OH)_3]_nM^{2+} \cdot 2X^-$ ($X = OOCCH_3$, $OOCCH_2YAr$; $n = 1$) в зависимости от соотношения реагентов может дополнительно координировать одну и более ($n = 2, 3$) молекул лиганда – ТЭА. Кроме того, методом спектроскопии ЯМР высокого разрешения нами установлено, что гидрометаллатраны склонны к быстрому лигандному обмену в растворах [259].

С целью синтеза четырехкомпонентных металлокомплексов, совмещающих полезные свойства метронидазола (МНА) и гидрометаллатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3]_nM^{2+} \cdot 2X^-$ нами изучена реакция комплексообразования и лигандного обмена между ними.

Методами ИК и ЯМР 1H , ^{13}C , ^{15}N показано, что при 20-65° С, в течение 1-24 час молекула метронидазола не координирует атом металла и не способна вытеснить лиганд (лиганды) ТЭА в гидрометаллатранах:



$n = 1, M = Zn, X = OOCCH_3$

$n = 1, M = Ni, X = OOCCH_3$

$n = 2, M = Cd, X = OOCCH_3$

По-видимому, наличие электроноакцепторной группы NO_2 значительно снижает возможность молекулы метронидазола к комплексообразованию по сравнению с триэтаноломином.

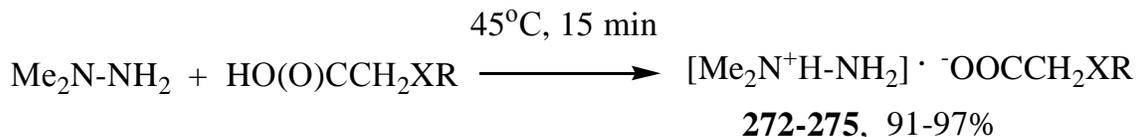
Таким образом реакцией комплексообразования лекарственного препарата метронидазол с ацетатами и арилхалькогенилацетатами эссенциальных металлов получен ряд потенциально фармакологически активных металлокомплексов.

Вовлечь метронидазол в реакцию протонирования биологически активными арилхалькогенилуксусными кислотами, а также комплексообразования или конкурентного лигандного обмена с физиологически активными гидрометаллатранами с целью синтеза биодоступных соединений объединяющих их полезные свойства не удалось.

Нитрогруппа играет важную роль в механизме биологического действия метронидазола. В то же время, являясь мощным электроноакцептором, NO₂-заместитель понижает основность атома азота N³ в гетерокольце метронидазола, что отрицательно влияет на реакционную способность и возможность его модификации химическими методами.

2.13. Ионные жидкости на основе 1,1-диметилгидразина.

С целью получения новых биологически активных ионных жидкостей (ИЖ) мы осуществили реакцию арилхалькогенилуксусных кислот с 1,1-диметилгидразином (ДМГ) по схеме [315]:



X = O, R = 2-CH₃-C₆H₄ (272)

X = S, R = 4-Cl-C₆H₄ (273)

X = SO₂, R = 4-Cl-C₆H₄ (274)

X = S, R = Ind (275)

Соединения **272-275** – вязкие жидкости, растворимые в H₂O, эфире и спиртах. Их строение подтверждено методами ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N и ИК-спектроскопии.

Выбор ДМГ (многоатомный, токсичный $LD_{50} = 60$ мг/кг, требующий утилизации компонент ракетного топлива) объясняется тем, что при его кватернизации галогеналкилами (в котором участвует только атом азота группы Me_2N) [316, 317], образуются нетоксичные соединения ($LD_{50} > 2500$ мг/кг), обладающие высокой противомикробной, противогрибковой, кардиотропной и противотуберкулезной активностью, сравнимой с действием медицинских препаратов [318, 319].

Таким образом, реакция кватернизации ДМГ биологически активными арилхалькогенилуксусными кислотами позволила синтезировать новые ионных жидкостей **272-275**, перспективные для изучения их фармакологической активности.

Глава 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ И БИОТЕХНОЛОГИИ (Обсуждение результатов)

Во введении нами обоснован выбор объектов исследования. Это биогенные 2-гидроксиэтиламины, их производные (холин, ацетилхолин), биологически активные арилхалькогенилуксусные кислоты, соли эссенциальных металлов. Для расширения спектра исследований в работу были вовлечены и другие биологически активные вещества – ацетилсалициловая кислота, фенолы, 1-4-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиол, эфир диаза-18-краун-6, имидазолы.

В главе 2 описан синтез, строение, физические и химические свойства широкого ряда металлатранов, гидрометаллатранов, протатранов, ароксипротатранов, металлпротатранов, солей и ионных жидкостей.

Исследование их биологических свойств позволили найти нетоксичные, экологически безопасные, фармакологически активные вещества.

Ниже приведены некоторые результаты исследований и перспективные пути использования синтезированных соединений в медицине, клинической 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, мембран-стабилизирующей, антисклеротической, адаптогенной, противовоспалительной, анальгетической, кардиотропной, гипохолестеринемической, гемо- и иммуно-тропной, противоопухолевой, антиметастатической активностью,

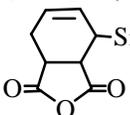
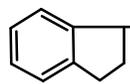
а также защищающие организм при электромагнитном облучении СВЧ-диапазона, кардиогенном шоке, токсическом стрессе и физических нагрузках.

3.1.1. Антиокислительное и мембранстабилизирующее действие силатранов и квазисилатранов.

Клеточные мембраны формируются, снабжаются энергией и сохраняют целостность с участием липидов. Одним из факторов, вызывающих повреждение биологических мембран, является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9,33,36].

Ранее, методами люминисцентной микроскопии изучено влияние силатранов на кинетику ПОЛ [36]. Показано, например, что 1-(хлорметил)силатран ("Мивал") – лекарственный препарат с высокой и разнообразной фармакологической активностью проявляет антиокислительное (АОД) и мембранстабилизирующее (МСД) действие, т.е. предотвращает ПОЛ [36,40]. В качестве одного из доступных и универсальных тестов для выявления физиологической активности нами (совместно с Ю.Б. Писарским) исследовано АОД и МСД пятнадцати впервые синтезированных силатранов и квазисилатранов (табл. 14) [224-229, 237,239].

Таблица 14. Антиокислительное (АОД) и мембранстабилизирующее (МСД) действие синтезированных силатранов и квазисилатранов.

№	Структурная формула	АОД*	МСД**
<u>КВАЗИСИЛАТРАНЫ</u>			
1.	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	-	-
2.	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	+	-
3.	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	-	-
4.	$\text{C}_4\text{H}_9\text{SiCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	-	-
5.	$\text{C}_4\text{H}_9\text{SiCH}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	+	-
6.	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$	-	-
7.	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$	-	-
8.	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SnCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$	-	-
<u>СИЛАТРАНЫ</u>			
9.	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	+	+
10.	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	+	+
11.	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Ge}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	+	+
12.	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Ge}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	+	+
13.	$\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	+	+
14.	 $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	++	++
15.	 $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	+++	+++
16.	$\text{ClCH}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ ("мивал")	++	+++

* АОД оценивали по светосумме, определяемой как площадь под кривой медленной вспышки хемилюминисценции;

** МСД определяли по времени 50% гемолиза эритроцитов;

" - " отсутствие действия

" + " слабовыраженное действие

" ++ " выраженное действие

" +++ " ярко выраженное действие

Квазисилатраны 1-8 обладают слабовыраженным АОД и МСД. Силатраны 9-13 более эффективны. Максимальным АОД обладают соединения 14 и 15, что и проявляется в их высокой мембранстабилизирующей активности [237,239]. Особо следует отметить (3-инденил)силатран 15, который по своей эффективности превосходит "Мивал" (16) [237,239].

Несмотря на то, что силатраны и квазисилатраны являются близкими структурными аналогами, последние почти не обнаруживают АОД и МСД. По-видимому, для проявления данного вида биологической активности наличие силатранового остова обязательно.

Вероятно, важную роль играют и объемные органические циклические радикалы у атома кремния в 14 и 15, резко повышая липофильность силатранов [239].

Таким образом, на основе синтезированных силатранов могут быть созданы эффективные антиоксиданты и мембранстабилизаторы.

3.1.2. Иммуотропная и противоопухолевая активность металлатранов и гидрометаллоатранов.

Нарушение иммунных процессов (иммунопатология) у человека весьма распространенное явление. По данным ВОЗ этим заболеванием страдают до 25 % пациентов клиник. Оно обусловлено дисбалансом (Т/В) клеток иммунитета *.

*Т – клетки обеспечивающие клеточный (внутри клетки) иммунный ответ.

В – клетки обеспечивающие гуморальным (вне клетки) иммунный ответ.

Известные на сегодня иммуотропные препараты либо стимулируют (иммуностимуляторы), либо подавляют (иммунодепрессанты) как Т, так и В-звенья иммунитета.

В связи с этим необходим поиск иммуномодуляторов, т.е. веществ, способных селективно изменять баланс Т/В.

Методом поиска иммуномодуляторов является изучение воздействия химических веществ на пролиферацию (рост) иммунных клеток.

Существуют многочисленные данные о биологических (ростстимулирующих) свойствах силатранов и герматранов $N(CH_2CH_2OH)_3M-X$, где Si, Ge [9, 29-40]. Биологическая активность гидрометаллоатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3]_nM^{+} \cdot X^{-}$ практически не изучена. Недавно кратко сообщено о способности гидрометаллоатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3]_nM^{+} \cdot (OOCCH_3)_2$, где $M = Zn, Mn, Ni$, стимулировать ($M = Zn$) или ингибировать ($M = Mn, Ni$) рост клеток сахарного тростника [115].

Совместно с Институтом клинической иммунологии СО РАМН (О.П.Колесникова, О.Т.Кудаева) впервые исследованы токсические, иммуноактивные и противоопухолевые свойства семнадцати гидрометаллатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3]_nM^{+} \cdot mX^{-}$, где $M = Mg, Ca, Mn, Co, Ni, Fe, Cu, Rh$; $X = Cl, OOCCH_3$ (соединения **100-104, 107-109, 112-116, 122, 133-134**) и металлатранов $N(CH_2CH_2OH)_3M$; $M = V$ (**276**), $O=V$ (**277**), $(HO)OMo$ (**278**) в культуре *in vitro* и в тестах *in vivo* [320].

Определение острой токсичности изученных веществ на белых мышах показало, что соединения являются малотоксичными ($LD_{50} = 675-4000$, $LD_{100} = 2000-6000$ мг/кг) [320].

В результате исследований воздействия на пролиферацию иммунных клеток в ряду гидрометаллоатранов и металлатранов выявлены соединения как с иммуностимулирующими, так и с иммунодепрессивными свойствами.

Так, гидрометаллатраны **105, 107, 114, 122, 130** ($M = Co, Cu$; $X = Cl, OOCCH_3$) и 1-оксованадатран (**277**) в дозах 1-10 мкг/мл ингибируют спонтанную и индуцированную пролиферацию клеток селезенки *in vitro*, т.е. обладают

иммунодепрессивными свойствами [320].

Иммуностимулирующие свойства в культуре *in vitro* проявили гидрометаллатраны **132** ($M = Zn, X = OOCCH_3$) и **100, 117, 121** ($M = Mg, Fe; X = Cl$), а также боратран (**276**).

Гидрометаллатраны **103, 112, 120, 128, 133, 134** ($M = Mn, Co, Rh$) проявляют избирательные иммуноактивные свойства, т.е. способность стимулировать либо гуморальный, либо клеточный иммунный ответ.

Максимально выраженные антипролиферативные свойства (подавление роста клеток) проявляет 1-оксованадатран (**277**).

В связи с этим **277** исследован на противоопухолевую активность по отношению к клеткам опухолей меланомы В16, лимфолейкоза L1210, мастоцитомы P815, аденокарциномы Льюиса LLC *in vitro* [320].

Показано, что нетоксичный ($LD_{50} = 3000$ мг/кг) 1-оксованадатран (**277**) проявляет избирательный противоопухолевый эффект.

Он слабо влияет на рост клеток L1210, P815 и LL, однако в дозах 10, 5 и 1 мкг/мл подавляет рост клеток меланомы В16 (на 80, 75 и 36, в % от соответствующего контроля) [320]. Исследованный в качестве препарата сравнения известный цитостатик цисплатин $PtCl_2 \cdot 2NH_3$ в дозах 5, 2,5 и 0,5 мкг/мл подавлял рост клеток меланомы В16 сопоставимо (на 94, 93 и 60 % соответственно), однако, в отличие от **277**, он является высокотоксичным соединением ($LD_{50} = 30$ мг/кг) и обладает множеством побочных эффектов.

Таким образом, в результате проведенных исследований в ряду синтезированных металлатранов и гидрометаллатранов выявлены соединения – перспективные прекурсоры лекарственных средств иммуностимулирующего и противоопухолевого действия.

3.1.2.1. Ферментативная активность гидрометаллатрана "Крезоксицинкатран"

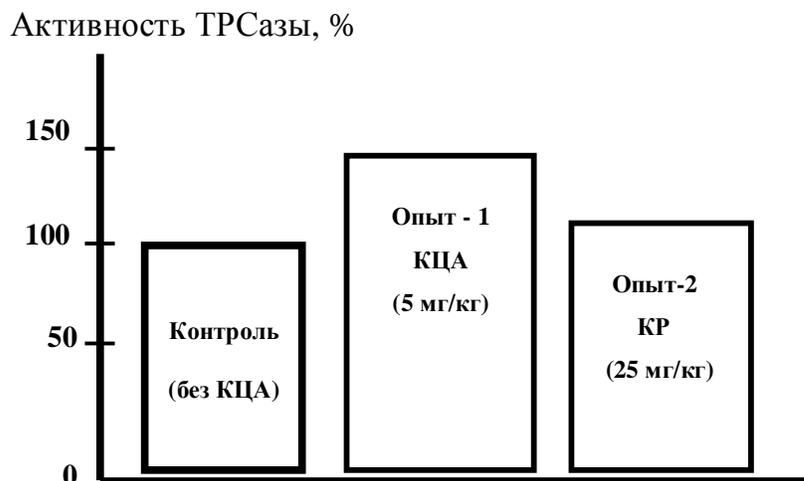
В настоящее время механизм развития атеросклероза связывают с цитокиновой активностью ряда белковых факторов. Показана важная роль ферментов класса аминоксил-тРНК-синтетаз, являющимися ключевыми агентами для обмена веществ. В частности, тирозил-тРНК-синтетаза (ТирРСаза) стимулирует ангиогенез (ненормативное образование кровеносных сосудов), способствуя тем самым атерогенезу (повреждение кровеносных сосудов), а её гомолог – триптофанил-тРНК-синтетаза (ТРСаза), напротив, обладает антиангиогенным и антиатерогенным действием.

Известен ряд веществ, стимулирующих активность ТРСаз: γ -интерферон, генистеин, даидзеин, форболовые эфиры, а также катионы цинка.

С целью поиска эффективных средств для ингибирования развития атеросклероза нами исследовано влияние на активность фермента ТРСазы цинксодержащего соединения, впервые синтезированного нами [257-259, 284-286] гидрометаллатрана – $[N(CH_2CH_2OH)_3]Zn^{2+} \cdot 2(OOCCH_2C_6H_4-CH_3-2)$ (**135**) (Крезоксицинкатран, КЦА), сочетающего в одной молекуле атрановую структуру, 2-метилфеноксиацетат-анион (анион лекарственного препарата Крезацин, КР, **165**) и катион цинка.

Совместно с М.М. Расуловым и М.К. Нурбековым, установлено, что в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии у кроликов КЦА в дозе 5 мг/кг достоверно повышает активность ТРСазы на 50 % по сравнению с контролем (рис. 31) [321, 322].

Для сравнения Крезацин (КР) повышает активность ТРСазы лишь на 20% по сравнению с контролем и в дозе в 5 раз большей (25 мг/кг), чем КЦА [167].



Опыт 1 - крезоксицинкатран в дозе 5 мг/кг внутримышечно;

Опыт 2 - крезоксицинкатран в дозе 5 мг/кг вместе с холестерином, внутримышечно.

Рис. 31. Активность ТРСазы при воздействии КЦА и КР в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии.

Таким образом, полученные результаты указывают на перспективность углубленного изучения Крезоксицинкатрана для создания нового лекарственного препарата антиангиогенного и антисклеротического действия.

В недавних патентах М.Г. Воронкова и сотрудников [116,117] в качестве антидотов смертельных и тяжелых отравлений этиловым спиртом и угарным газом (СО) у мышей и крыс заявлены цинксодержащие гидрометаллатраны:



и $[N(CH_2CH_2OH)_3Zn]^{2+} \cdot 2(OOCCH_2C_6H_4-CH_3-2) \text{ (135, Крезоксицинкатран)}$,

(эти соединения были синсинтезированны нами ранее в совместных работах с М.Г. Воронковым и сотрудниками) [257-259, 284-286].

К сожалению, приведенные в патенте экспериментальные значения активности заявленных соединений представлены лишь для **116**.

Лечебный эффект его применения, по-видимому, основывается на суммарном проявлении свойств катиона $[N(CH_2CH_2OH)_3Zn]^{2+}$ и аниона ($^-OOCCH_3$).

Учитывая более высокую биологическую активность производных 2-метилфенилоксиуксусной (анион – $^-OOCCH_2C_6H_4-CH_3-2$) по сравнению с уксусной (анион – $^-OOCCH_3$) кислотой, от Крезоксицинкатрана **135**, как антидота, можно было бы ожидать еще большей эффективности.

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

3.1.3.1. Иммуноактивные, противоопухолевые и антиметастатические свойства.

В результате исследований протатранов ряда $[N(CH_2CH_2OH)_3N]^+ \cdot ^-OOCCH_2OAr$, в Иркутском институте химии СО РАН создан лекарственный препарат Трекрезан (Крезацин) $[N(CH_2CH_2OH)_3N]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ (**165**) – адаптоген, не уступающий по своему фармакологическому действию известным адаптогенам синтетического и природного происхождения [144].

Трекрезан (Крезацин) повышает выносливость при физических и умственных нагрузках, предупреждает развитие стрессовых состояний, снижает функциональные расстройства при невротических состояниях, восстанавливает сон и пищеварительные функции, увеличивает устойчивость организма к низким и высоким температурам и другим неблагоприятным условиям окружающей среды, повышает иммунную защиту организма, половую и репродуктивную активность, ускоряет процесс регенерации тканей, снимает синдром похмелья,

обладает кардио- и гепатопротекторным действием, противовоспалительным и противотоксическим эффектом [40,143-156,158-167].

Трекрезан обладает сочетанными гемо- и иммунопоэз модулирующими свойствами, является эффективным средством лечения вторичных иммунодефицитов [151,158, 161, 166].

Трекрезан не оказывает прямого ингибирующего действия на опухолевый рост.

В то же время, он хорошо сочетается с распространенными противоопухолевыми препаратами и при использовании в комплексной химио- и радиотерапии нормализует состав крови, защищает нервную систему.

Ранее сообщалось [148] о способности трис-(2-гидроксиэтил)аммониевых солей галогензамещенных феноксиуксусных кислот тормозить рост аденокарциномы 755, в меньшей степени – аденокарциномы толстой кишки и саркомы.

Однако, терапевтический эффект отсутствовал при раке легкого, молочной железы и 4 видах лейкозов.

С целью создания новых иммуностропных и противоопухолевых средств мы продолжили исследование биологической активности протатрана $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ (**165**) – (Трекрезан, Крезацин), и синтезировали его аналоги [260-263, 266-268] :

$[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_3-CH_3-2-Cl-4$ (**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** – водорастворимые твердые низкоплавкие вещества или вязкие жидкости, устойчивые при хранении, не токсичны (LD_{50} 2000- 3500 мг/кг), не обладают аллергенным, мутагенным и кожнонарывным действием.

Совместно с Институтом клинической иммунологии СО РАМН (О.П. Колесникова, О.Т.Кудаева) впервые изучены их иммунактивные, противоопухолевые и антиметастатические свойства *in vitro* и *in vivo*.

Показано, что соединения **145, 147, 151, 155, 156, 166** проявляют избирательное иммуномодулирующее действие [266].

По свойствам стимулировать лейкопоз и иммунный ответ они могут быть отнесены к иммуностимуляторам (**145, 156**), а по свойствам подавлять пролиферацию (рост) клеток (в том числе и опухолевых) – к иммунодепрессантам (**151, 155, 166**).

Так, соединения **151, 155, 166** резко (в 1.9-6.9 раза) подавляют спонтанную (самопроизвольную) и PWM-, ConA-, LPS-индуцированную митогенами пролиферацию клеток селезенки мышей (табл. 15).

Таблица 15. Влияния хлоркрезацина (**166**, 200 мкг/мл) на пролиферацию клеток селезенки мышей *in vitro*.

Группы	Спонт.	ConA	PWM	LPS
контроль	2258	6789	3988	5148
166	325 ↓ 6,9 раз	3528 ↓ 1,9 раз	1323 ↓ 3,0 раза	743 ↓ 6,9 раз

Спонт. – спонтанная пролиферация клеток;

ConA, PWM, LPS – пролиферацию клеток индуцировали митогенами: конканавалин-А, лаконос (PWM) или липополисахарид (LPS), соответственно;

↓ – понижение количества клеток по сравнению с контролем.

Синтезированные соединения ингибируют также пролиферацию опухолевых клеток мастоцитомы P815, меланомы B16, лимфомы L1210 и гепатомы Г27 *in vitro*. Наибольшую противоопухолевую активность проявили соединения **155**, **166**. Так, хлоркрезацин **166** испытывался в дозах 5, 25, 50, 75, 100, 150 и 300 мкг/мл. В качестве сравнения использовали известный противоопухолевый препарат 5-фторурацил [323].

Результаты испытаний приведены в таблице 16.

Таблица 16. Противоопухолевый эффект хлоркрезацина (**166**) в % ингибиции

Дозы (мкг/мл)	B16 меланома	Г27 гепатома	L1210 лимфома	P815 мастоцитома
5	43 (12) %	12 (1) %		
25	41 (36) %	28 (6) %		
50	79 (59) %	31 (13) %		
75			31 (23) %	31 (27) %
100			47 (23) %	41 (18) %
150			64 %	44 %
300	94 %	93 %		

* В скобках для сравнения приведены данные для препарата 5-фторурацил

Как видно из табл. 16, соединение **166** проявляет выраженные дозозависимые противоопухолевые свойства, а по активности и эффективной дозе заметно (в 1.5-12 раз) превышает 5-фторурацил. Противоопухолевое действие в системе *in vitro* проявляет и соединение **155**.

Соединения **155** и **166** также оказывают значительное влияние на процесс метастазирования опухолевых клеток гепатомы Г27 и меланомы B16 *in vivo*.

Так, контрольным мышам вводили клетки гепатомы Г27. Опытным мышам вводили клетки гепатомы Г27 и соединение **166** в дозе 100 мг/кг.

Установлено, что в контроле определяется 9.2 метастаза, а в опыте – 5.8, т.е. соединение **166** на 37% тормозит процесс метастазирования клеток гепатомы Г27 в легкие. Влияние соединения **155** на процесс торможения метастазирования клеток гепатомы Г27 представлен в табл. 17.

Таблица 17. Метастазирование клеток гепатомы Г27 в легкие под влиянием курсового введения соединения **155** от момента введения клеток опухоли

Группы	Кол-во метастазов
Контроль	4.9
Соединение 155	
2 мг/кг	5.1
20 мг/кг	3.6 (-26 %)
200 мг/кг	2.1 (-58%)

Как видно из данных табл. 17, введение соединения **155** вызывает дозозависимый антиметастатический эффект, а доза 200 мг/кг приводит к достоверному уменьшению количества метастазов гепатомы Г27 в легких.

Еще более ярко антиметастатический эффект соединения **155** выражен на клетках меланомы В16 (табл. 18).

Таблица 18. Метастазирование клеток меланомы В16 в легкие под влиянием курсового введения соединения **155** за 5 дней до перевивки опухоли с продолжением введения соединения после перевивки опухоли.

Группы	Кол-во метастазов в легких	
	Опыт 1	Опыт 2
контроль	147.6	143.0
Соед. 155 10 мг/кг	26.8 (-82%)	27.0 (-81%)
Соед. 155 20 мг/кг	9.9 (-93%)	20.8 (-85.4%)

Как видно из данных, представленных в таблице 18, соединение **155** эффективно (на 81-93%) тормозит гематогенное метастазирование клеток опухоли меланомы в легкие.

По активности и эффективной дозе соединения **155** и **166** превышают препарат 5-фторурацил. 5-Фторурацил является одним из широко используемых в клинической онкологии противоопухолевых препаратов, который применяется для лечения рака яичников, рака молочной железы, рака печени (гапатома), меланомы и др. Однако, 5-фторурацил очень токсичен, при его применении возникают тошнота, рвота, угнетение костномозгового кроветворения, токсическое поражение почек и др. [323].

Таким образом, на основе изученных соединений [262, 264, 266, 269] могут быть созданы эффективные, нетоксичные лекарственные средства с иммуностимулирующей, противоопухолевой и антиметастатической активностью.

3.1.3.2. Антитромботические и антиоксидантные свойства

Ранее установлено, что протатраны $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OAr$ предотвращают деструкцию тромбоцитов [129].

Совместно с Иркутским государственным медицинским университетом изучено влияние протатранов и их аналогов (**145**, **155**, **156**, **165**, **166**) на электрофоретическую подвижность тромбоцитов.

Все исследованные соединения в концентрациях 10^{-3} - 10^{-12} масс. % повышали скорость движения тромбоцитов в электрическом поле на 16-55 % по сравнению с контролем [268]. Эффективным соединением является трекрезан (**165**). В то же время исходные для его синтеза соединения – триэтаноламин и 2-метилфеноксиуксусная кислота оказались неактивными.

Проведено сравнение действия трекрезана (**165**) и хлоркрезамина (**166**) на подвижность тромбоцитов.

Показано, что хлоркрезацин (**166**) активнее трекрезана (**165**) в 2.6 раза.

Инкубация тромбоцитов с хлоркрезацином (**166**) ингибирует скорость (на 15-48 %) и степень (на 12-64 %) их агрегации. Отмечено ингибирование процесса агрегации как *in vitro*, так и *in vivo*.

Соединение **166** ингибирует процессы перекисного окисления липидов мембран тромбоцитов (на 45-80%).

Оценивая в целом свойства трекрезана (**165**) и хлоркрезацина (**166**), можно отметить, что последний более эффективно ингибирует агрегацию тромбоцитов, усиливает антитромбогенные свойства сосудистой стенки, тормозит перекисное окисление липидов.

Таким образом, результаты проведенных исследований [268] свидетельствуют о перспективности углубленного изучения соединения **165** и **166** с целью создания антитромботических и антиоксидантных лекарственных средств.

3.1.3.3. Защитные свойства Хлоркрезацина от воздействия электромагнитного излучения СВЧ-диапазона.

Известно, что воздействие электромагнитного излучения (ЭМИ) способно вызывать дисфункции таких жизненно важных систем организма, как нервная, эндокринная, сердечнососудистая и др. Широкое использование излучающей аппаратуры в радиосвязи и радиолокации, промышленности, медицине, а также в повседневной жизни (сотовые телефоны, СВЧ-печи и т.п.), эксплуатация которых совместно с другими электротехническими объектами жилых и производственных помещений, генерирующими ЭМИ низких частот, создает так называемый "электрический смог", обуславливает актуальность проблемы создания фармакологических средств, повышающих резистентность организма и защищающих от влияния ЭМИ.

В связи с этим нами, совместно с Военно-медицинской Академией им. С.М. Кирова (Д.А. Старченко) в опытах *in vivo* на мышах, крысах и кроликах исследованы защитные свойства хлоркрезацина (**166**) от неблагоприятного воздействия ЭМИ СВЧ-диапазона [267].

Результаты исследования оценивались по показателям выживаемости, высшей нервной деятельности (ВНД) и свободнорадикального окисления (СРО) в тканях головного мозга и сыворотке крови.

Выявлено, что воздействие ЭМИ вызывает угнетение двигательной и исследовательской активности животных. Уровень тревожно-фобического состояния крыс от воздействия ЭМИ возрос в 3-7 раз.

Показано, что премедикация (превентивное внутрибрюшинное введение) хлоркрезацина (**166**) в дозе 10 мг/кг устраняет депрессивное влияние облучения на животных:

- 1) увеличивает продолжительность жизни "под лучом"
- 2) предупреждает нарушения ВНД
- 3) замедляет процесс СРО, который оценивается по уменьшению содержания липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (или ТБК-активных продуктов, ТБКАП) (табл. 19).

Табл. 19. Влияние хлоркрезацина (**166**) на свободнорадикальное окисление (СРО) тканей мозга и крови при ЭМИ облучении СВЧ-диапазона

Содержание ТБКАП (мкМ/г)	Экспериментальные группы		
	ЭМИ (Облучение)	ЭМИ+ 166 (Облучение с пре- медикацией 166)	Контроль (Без облучения и без 166)
Ткани головного мозга	18.1	10.8	10.4
Сыворотка крови	10.0	9.0	9.0

Как видно из табл. 19, ЭМИ-облучение вызывает существенное (на 75%) увеличение содержания ТБКАП в тканях головного мозга крыс (18.1), по сравнению с контролем (10.4). Премедикация **166** при ЭМИ-облучении уменьшает содержание ТБКАП практически до уровня контроля (10.8).

В крови также отмечается возрастание содержание ТБКАП (на 10%), а введение **166** снижает уровень ТБКАП до контрольного.

То есть, превентивное использование **166** предупреждает интенсификацию свободнорадикальных процессов в мозге и крови протопытных животных.

Механизм защитного действия **166**, по-видимому, объясняется его антиоксидантной активностью и возможностью преодолевать гемато-энцефалический барьер [267].

Таким образом на основе хлоркрезамина может быть создано защитное средство от неблагоприятного воздействия ЭМИ СВЧ-диапазона

3.1.4. Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе арил(сульфанил)(сульфонил)уксусных кислот.

Проведен скрининг биологической активности синтезированных серосодержащих протатранов и их аналогов общей формулы $[RR_1N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot ^-OOCCH_2S(O)_m Ar$, который позволил выявить новые эффективные фармакологически активные соединения с комплексом ценных свойств, перспективные для разработки современных лекарственных средств. Эти соединения являются нетоксичными (LD_{50} 1300-6000 мг/кг), что позволяет отнести их к III классу опасности. Они проявляют высокую и разнообразную биологическую активность, которая не уступает, а часто превосходит активность родственных им кислородсодержащих протатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OAr$.

Так, установлено, что эти соединения обладают антиагрегационной, антитромботической, антиоксидантной, мембранстабилизирующей, антисклеротической, адаптогенной, противовоспалительной, анальгетической, кардиотропной, гипохолестеринемической, гемо- и иммулотропной, противоопухолевой активностью, защищают организм при кардиогенном шоке, токсическом стрессе, физических нагрузках [261-265, 269-272, 277].

Ниже приведены наиболее значимые результаты.

3.1.4.1. Антиоксидантные, гипохолестеринемические, защитные свойства Сульфацетамин.

Совместно с Иркутским государственным медицинским университетом проводятся испытания протатрана $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2SO_2C_6H_4-Cl-4$ (**169**) (Сульфацетамин, СФА), [272, 277].

Исследования фармакологической активности на моделях, связанных с иммунными и сосудистыми заболеваниями (атеросклероз, тромбоз, гиперхолестеринемия) и адаптацией организма к экстремальным условиям, показали его высокую антитромботическую (модель острого тромбоза), мембранстабилизирующую (устойчивость мембран тромбоцитов и эритроцитов к гемолизу), антиоксидантную, гипохолестеринемическую (снижает уровень холестерина), защитную активность (при высотной гипоксии и физической нагрузке).

Исследование антитромботической активности показало, что Сульфацетамин *in vitro* ингибирует индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) агрегацию тромбоцитов на 65-70%. Агрегация тромбоцитов, индуцируемая серотонином, адреналином, тромбином, ингибируется сульфацетамином еще эффективнее (табл. 20) [272, 277].

Таблица 20. Влияние СФА (10^{-6} вес. %) на индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Индуктор	Изменение оптической плотности (Е) в исследуемых пробах	
	Контроль	Опыт (СФА)
Адреналин, 100 мкг/мл	24.0	3.0
Серотонин, 160 мкг/мл	21.5	2.0
Тромбин, 5 ед/мл	31.8	12.5

Как видно из табл. 20 применение СФА ослабляет индуцированный тромбоз в 2.5 раза в случае тромбина (сравн. 31.8 и 12.5) и в 10 раз в случае серотонина (сравн. 21.5 и 2.0).

При моделировании острого тромбоза (тромбин в дозе LD_{70}) *in vivo* СФА проявляет выраженную защитную активность, повышая выживаемость животных на 65% (по сравнению с контролем).

Сочетание антикоагулянтного действия Сульфациетамин с антиагрегационным эффектом указывает на его высокую антитромботическую активность.

СФА вызывает торможение образования малонового диальдегида, проявляя тем самым антиоксидантное действие. По антиоксидантному эффекту СФА превосходит известный препарат "ионол".

СФА повышает устойчивость мембран эритроцитов к гемолитическому действию. Так, гемолиз (разрушение) эритроцитов при действии HCl, ультразвука и сапонинов уменьшается на 60-95 %.

СФА обладает гипохолестеринемической эффективностью: в дозе 25 мг/кг снижает уровень холестерина на 53 %, а в дозе 50 мг/кг - на 63%.

Сульфациетамин, что особенно важно, снижает содержание холестерина в крови животных до величины, близкой к физиологической норме.

СФА проявляет выраженную 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 по воде, до погружения) в 2 раза [277].

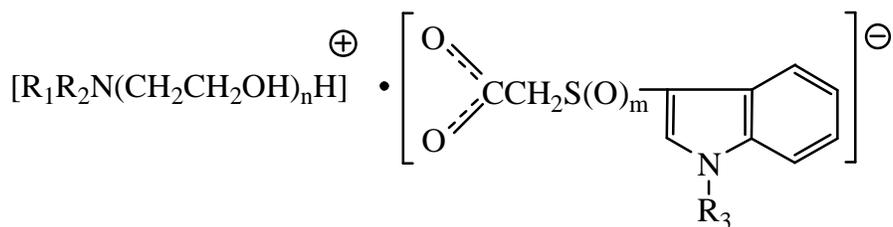
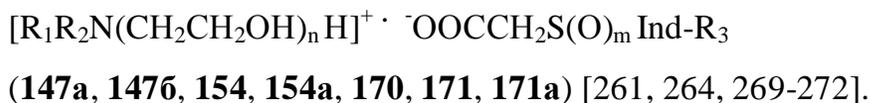
СФА относится к нетоксичным соединениям ($LD_{50} = 6000$ мг/кг при внутривенном и 2260 мг/кг при внутривенном введении).

Благодаря разработанным технологичным методам синтеза он доступен для использования [272, 277].

Таким образом, Сульфацетамин обладает ярко выраженным антитромботическим, мембранстабилизирующим, антиоксидантным, гипохолестеринемическим, защитным и адаптогенным действием, что указывает на перспективность углубленного изучения для создания нового лекарственного средства.

3.1.5. Фармакологическая активность протатранов и их аналогов на основе 1-*R*-индол-3-илсульфанил(сульфонил)уксусных кислот.

Учитывая высокую биологическую активность производных индола нами синтезированы протатраны и их аналоги общей формулы



- (147a) $R_1 = R_2 = CH_3$; $R_3 = H$; $n = 1$; $m = 0$
 (147б) $R_1 = R_2 = CH_3$; $R_3 = CH_2C_6H_5$; $n = 1$; $m = 2$
 (154) $R_1 = CH_3$; $R_2 = 0$; $R_3 = H$; $n = 2$; $m = 0$
 (154а) $R_1 = CH_3$; $R_2 = 0$; $R_3 = CH_2C_6H_5$; $n = 2$; $m = 0$
 (170) $R_1 = R_2 = 0$; $R_3 = H$; $n = 3$; $m = 0$ (Индацетамин)
 (171) $R_1 = R_2 = 0$; $R_3 = CH_2C_6H_5$; $n = 3$; $m = 0$ (ВМ-7-02)
 (171а) $R_1 = R_2 = 0$; $R_3 = CH_2C_6H_5$; $n = 3$; $m = 2$

Совместно с НИИ клинической иммунологии СО РАМН (О.П. Колесникова, О.Т. Кудяева) проведен скрининг иммуноактивных свойств (**147а, 147б, 154, 154а, 170, 171, 171а**) и оценена их способность влиять на спонтанную и митоген-индуцированную пролиферацию клеток селезенки у мышей (табл. 21) [269-272, 279].

Таблица 21. Влияние **147а, 147б, 154, 154а, 170, 171, 171а** на пролиферацию клеток селезенки мышей.

Соединение	Доза, мкг/мл	Спонтанная пролиферация (имп/мин)	Митоген-индуцированная пролиферация (имп/мин)
Контроль 170	-	179	4150
	3	116 (-35,2%)	2756 (-33,6%)
	30	60 (-66,5%)	2079 (-49,9%)
	300	52 (-70,9%)	264 (-93,6%)
Контроль 154	-	2906	44304
	3	5033 (+73 %)	42915 (- 3%)
	30	3656 (+26%)	46562 (+ 5%)
	300	1512 (-48%)	33936 (- 23,4%)
Контроль 147а	-	2906	44304
	3	3156 (+ 8,6%)	51247 (+ 15,7%)
	30	2063 (- 29%)	38067 (- 26 %)
	300	478 (- 83 %)	27633 (- 46%)
Контроль 171	-	179	4150
	3	115 (-35%)	3399 (- 18,1%)
	30	48 (-73,2%)	2954 (- 28,8%)
	300	19 (-89,4%)	30 (-99,3%)
Контроль 154а	-	6992	47972
	3	6183 (- 11.6%)	48330
	30	2671 (- 61.8%)	66644 (+ 38,9%)
	300	320 (-95.4%)	306 (-99,4%)
Контроль 147б	-	1015	20313
	3	472 (- 53%)	19384 (- 5%)
	30	349 (- 66%)	13240 (- 34,8%)
	300	625 (- 38%)	5280 (- 74%)
Контроль 171а	-	122	1652
	3	123	1378 (- 16,6%)
	30	50 (-59%)	1160 (- 29,8%)
	300	31 (-74,6%)	161 (- 90,2%)

Обозначения: "+" стимуляция пролиферации в % от контроля

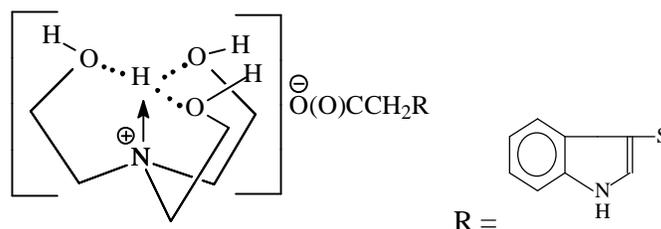
"-" ингибирование пролиферации в % от контроля

Как видно из таблицы 21, изученные соединения проявляют дозозависимую антипролиферативную активность (подавляют рост клеток).

Наибольшая активность выявлена у **154a**, **170**, **171**, **171a** (-99,4%, -93,6%, -99,3%, -90,2%, соответственно), что указывает на перспективность поиска среди них эффективных иммунодепрессантов.

3.1.5.1. Эритропоз- и иммуномодулятор Индацетамин.

Индацетамин (**170**) проявляет свойства не только иммунодепрессанта, но и иммуностимулятора, т.е. является иммуномодулятором [261-264, 269-272, 279].



Индацетамин (**170**)

Индацетамин проявляет способность избирательно тормозить/активировать функции Т- или В-системы иммунитета, что очень ценно поскольку их дисбаланс лежит в основе патогенеза широкого круга иммунопатологических состояний.

Получены результаты, указывающие на оригинальный механизм действия с участием новой молекулярной биомишени – арилгидрокарбонового рецептора (AhR), регулирующего процессы клеточной пролиферации, клеточного цикла.

Доклинические испытания, свидетельствуют о высокой иммуномодулирующей активности **170** как *in vitro* так и *in vivo* на различных моделях.

Так, в модели гломерулонефрита (аналог волчаночного нефрита человека) *in vivo* Индацетамин оказывает стойкий лечебный эффект в 86% случаев.

Он повышает сниженную массу тела, снижает повышенную СОЭ, стимулирует и нормализует эритро-, лейко- и лимфопоэз.

Индацетамин уменьшает воспаление печеночной ткани при гепатите (препятствует перерождению в цирроз), а также почечной и соединительной ткани при гломерулонефрите.

Индацетамин проявляет клинический эффект при иммунодефиците, анемии, аллергии в модели *lupus*-патологии (аналог системной красной волчанки) и в модели острой РТПХ ("реакция трансплантата против хозяина").

По способности подавлять иммунитет иммуномодулятор Индацетамин сравним с иммунодепрессантом циклоспорином-А (применяется при трансплантации органов и включён в перечень ЖНВЛП), но, в отличие от последнего, не вызывает побочного (нефро- и гепатотоксического) действия.

В то же время по воздействию на лимфо- и эритропоэз Индацетамин является иммуностимулятором.

Индацетамин является эффективным антиагрегантом крови, стабилизатором клеточных мембран, проявляет свойства антиоксиданта и протектора при ультразвуковом облучении [261-264, 269-272, 279].

Индацетамин усиливает репаративные и пластические процессы, защищает организм при токсическом стрессе и экспериментальном кардиогенном шоке, многократно продлевая жизнь животных [269-272, 279].

Индацетамин сочетает высокий терапевтический эффект в низких дозах с безвредностью, не токсичен (LD_{50} 3000 мг/кг), не обладает аллергенными, мутагенными, цитотоксическими свойствами, не обладает кожнонарывным действием.

В настоящее время, совместно с НИИ клинической иммунологии СО РАМН Индацетамин разрабатывается как инновационный эритропоэз- и иммуномодулятор с селективным механизмом действия [262-265, 270-273, 279].

Исследования выполняются в соответствии с Программой фундаментальных исследований по постановлению Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине".

Таким образом, проявление Индацетамином эритропоз- и иммуномодулирующей, противовоспалительной, защитной активности и отсутствии побочного действия свидетельствуют о возможности создания на его основе иммуномодулятора нового типа для лечения аутоиммунных, иммунокомплексных, иммунодефицитных поражений, протекающих с анемией, а также осложнений при трансплантации органов и костного мозга.

3.1.5.2. Аналоги индацетамин с противоопухолевым, антиметастатическим, антиаллергическим эффектом.

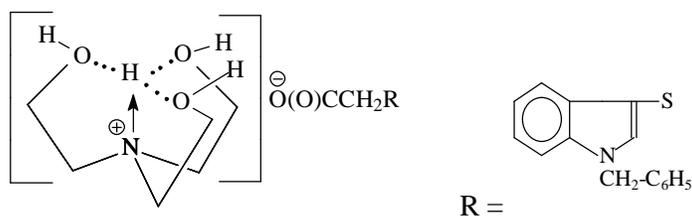
Иммунодепрессанты широко применяются во всех странах мира для профилактики и лечения аутоиммунных и иммунокомплексных поражений, лимфопролиферативных, воспалительных, онкологических, аллергических заболеваний, ревматоидного артрита, вирусного гепатита-В, бронхиальной астмы, а также отторжения при трансплантации органов и костного мозга.

Эти препараты входят в Основной перечень лекарственных средств ВОЗ и в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств РФ (ЖНВЛП).

В то же время, известные иммунодепрессанты отличаются неселективным характером действия, выраженной токсичностью, высоким риском развития побочных осложнений и наличием целого ряда противопоказаний.

В связи с этим, создание нетоксичных, селективных иммунодепрессантов является актуальной задачей.

На протяжении ряда лет в Институте химии СО РАН совместно с НИИ клинической иммунологии СО РАМН ведутся исследования по разработке нового селективного иммунодепрессанта ВМ-7-02 (171):



BM-7-02 (**171**)

К началу нашей работы была установлена уникальная способность соединения BM-7-02 избирательно подавлять В-звено иммунитета, т.е. сдвигать баланс (Т/В) между Т- и В-системами исключительно в сторону Т [178, 324-326].

В настоящее время препаратов с селективной способностью изменять баланс цитокинов в нужном направлении – нет.

Нами были продолжены (совместно с Институтом кинической иммунологии) исследования соединения BM-7-02 (**171**) в качестве селективного иммунодепрессанта при широком круге заболеваний на различных моделях [261-263, 271, 272, 327].

На модели гломерулонефрита установлен клинический эффект BM-7-02, не уступающий эффекту широко используемого в клинической практике иммунодепрессанта азатиоприна, но, в отличие от последнего, не токсичного и не имеющего побочного действия на различные системы организма, в том числе на процессы кроветворения и иммунитета [262].

С применением BM-7-02 впервые получена возможность иммуномодулирующей терапии аллергических заболеваний, основанная на его способности снижать (в 3 раза) продукцию В-лимфоцитами иммуноглобулина-Е – основного действующего звена в развитии аллергических реакций [262, 271, 272].

Исследована цитотоксическая активность ВМ-7-02 *in vivo* в отношении клеток опухолей мастоцитомы Р815, меланомы В16, лимфомы L1210 и гепатомы Г27. При этом эффективность (подавление роста опухолей) составляла до 89-99% [262, 271, 272].

ВМ-7-02 оказывает также антиметастатическое действие (уменьшение количества метастазов в легкие) до 54.7%, сравнимое с действием, широко применяемого в онкологии цисплатина $\text{PtCl}_2 \cdot 2\text{NH}_3$ [263, 272, 273].

В отличие от цисплатина, ВМ-7-02 не проявляет гепато-, нефро-, эмбрио- и других токсических свойств [262, 271, 272].

3.1.6. Противовоспалительная активность протатранов на основе о-ацетилсалициловой кислотой.

о-Ацетилсалициловая кислота – "Аспирин" широко используется в медицине как антибактериальное, анальгетическое и анестетическое средство, применяется для профилактики сердечно-сосудистых [328] и кожных [330] заболеваний. Потребление аспирина составляет 40.000 тонн в год [330].

Аспирин ингибирует активность фермента циклооксигеназы, который приводит к образованию простагландинов, вызывающих воспаление, отек, боль и лихорадку [331].

Недостатками аспирина являются малая растворимость в воде (0.33 г/ 100 мл) и в кислой среде желудка, что вызывают желудочный дискомфорт, раздражение и риск серьезных кровотечений [332-335], а для его точной дозировки требуются большие таблетки.

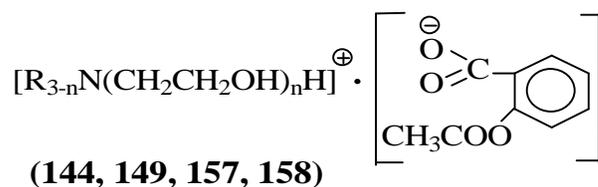
Дизайн фармакологически активных соединений (ФАС) в виде ионных жидкостей (ИЖ) дает возможность улучшать и контролировать растворимость, повышать биодоступность, биологическую активность, стабильность, устранять полиморфизм а также обеспечивать новые варианты доставки, например,

медленное высвобождение ФАС или использование ФАС в виде раствора в ИЖ или даже настроенного фармацевтического коктейля [336, 337].

В работах [338-345] описано несколько твердых и жидких солей (ИЖ с т.пл. от - 56 до + 176° С) на основе анионов салициловой, ацетилсалициловой кислоты и катионов лидокаина, новокаина, трамадола, обладающих антибактериальными, анальгетическими, анестетическими и др. свойствами. Однако, например, лидокаин ацетилсалицилат при хранении на воздухе медленно разлагается [338].

С целью создания новых эффективных, водорастворимых и устойчивых препаратов для медицины продолжена работа М.Г. Воронкова с сотрудниками (Алколаммониевые производные аспирина, А.С. № 944286, 1979 г.) [150] и изучена реакция биогенных трис(2-гидроксиэтил)-, бис(2-гидроксиэтил)-, метил-бис(2-гидроксиэтил)- и диметил-(2-гидроксиэтил)аминов с о-ацетилсалициловой кислотой (АСК, аспирин) [274].

Получены новые протатраны и их аналоги (**144**, **149**, **157**, **158**) общей формулы:



R = 0, n = 3 (**158**)

R = H, n = 2 (**157**)

R = CH₃, n = 2 (**149**)

R = CH₃, n = 1 (**144**)

Соединения **144**, **149**, **157**, **158** это бесцветные ионные жидкости, устойчивые на воздухе, термически стабильные (> 200 °С) [274].

В отличие от аспирина соединения **144**, **149**, **157**, **158** растворяются в воде и физиологическом растворе.

Они нетоксичны (LD_{50} **144, 149, 157, 158** > 2000 мг/кг, LD_{50} АСК = 1430 мг/кг).

При исследовании их влияния на гемокоагуляцию крови наиболее активными оказались соединения **158** и **144**.

Так, при их введении в плазму крови резко замедляется процесс образования фибриновых сгустков (тромбов). Противовоспалительную активность **158, 144** исследовали на модели экспериментального ревматического процесса у кроликов.

В пораженные артритом коленные суставы вводили физрастворы **158, 144**.

Это привело к нормализации температуры и замедлению СОЭ.

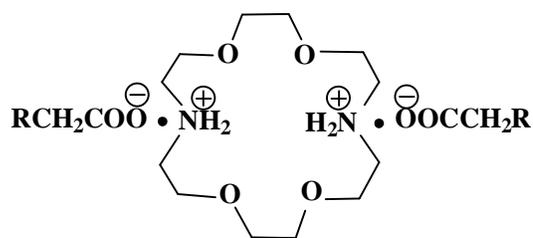
По данным первичного гистологического анализа наблюдалось резкое ослабление воспалительного процесса. Ни в одном из случаев не выявлено побочных реакций. Противовоспалительная активность соединений изменяется в ряду: **158** > **144** > аспирин [274].

Таким образом синтезированы устойчивые, жидкие, водорастворимые производные аспирина, пригодные для внутривенного введения (инъекции) и проявляющие антитромботическую и противовоспалительную активность.

3.1.7. Фармакологическая активность соединений (солей и ионных жидкостей) на основе эфира диаза-18-краун-6.

С целью создания новых биологически активных солей и ионных жидкостей на основе эфира диаза-18-краун-6 и арил(индолил)окси(сульфанил)уксусных кислот синтезированы и исследованы соединения **244, 246-248** [300, 301]:

Проведен скрининг иммуотропных свойств **244, 246-248** (совместно с НИИ клинической иммунологии СО РАМН) по их способности влиять на спонтанную и митогениндуцированную конканавалином-А (Con A) пролиферацию спленоцитов у мышей *in vitro* по общепринятой методике [301, 302].



R = 2-CH₃-C₆H₄O (244)
 4-Cl-C₆H₄S (246)
 4-Cl-C₆H₄SO₂ (247)
 Ind-S (248)

Наиболее выраженные антипролиферативные свойства обнаружены у соединений **246** и **248**. По способности подавлять спонтанную (**246** - 72% и **248** - 54%) и Con A-стимулированную (**246** - 99%, **248** - 39%) пролиферацию клеток эти соединения можно отнести к иммунодепрессантам.

Обнаруженный эффект сравним с действием известного но дефицитного и дорогостоящего иммунодепрессанта циклоспорина-А.

В отличие от последнего соединения **246** и **248** не вызывают побочного действия.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности углубленного изучения иммуноактивных и других свойств солей (ионных жидкостей) на основе эфира диаза-18-краун-6 и арилхалькогенилуксусных кислот.

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.

Инфекционная патология остается одной из наиболее частых причин смертности. По данным ВОЗ, около 30% смертности в мире связаны

с инфекционными заболеваниями. Нерациональное использование антибиотиков и сульфамидных препаратов привело к развитию резистентности к ним многих патогенных микроорганизмов, в первую очередь стафилококков (*Staphylococcus aureus*) и широкому распространению стафилококковых инфекций, которые принимают угрожающий характер и являются причиной развития внутрибольничных гнойно-воспалительных заболеваний (энтероколиты, перитониты, пневмония, абсцессы легкого и др.), 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).

Вместе с тем, бактериологический анализ на *St. aureus* требует длительного времени. Это затрудняет диагностику, оказание своевременной медицинской помощи и применение адекватной терапии.

В связи с этим, задача ускоренного культивирования *St. aureus*, а следовательно быстрой диагностики, вызванных им заболеваний, является актуальной.

Для культивирования *St. aureus* применяются питательные среды, содержащие дорогостоящие витамины, аминокислоты (цистеин, триптофан), ферментативные гидролизаты казеина, сои, мяса, сыворотку крови и др.

Тем не менее, длительность выращивания *St. aureus* составляет до двух суток (48 часов).

Для оптимизации питательных сред в них добавляют стимуляторы. Однако, используемые в настоящее время в России и за рубежом природные биостимуляторы роста микроорганизмов дефицитны и дороги.

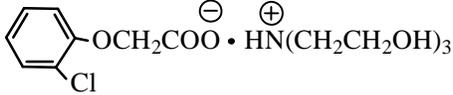
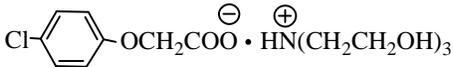
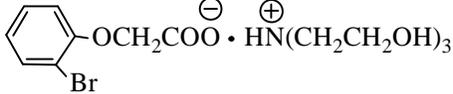
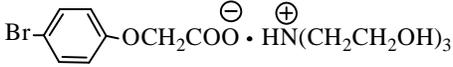
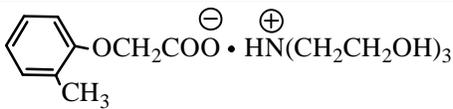
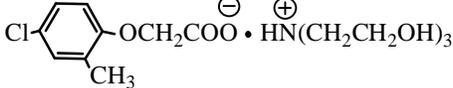
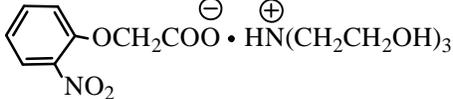
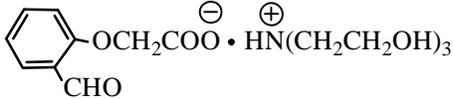
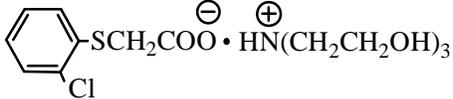
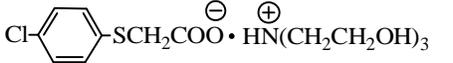
Нами синтезирована (см. гл. 2) большая библиотека биологически активных протатранов ряда: $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2(O)(S)(SO_2)(Ind)Ar$ и изучено их влияние на рост 24 штаммов стафилококков [275, 280, 346]

Исследование ростстимулирующей активности проведено на базе лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Е.В. Анганова, Н.Ф. Крюкова).

Для исследования стимуляторов использованы патогенные штаммы *St. aureus*, выделенные от больных с гнойно-септическими осложнениями и аллергодерматозами.

Исследованные соединения 1-15 представляют собой вещества, устойчивые при хранении, хорошо растворимые в воде (табл. 22).

Таблица 22. Соединения, использованные в качестве стимуляторов роста стафилококков (*Staphilococcus aureus*)

№	Биологически активное соединение	Формула
1	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 2-хлорфенил-оксиацетат	
2	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенил-оксиацетат	
3	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 2-бромфенил-оксиацетат	
4	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-бромфенил-оксиацетат	
5	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метилфенил-оксиацетат	
6	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метил-4-хлорфенилоксиацетат	
7	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 2-нитрофенил-оксиацетат	
8	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 2-карбальдегидфенилоксиацетат	
9	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метилфенил-сульфанилацетат	
10	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенил-сульфанилацетат	

11	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенил-сульфонилацетат	
12	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний индол-3-илсульфанилацетат	
13	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний 1-бензил-индол-3-илсульфанилацетат	
14	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний фенилселен-илацетат	
15	Трис(2-гидроксиэтил)аммоний пиридин-3-ил-ацетат	

Проведено 240 исследований. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли в соответствии с общепринятыми методиками с использованием коммерческих тест-систем «STAPHYtest» фирмы LACHEMA (Чехия).

Результаты испытаний стимуляторов представлены в таблице 23.

Таблица 23. Рост *St. aureus* на питательной среде со стимуляторами 1-15

№ соединен.	Экспозиция (час)	Концентрация (масс. %)				
		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
1	3	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р
	6	ч	ч	ч	ч	ч
	9	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%
	24	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%
	48	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%
2	3	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р
	6	ч	100%	100%	100%	100%
	9	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%
	24	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%
	48	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%
3	3	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р
	6	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%
	9	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%
	24	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%

12	3	ч	ч	ч	ч	ч
	6	ч	ч	ч	ч	ч
	9	рост 100%				
	24	л., рост 100%				
	48	л., рост 100%				
13	3	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р
	6	н/р	н/р	н/р	ч	ч
	9	ч	ч	ч	ч	ч
	24	рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%	л., рост 100%
	48	л., рост 100%				
14	3	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р
	6	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%	ч
	9	рост 100%				
	24	л., рост 100%				
	48	л., рост 100%				
15	3	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р
	6	н/р	ч	ч	ч	ч
	9	ч	ч	ч	ч	ч
	24	л.рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%	рост 100%
	48	л., рост 100%				

Примечание: н/р - нет роста

л - лецитиназная активность (образование колоний)

ч - рост *St. aureus* в части экспериментов

Как следует из табл. 23, протестированные соединения при добавлении в питательную среду (желточно-солевой агар) в концентрациях 10^{-2} - 10^{-6} масс. % обладают ростстимулирующим действием [346].

В течение 3 часов появление колоний *St. aureus* имело место при использовании стимуляторов 4, 5, 11, 12.

Наиболее эффективным оказался стимулятор 11 (Сульфацетамин), при добавлении которого в питательную среду через 3 часа от начала культивирования отмечался рост *St. aureus* в 100% случаев практически при всех концентрациях.

Установлены различия в скорости роста штаммов *St. aureus* в зависимости от структуры стимулятора (аниона кислоты) и его концентрации.

Так, наибольший ростстимулирующий эффект показали производные галогензамещенных арилокси(сульфанил)(сульфонил)уксусных кислот (соединения 3, 4, 11) и индол-3-илсульфанилуксусной кислоты (12): рост стафилококков через 3 часа - в части экспериментов, через 6 часов - в 100 % случаев [346].

Стимулирующая способность соединений селена по отношению к *St. aureus* ранее не была известна и не являлась очевидной.

На примере протатрана – трис-(2-гидроксиэтил)аммониевой соли фенилселеноуксусной кислоты (14) впервые показана эффективность селеноорганического соединения уже через 6 часов после начала культивирования стафилококков (табл. 23).

Менее выраженную ростстимулирующую активность показало соединение 13. Ослабленный стимулирующий эффект для стафилококков в этом случае, возможно, обусловлен иммунодепрессивными свойствами, которые ранее были обнаружены нами в специальных исследованиях по изучению его способности селективно подавлять спонтанную и митогениндуцированную пролиферацию опухолевых клеток [271, 272, 275].

При посеве на желточно-солевой агар без стимулятора роста (контроль), рост стафилококков и появление лецитиназной активности отмечается лишь через 48 часов от начала культивирования [346].

Наиболее активный биостимулятор роста стафилококков протатран Сульфацетамин (11) является синтетически доступным веществом, что позволяет рекомендовать его для практического применения.

Таким образом:

- 1) Получены результаты, указывающие на способность протатранов 1-15 эффективно стимулировать рост *St. aureus*. В случае использования соединений 3, 4, 11, 12 наблюдается ускорение процесса в 8-16 раз.

Это открывает возможность ускоренной диагностики социально значимых инфекций, вызванных золотистым стафилококком и немедленного назначения больным адекватной антибиотикотерапии.

2) Применение предлагаемых синтетических стимуляторов для оптимизации стандартных питательных сред позволяет сократить использование дорогостоящих добавок витаминов, аминокислот (цистеина, триптофана), ферментативных гидролизатов казеина, сои, мяса и нативной сыворотки крови.

3.2.2. Стимуляторы роста менингококков для ускоренной диагностики менингита.

Надежная и своевременная диагностики менингита связана с необходимостью стимуляции быстрого роста колоний менингококка (*Neisseria meningitidis*).

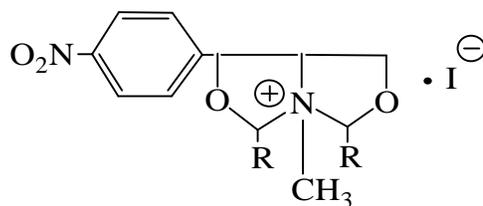
Чрезвычайно важна и разработка питательных сред, обеспечивающих максимальную скорость размножения возбудителя.

Применяемые в настоящее время зарубежные питательные среды для культивирования и выделения менингококка *N.meningitidis* на основе сердечно-мозгового экстракта с добавлением витаминов, аминокислот – дефицитны и дороги.

На практике для диагностики менингококковой инфекции в основном используется 20%-ный сывороточный агар на основе гидролизата мяса.

Однако, производство отечественных питательных сред в необходимых количествах до сих пор является актуальной задачей.

В качестве стимуляторов роста менингококка исследованы синтезированные йодметилаты 4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло-[3,3,0]октаны: L-(+)-*трео*- (237), D-(-)-*трео*- (239) и смесь D-(-)-, L-(+)-*трео*- (240) [296]:



R = H, L^+ (237)

R = CH_3 , L^+ (238)

R = H, D^- (239)

R = H, смесь D^- , L^+ (240)

Исследование проведено в Лаборатории детских бактериальных инфекций С.-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Е.Я. Виноградов). Активность соединений **237**, **239**, **240** изучали на штаммах менингококка, выделенных из спинномозговой жидкости больных. В качестве тест-культуры использовали эталонные штаммы вида *N. meningitidis*. Штаммы культивировали на питательных средах (агар с различными объемами сыворотки) с добавлением стимуляторов в концентрациях (10^{-6} - 10^{-8} масс.%). Эффективность соединений **237**, **239**, **240** для роста менингококков представлена в таблице 24.

Таблица 24. Эффективность стимуляторов роста менингококков **237**, **239**, **240** (в % к посеву микробных клеток).

Стимуляторы	Количество выросших колоний менингококка в % к посеву в 1000 клеток			
	Штаммы, выделенные из спинномозговой жидкости, №			
	1949	208	139	1520
237 (с 20% сыворотки)	90	89	60	80
237 (+ агар с 5% сыворотки)	79	80	85	75
239 (+ агар с 20% сыворотки)	80	85	70	87
239 (+ агар с 5% сыворотки)	79	80	82	85
240 (+ агар с 20% сыворотки)	80	85	79	93
240 (+ агар с 5% сыворотки)	60	70	68	65
агар с 20% сыворотки без стимулятора (1 контроль)	50	40	50	50
агар без сыворотки и без стимулятора (2 контроль)	2	10	роста нет	роста нет

Из таблицы 24 следует, что соединения **237**, **239**, **240** стимулировали рост менингококков даже на такой полноценной питательной среде, как сывороточный агар. Наиболее эффективным оказался йодметилат **237**.

В присутствии **237**, **239**, **240** количество выросших колоний менингококков было больше на 30-50% в сравнении с первым контролем (сывороточный агар) и на 60-90% в сравнении со вторым контролем (простой агар).

При этом стимуляторы не изменяли физиологических свойств менингококков.

Предложено использование биостимулятора **237**, полученного из отхода промышленного производства левомицетина, для конструирования селективных питательных сред. Добавление **237** в питательную среду позволяет уменьшить на 15% количество вносимого нативного белка, способствует быстрому и максимальному прорастанию микробных клеток из минимальной посевной дозы, значительно улучшают ростовые качества применяемой питательной среды.

Преимуществом стимулятора **237** является его доступность, низкая стоимость, хорошая растворимость в воде, устойчивость при хранении, нетоксичность, эффективность в низких концентрациях [296].

Разработана "Питательная среда сухая *medium nutritium ad meningococcus siccum*" для выделения и культивирования менингококков и способ ее приготовления, включающая йодметилат **237** в качестве стимулятора роста [296].

Разработка новых стимуляторов роста менингококка продолжается на базе лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН в связи с актуальной проблемой снижения потерь от социально значимых заболеваний.

Таким образом, для культивирования менингококка *N. meningitidis* предложены эффективные, доступные стимуляторы роста, что позволяет проводить ускоренную диагностику менингита и назначать быстрое адекватное лечение.

3.2.3. Стимуляторы повышения выхода бактериальной массы микроорганизмов.

Бактериальная масса микроорганизмов, в частности стафилококка (*Staphylococcus aureus*), используется как источник белка – протеина-А, который является важнейшим компонентом современных бактериальных биопрепаратов, иммуно- и гемосорбентов, диагностических средств, питательных сред, сывороток, вирусных вакцин, биосенсоров.

При культивировании микроорганизмов для повышения выхода их биомассы используются стимуляторы роста. Благодаря высокому биологическому потенциалу для этих целей перспективны протатраны и их аналоги общей формулы: $[RR_1N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot ^-OOCCH_2YAr$; Y = O, S, SO₂; n = 1-3 (I).

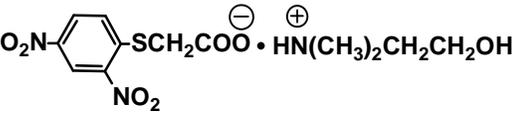
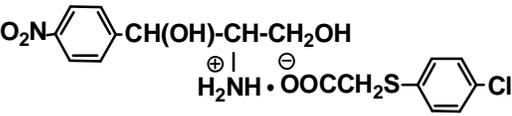
Влияние I на повышение выхода биомассы *Staphylococcus aureus* изучено ограниченно.

Ранее, на единичном примере профессором С.-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Е. Я. Виноградовым впервые показано стимулирующее действие на рост стафилококка штамма *Staphylococcus Coowan* протатрана трис(2-гидроксиэтил)аммоний бромфенилсульфанилацетата, который увеличивал выход сухой биомассы на 28 %.

В продолжение этих исследований, нами совместно с ИГМУ (Е.В. Анганова, Р. В. Киборт) изучено влияние восьми соединений из ряда I в концентрации 10⁻³-10⁻⁸ масс.% на выход биомассы группы микроорганизмов:

Staphylococcus aureus, бактерий Мережковского (*Salmonella typhi spermophilorum*) и кишечной палочки (*E.coli*, М-17) [347]. Некоторые результаты иллюстрирует табл. 25.

Таблица 25. Увеличение выхода бактериальной массы микроорганизмов
(в % к контролю)

Соединение	масс.%	<i>St. aureus</i>	<i>Salm. typhi spermophil.</i>	<i>E.coli</i>
 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)-\text{SCH}_2\text{COO}^\ominus \cdot \text{HN}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}^\oplus$	10^{-3}	9.3	63.25	59.64
	10^{-4}	28.5	63.13	-
	10^{-5}	16.01	21.3	41.4
	10^{-6}	26.17	65.4	41.08
	10^{-7}	31.96	140.39	12.24
	10^{-8}	17.4	120.81	16.72
 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}^\oplus \cdot \text{OOCCH}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}^\ominus$	10^{-3}	4.31	50.09	-
	10^{-4}	9.03	59.0	13.16
	10^{-5}	-	47.52	-
	10^{-6}	40.39	52.92	11.39
	10^{-7}	36.41	53.16	2.56
	10^{-8}		60.83	

Как видно из таблицы 25, внесение стимуляторов ряда I в питательную среду способствует увеличению выхода биомассы всех испытанных микроорганизмов, величина которого зависит от концентрации биостимулятора.

Наибольшее увеличение бактериальной массы показано для *St. aureus* - на ~ 40 %, для *E.coli* - на ~ 60 %, для *Salmonella typhi spermophilorum* - на ~ 140 %.

Полученные результаты открывают путь к получения биопрепаратов, сывороток и вакцин методами биотехнологии.

Так, применение стимуляторов повышения выхода бактериальной массы перспективно в процессах крупномасштабного культивирования золотистого стафилококка *St. aureus* с целью получения протеина-A.

Биомасса *Salmonella typhi spermophilorum*, безвредная для человека и домашних животных, используется для уничтожения грызунов (переносчиков чумы, вредителей зерна и продуктов питания) на складах морских и авиапортов, ж/д узлов и городов.

Биомасса *E.coli*, М-17 используется для производства, колибактерина, бификола, биофлора, которые применяются в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника.

Мощное увеличение биомассы при действии стимуляторов ряда **I** происходит также для бифидобактерий *Bifidobacterium adolescentis*, играющих жизненно важную роль для здоровья человека [157]. Некоторые соединения ряда **I** в низких концентрациях (10^{-2} - 10^{-6} масс. %) увеличивали количество клеток *Bifidobacterium* в 1 мл биомассы в 10.000-1.000.000 раз, по сравнению с контролем*.

* (с участием автора было налажено опытное производство лечебно-профилактического продукта "бифидок").

Таким образом, показано, что протатраны и их аналоги формулы $[RR_1N(CH_2CH_2OH)_nH]^+ \cdot ^-OOCCH_2YAr$, где $n = 1-3$; $Y = O, S, SO_2$ являются эффективными стимуляторами выхода бактериальной массы микроорганизмов.

Ранее [159] было показано, что соединения ряда **I**, в частности трекрезан $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2$ в низких концентрациях ($10^{-4} - 10^{-6}$ масс.%) в 2-3 раза стимулирует рост эмбриональных человеческих (стволовых) клеток, что повышает их доступность и расширяет возможность использования при лечении различных патологических состояний.

Учитывая ростстимулирующие, иммуностимулирующие, противовоспалительные, антиоксидантные, защитные, антистрессорные свойства соединений ряда **I**, в настоящее время продолжают исследования* по созданию комплексных лекарственных препаратов на основе эмбриональных клеток для лечения термических травм и репарации кожи при ожогах в практике комбустиологии (ожоговая медицина), незаживающих ранах и язвах, абсцессах легкого, заболеваниях пародонта, органов слуха, стимулировании остеогенеза при трансплантациях.

* (с участием автора)

3.2.4. Стимуляторы бродильной активности спиртовых дрожжей.

Активация процессов жизнедеятельности микроорганизмов и сокращение сроков ферментации субстратов в процессах биосинтеза является одной из актуальных задач биотехнологии.

Длительность процесса ферментации субстратов для получения этилового спирта составляет 56-72 ч, а выход целевого продукта ~ 60 %.

Для сокращения времени ферментации и увеличения выхода спирта применяются методы, связанные с изменением технологии, усовершенствованием оборудования, использованием ферментных препаратов, увеличивающих степень гидролиза биополимеров зернового сырья, введением новых штаммов спиртовых дрожжей.

В то же время, в биотехнологии широко применяются биологически активные вещества (БАВ), обладающие способностью стимулировать рост и метаболизм микроорганизмов. Такие БАВ, как феруловая и гибберелловая кислота, кумарин, биотин, используются в солодовенном и спиртовом производстве, при выращивании хлебопекарных дрожжей. Номенклатура БАВ постоянно расширяется. При этом предпочтение отдается соединениям, которые в низких концентрациях обладают стимулирующим эффектом, не оказывают влияния на протекание технологического процесса, не обладают побочным действием и вредным влиянием на организм человека и животных.

Совместно с сотрудниками Иркутского государственного технического университета (К.В. Молокова, Е.А. Привалова) [348] в качестве стимуляторов спиртового брожения были протестированы протатраны формулы: $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2YAr$, где $Y = O, S, SO_2$ (I) в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-8}$ масс. %. Ферментации подвергали синтетический модельный субстрат состава (масс.%): глюкоза - 15; диаммонийфосфат - 0.5.

Ферментацию проводили спиртовыми дрожжами *Saccharomyces cerevisiae* расы XII, выращенными из музейной культуры при температуре 30° С в течение 72 ч, после чего в культуральной жидкости определяли содержание дрожжевых клеток методом подсчета в камере Горяева и содержание этилового спирта методом ГХ–МС на газовом хроматографе 7820 А с селективным масс-спектрометрическим детектором HP 5975 фирмы "Agilent Technologies".

Идентификацию компонентов осуществляли с использованием библиотеки масс-спектров "NIST11". Количественное содержание компонентов вычисляли по площадям пиков с использованием корректирующих коэффициентов чувствительности.

Результаты тестирования протатранов $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2SC_6H_4-Cl-4$ (1) и $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot ^-OOCCH_2SO_2C_6H_4-Cl-4$ (2) представлены в табл. 26.

Таблица 26. Содержание дрожжевых клеток и этилового спирта в культуральной жидкости после ферментации

№	Брутто формула	Концентрация стимулятора, масс. %	Кол-во дрожжевых клеток, кл/мл	Кратность прироста дрожжевых клеток	Концентрация спирта в культуральной жидкости, г/100 мл	Выход спирта, % от теоретического
1	$C_{14}H_{22}ClNO_5S$	$1 \cdot 10^{-6}$	$8.2 \cdot 10^6$	6.9	5.03	66
1	$C_{14}H_{22}ClNO_5S$	$1 \cdot 10^{-8}$	$8.0 \cdot 10^6$	6.8	4.97	65
2	$C_{14}H_{22}ClNO_7S$	$1 \cdot 10^{-6}$	$8.8 \cdot 10^6$	7.5	5.26	69
2	$C_{14}H_{22}ClNO_7S$	$1 \cdot 10^{-8}$	$5.6 \cdot 10^6$	4.7	4.62	60
	Контроль	–	$7.6 \cdot 10^6$	6.4	4.60	60

Из табл. 26 видно, что при введении в состав субстрата протатрана **1** увеличение кратности прироста дрожжевых клеток по сравнению с контролем наблюдалось в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-8}$ масс.%, а в случае использования **2** только при концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ масс.%.

Прирост числа дрожжевых клеток сопровождался увеличением концентрации спирта, причем наибольшее увеличение спиртообразования наблюдалось в случае введения в субстрат протатрана **2** в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ масс.%.

Выход спирта составил 69% от теоретически возможного и превысил контроль на 9% [348].

В то же время **2** в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ масс.% не оказал стимулирующего действия на дрожжегенерирование и спиртообразование в условиях ферментации. В последнем случае наблюдалось уменьшение кратности прироста дрожжевых клеток по сравнению с контролем. Выход спирта, однако, не уменьшился, что может свидетельствовать об интенсификации спиртообразующей направленности метаболизма дрожжевых клеток.

Таким образом, проведенное тестирование позволяет сделать вывод, что протатраны ряда (**I**) можно рассматривать в качестве перспективных БАВ, стимулирующих процессы дрожжегенерирования и ферментации глюкозных субстратов.

Введение (**I**) в состав субстрата активирует рост дрожжевых клеток и спиртообразование [348], что имеет большое значение для современных технологических процессов производства биотоплива и белково-витаминных препаратов для животноводства, птицеводства, рыборазведения.

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы исследования.

ИК спектры соединений зарегистрированы на спектрофотометрах Specord 75-IR и Varian 3100 FT-IR75 (ν , см^{-1}) в таблетках с KBr, микрослое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР в CDCl_3 , CD_3OD , D_2O получены на спектрометре DPX-400 (400.13 МГц для ^1H , 101.62 МГц для ^{13}C , 40.53 МГц для ^{15}N ; δ , м.д., внутренний стандарт - ГМДС).

Масс-спектры регистрировали на хромато-массспектрометре LKB-2091 с использованием системы прямого ввода образца в источник тока.

Рентгеноструктурные исследования проведены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Syntex P2₁ (MoK α - излучение, графитовый монохроматор) при комнатной температуре 293 К, Bruker APEX-II с CCD (50Кв, 35мА, излучение MoK α , графитовый монохроматор, мультислойная оптика, 293 К) или IPDS-II при 210К.

Структура решена прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Расчеты выполнены по программным комплексам SHELXS-97, SHELXL-97, SIRE-2004 и SIRE-2008. Координаты атомов водорода определены экспериментально и уточнены в изотропном приближении.

CIF-файлы, содержащие полную информацию о структуре изученных соединений, депонированы в CCDC, (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Электрическую проводимость 0.1 N водных или спиртовых растворов соединений измеряли (20° C) на кондуктометре Rodelkis ОК-102/1.

Потенциометрическое титрование осуществляли на иономере ЭА"74.

Температуру плавления определяли на приборе «Voetius» (Германия).

Чистоту веществ контролировали методом ГЖХ на хроматографе

«Хром 5», колонка 2 м, Cromaton"N"AW"DMCS, 0.200-0.250 мм, пропитан 5% Silicone, газ-носитель - He, 30 мл · мин⁻¹.

При проведении фотохимических реакций в качестве источника УФ-облучения использовали ртутную лампу ДМР-250 с фокусным расстоянием 15 см.

Биологические испытания.

Скрининг иммуноактивных свойств синтезированных соединений проводили по методу [349]. Скрининг противоопухолевой активности и оценка пролиферативной активности проводилась согласно [349].

Функциональную активность тромбоцитов изучали по методу [350].

Влияние на процессы перекисного окисления липидов мембран тромбоцитов определяли по методу [351]. Резистентность эритроцитов исследовали методом [352]. Антиоксидантное действие изучали в сравнении с ионолом. В качестве теста использовали метод [353].

4.1. Базовые соединения для синтеза биологически активных веществ.

Все использованные растворители подвергали тщательной осушке, очистке и абсолютированию по методикам [354, 355].

Исходные этиленовые и ацетиленовые соединения, а также гидриды HMR_3 и $\text{HMR}'\text{R}_2$, где $\text{M} = \text{Si}, \text{Ge}, \text{Sn}$; $\text{R} = \text{Hal}, \text{Alk}, \text{OAl}$, получали и очищали общеизвестными методами. Их физические константы соответствовали наиболее надежным литературным данным, а чистота, по данным ГЖХ, составляла не менее 99.5%.

Малеиновый ангидрид, тетрацианэтилен, циклопентадиен, гексахлорциклопентадиен, уксусная, хлористоводородная, метаклорнадбензойная, ацетилсалициловая,

фенилоксиуксусная, 2-метилфенилоксиуксусная кислоты, дихлорамиды бензол-, хлорбензол-, толуолсульфокислот, инден, индолы, имидазолы, фенолы, 1-4-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиол, аллиламин, 2-гидроксиэтиламины и их производные (холин), 1,1-диметилгидразин, эфир диаза-18-краун-6, оксиды, гидроксиды, сульфиды, хлориды, ацетаты металлов Mg, Ca, Mn, Cr, Mo, Fe, Co, Ni, Cu, Zn - промышленные реактивы. Непосредственно перед экспериментом их подвергали очистке по индивидуальным методикам.

Идентичность и чистоту реактивов контролировали методами ГЖХ, ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

1-Индол-3-илсульфанилалканкарбоновые кислоты (общая методика).

К раствору 0.1 моля индола и 15.20 г (0.2 моля) тиомочевины в 50 мл спирта в токе аргона порциями, не допуская повышения температуры реакционной смеси выше 40°C, добавляли раствор 25.38 г (0.1 моля) иода и 16.60 г (0.1 моля) иодистого калия в 50 мл 50% спирта. Реакционную смесь выдерживали при 30-40°C в течение 3 ч, затем прибавляли по каплям 5.00 г (0.1 моля) гидразингидрата и медленно добавляли раствор 20.00 г (0.5 моля) NaOH в 30 мл воды и 0.12 моля монохлор(бром)алканкарбоновой кислоты в 50 мл воды, выдерживали на кипящей водяной бане в течение 2 ч.

По окончании реакции спирт упаривали, выпавший осадок при нагревании растворяли в воде, с добавлением активированного угля, выдерживали 0.5-1 ч, затем фильтровали и подкисляли 10% HCl до прекращения выпадения осадка (pH 1), выдерживали при 5°C не менее 12 ч для полного осаждения и кристаллизации продукта. Выпавшую кислоту отфильтровывали и высушивали на воздухе.

1-Индол-3-илсульфонилалканкарбоновые кислоты (общая методика).

0.01 Моль 1-индол-3-илсульфанилалканкарбоновой кислоты растворяли в 15 мл ангидрида уксусной кислоты (или ледяной уксусной кислоте), реакционную смесь охлаждали до 0° С и по каплям добавили 0.05 моль 50%-ного (или 0.1 моль 30%-ного) раствора перекиси водорода (H₂O₂).

Температуру реакционной смеси медленно повышали до 20°С и перемешивали в течение 24 часов, затем в раствор добавляли 100 мл холодной воды. Целевой продукт, выпавший в осадок, фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе.

1-Индол-3-илсульфанилуксусная кислота (новый метод).

К суспензии 1.17 г (0.01 моль) индола и 1.52 г (0.02 моль) тиомочевины в 25 мл H₂O в токе аргона по каплям добавляли раствор 1.6 г (0.01 моль) Br₂ и 1.19 г (0.01 моль) KBr в 25 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивали 3 часа при 30-40°С (цвет смеси меняется от коричневого до оранжевого).

В отличие от описанной выше методики, гидразингидрат не использовали.

Прибавляли по каплям раствор 2.0 г (0.05 моль) NaOH в 15 мл воды и небольшой избыток (1.13 г, 0.012 моль) монохлоруксусной кислоты в 10 мл H₂O (эндотермическая реакция). Смесь выдерживали на водяной бане (90-100° С) в течение 2 ч. Добавляли активированный уголь (1-2 г), перемешивали 0.5-1 ч, отфильтровывали и подкисляли 10% HCl до pH = 1, выдерживали при 5° С 24 ч. Выпавшую кислоту отфильтровывали и высушивали на воздухе.

Выход 1.79 г (87%). Бесцветный порошок с т.пл. 108-109° С (лит. 109-110° С).

Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, ГМДС), δ, м.д.: 7.70 -7.09 м (5 H, Ind), 3.36 с (2 H, SCH₂).

Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD, ГМДС), δ_C, м.д.: 174.44 (C=O), 138.08-104.35 (Ind), 39.94 (SCH₂). ИК спектр(KBr), ν, см⁻¹: 1704 (C=O), 3364 (NH), 3498 (OH).

Найдено, %: С 58.22; Н 4.07; N 6.88. C₁₀H₉NO₂S.

Вычислено, %: С 57.95; Н 4.37; N 6.75.

По данным потенциометрического титрования чистота продукта - 97.47 %.

1-Бензилиндол-3-илсульфанилуксусная кислота (новый метод).

К суспензии 2.07 г (0.01 моль) 1-бензилиндола и 1.52 г (0.02 моль) тиомочевины в 50 мл H_2O в токе аргона по каплям добавляли заранее приготовленный раствор 1.6 г (0.01 моль) Br_2 и 1.19 г (0.01 моль) KBr в 10 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивали 3 часа при 30-40°C (цвет смеси меняется от бурого до желтоватого). В отличие от описанной выше методики, гидразингидрат не использовали. Прибавляли поочередно раствор 2.0 г (0.05 моль) $NaOH$ в 10 мл H_2O и (1.13 г, 0.012 моль) монохлоруксусной кислоты в 10 мл H_2O .

Смесь выдерживали на водяной бане (90-100° C) в течение 2 ч.

(цвет смеси меняется от желтого до зеленого). Добавляли активированный уголь, перемешивали 0.5-1 ч, отфильтровывали, подкисляли 10% HCl до $pH = 1$ (цвет смеси - малиновый). Выдерживали при 5° C 24 ч. Осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе. Выход 2.79 г (94 %). Бесцветный порошок с т.пл. 107-110 °C (лит. 107-109° C). Спектр ЯМР 1H (CD_3OD , ГМДС), δ , м.д.: 7.72-7.06 м (10 H, Bnz, Ind), 5.23 с (2 H, NCH_2), 3.36 (2 H, SCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , ГМДС), δ_C , м.д.: 172.83 (C=O), 137.29-102.86 (Bnz, Ind), 38.55 (SCH_2).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1701 (C=O), 3435 (OH).

Найдено, %: C 68.95; H 5.29; N 4.88. $C_{17}H_{15}NO_2S$.

Вычислено, %: C 68.66; H 5.08; N 4.71.

По данным потенциометрического титрования чистота продукта - 98.34 %.

4.2. Синтез 1-органилсилатранов и их аналогов.

Получение три- и ди- функциональнозамещенных 1-органилсиланов - исходных соединений для синтеза 1-органилсилатранов и их аналогов.

(Общая методика):

Ди- и трифункциональнозамещенные 1-органилсиланы получали реакцией гидросилилирования этиленовых и ацетиленовых соединений тремя способами:

а) в открытом сосуде (барботирование), б) в закрытом сосуде (утка для гидрирования), в) в запаянной ампуле.

Взаимодействие гидросиланов HSiX_3 или H(R')SiX_2 , ($\text{X} = \text{Cl, OAlk}$; $\text{R}' = \text{Alk}$) с этиленовыми $\text{RCH}=\text{CH}_2$ (этилен, пропилен, бутен, циклогексен, инден, стирол, аллиламин и др.) и ацетиленовыми $\text{RC}\equiv\text{CH}$ (ацетилен, винилацетилен, бутин, гексин, фенилацетилен и др.) соединениями осуществляли нагреванием ($30-80^\circ\text{C}$) смеси реагентов (соотношение 1:1) в присутствии 0.5 моль. % Rhacac(CO)_2 (катализатор). Образующиеся RSiX_3 и R(R')SiX_2 , где $\text{R} =$ алкил, алкенил, алкадиенил и др.; $\text{X} = \text{Cl, OAlk}$; $\text{R}' = \text{Alk}$, выделяли перегонкой в вакууме. Выход до 98 %.

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

Бис-(2-гидроксиэтил)халькогениды типа $\text{E(CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}_2$, где $\text{E} = \text{O, S, Se, Te}$ получали взаимодействием этиленхлоргидрина с соответствующими халькогенидами натрия.

1-Алкил-, алкенил-, алкадиенилсилатраны и их аналоги (1-35).

(Общая методика).

Смесь 1-органилсилана XSiR_3 или XSi(R')R_2 , где $\text{X} =$ алкил, алкенил, алкадиенил и др.; $\text{R} = \text{OAlk}$; $\text{R}' = \text{Alk}$ и трис-, бис-(2-гидроксиэтил)амин $\text{RR}_1\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}_n$, где $\text{R} = \text{H, Alk}$; $n = 2,3$ или халькогендиола $\text{E(CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}_2$, где $\text{E} = \text{O, S, Se, Te}$ (соотношение 1:1) в среде сухого бензола или толуола нагревали до кипения 1-2 часа. Отгоняли образовавшийся спирт и растворитель. Остаток (жидкий или твердый) перегоняли в вакууме или перекристаллизовывали из горячей смеси гексана и хлороформа (1:1). Выход 62-98%. Прозрачные масла или бесцветные кристаллы.

2-метил-2-винил-1,3-диокса-6-тиа-2-силациклооктан (33). Смесь 6.6 г (0.05 моль) метилвинилдиметоксисилана, 6.1 г (0.05 моль) $S(CH_2CH_2OH)_2$, 0.05 мл 50%-ного метанольного раствора $MeONa$ (катализатор) и 10 мл сухого бензола нагревали до кипения 2 ч. Образовавшийся метанол и растворитель (бензол) отгоняли. Остаток перегоняли в вакууме. Соединения **32**, **34**, **35** получали аналогично. Выход, %: 92 (**32**), 95 (**33**), 96 (**34**), 95 (**35**). Т. кип. ($^{\circ}C / \text{мм рт. ст.}$): 37/2 (**32**), 61/1 (**33**), 150/1 (разл.) (**34**), 198/1 (разл.) (**35**). ИК-спектр (**32-35**): 1595 ($C=C$), 3055 ($CH_2=$). ЯМР ^{29}Si : -26.07 (**32**), -25.75 (**33**), -24.37 (**34**), -33.73 (**35**), -25.50 для $CH_3(CH_2=CH)Si(OCH_2CH_3)_3$.

1-Галогенсилатраны $X-Si(OCH_2CH_2)_3N$, где $X = Cl$ (**36**), Br (**37**) и **1-гидросилатран** $H-Si(OCH_2CH_2)_3N$ (**38**) получали аналогично из SiX_4 или $H-SiX_3$, где $X = Hal$. Вместо трис-(2-гидроксиэтил)амин использовали его триметилсилиловый или триэтилстанниловый эфир $N(CH_2CH_2OMR_3)_3$, где $M = Si, Sn$; $R = CH_3, C_2H_5$. Константы полученных соединений и спектральные характеристики совпадают с литературными [9].

4.2.2. Синтез этинилсилатранов на основе 1-иодсилатрана (соед. **39,40**).

1-Фенилэтинилсилатран (**39**).

Вакуумированный раствор 1-аллилсилатрана, трихлоридметана или гептафториодпропана (1:1) в хлороформе в запаяной ампуле подвергали УФ-облучению 1 час при $20^{\circ}C$ до выпадения розоватого осадка. Затем в реакционную смесь конденсировали в вакууме фенилацетилен и перемешивали 1 час при $20^{\circ}C$. Растворитель и жидкие продукты реакции отконденсировали в высоком вакууме. Твердый остаток растворяли в $CHCl_3$ и высаживали в гексане. Получали бесцветные кристаллы **39**. Выход 98%. Масс-спектр: M^+ - 275 (100); $(M-C_2H_3O)^+$ - 232 (9); $(M-C_6H_5C=C)^+$ - 174 (27). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 7.62-7.17 м (C_6H_5), 3.93 т (OCH_2), 2.93 (NCH₂). Спектр ^{29}Si ($CDCl_3$, δ , м.д.): -94.7.

1-Винилэтинилсилатран (40) получали аналогично из 1-аллилсилатрана, трихлоридметана и винилацетилена.

4.2.3. Синтез квазисилатранов реакцией гидросилилирования этиленовых и ацетиленовых соединений (соед. 41-49).

Для иницирования реакции 1-гидросилатрана $\text{H-Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ (**38**) с ацетиленом, винилацетиленом, фенилацетиленом, хлористым пропаргилом, гексином-1, гексеном-1, 1-винилсилатраном и другими непредельными соединениями применяли H_2PtCl_6 , $\text{Pd}(\text{acac})(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, перекись трет. бутила или бензоила, УФ-облучение или нагрев при 100-180° С. Во всех случаях выделяли непрореагировавший 1-гидросилатран.

В то же время 2,6-органил-1,3-диокса-6-аза-2-силациклооктаны (гидроквазисилатраны) $\text{H}(\text{R}^1)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^2$ при нагревании с ацетиленовыми и этиленовыми соединениями в присутствии $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ образуют соответствующие аддукты (**41-49**) с выходом до 92%

2-Фенилэтил-2-метил-6-этил-1,3-диокса-6-аза-2-силациклооктан (42).

Взаимодействие 2-метил-6-этил-1,3-диокса-6-аза-2-силациклооктана $\text{H}(\text{CH}_3)\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NC}_2\text{H}_5$ с фенилацетиленом осуществляли нагреванием эквимольной смеси реагентов, содержащую 0.5 моль % $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (катализатор) в запаяной ампуле (80-100° С, 5 ч). Продукт реакции выделяли перегонкой в вакууме. Выход 92%.

Соединения **41, 43-49** получали аналогично. Выход, %: 85 (**41**), 92 (**42**), 50 (**43**), 55 (**44**), 70 (**45**), 77(**46**), 78(**47**), 81(**48**), 69(**49**). Т. кип. (° С / мм рт. ст.): 103/1 (**41**), 92/1 (**42**), 105/1(**43**), 147/1 (**44**), 98/0.5 (**45**), 140/5 (**46**), 123/3 (**47**), 99/2 (**48**), 104/4 (**49**) [150]. Состав и строение синтезированных соединений **41-49** доказано методами ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si спектроскопии и элементного анализа.

4.2.4. 1-Органилсилил-, 1-органилгермил- и 1-органилстаннил-силатраны (соед. 50-60).

1-Триэтилсилилэтилсилатран (50).

Эквимольную смесь 1-винилсилатрана и триэтилсилана, содержащую 0.5 моль % $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (катализатор) в среде бензола нагревали в запаянной ампуле (80°C , 4 ч). Растворитель отгоняли на 1/2, охлаждали, получали бесцветные кристаллы **50**.

Соединения **51-60** получали аналогично. Выход, %: 84 (**50**), 49 (**51**), 90 (**52**), 90 (**53**), 70 (**54**), 77(**55**), 90 (**56**), 89 (**57**), 96 (**58**), 95(**59**), 96(**60**). Т. пл. ($^\circ \text{C}$): 102 (**50**), 92 (**51**), 111(**52**), 140 (**53**), 98 (**54**), 134 (**55**), 49(**56**), 54(**57**), 80(**58**), 113(**59**), 122(**60**). Состав и строение синтезированных соединений **50-60** установлено методами ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si спектроскопии и элементного анализа.

4.2.5. 1-Органилсилатраны, содержащие сульфонамидные группы (соед. 61-75).

N-хлор-N-(2-силатранил-2-хлорэтил)бензолсульфонамид (61).

Смесь 201 мг (10 ммоль) 1-винилсилатрана и 226 мг (10 ммоль) N,N-дихлорбензол-сульфонамида растворяли в 10 мл CHCl_3 . Наблюдалось саморазогревание смеси до 50°C . Реакционную массу выдерживали 20 мин и выливали в 25 мл сухого гексана. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром, высушивали в вакууме и перекристаллизовывали из смеси гексан-хлороформ (3:1). Выход 425 мг (~ 100%). Хлорамиды **62-66** получены аналогично, их выход близок к количественному.

N-(2-силатранил-2-хлорэтил)бензолсульфонамид (67).

212 мг (5 ммоль) (**61**) оставляли на воздухе на 72 час, затем растворяли в CHCl_3 и переосаждали в гексан. Выделено 200 мг (**67**). Бесцветные кристаллы с т.пл.

112° С. Амиды (**68-72**) получены аналогично.

N,N-Бис(2-силатранил-2-хлорэтил)бензолсульфонамид (**73**) получен аналогично **61** из 201 мг (10 ммоль) 1-винилсилатрана и 113 мг (5 ммоль) N,N-дихлорбензолсульфонамида. Выход (**73**) 310 мг (98%).

Мелкокристаллический порошок с т.пл. 134° С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 7.87-7.52 м (C₆H₅), 5.43 м (CH-Cl), 3.79 т (OCH₂), 3.09 м (SO₂NCH₂), 2.87 т (NCH₂).

Амиды (**74, 75**) получены аналогично. Т. пл. (**74**) 162.5° С, т.пл. (**75**) 128-129° С. В ИК-спектрах аддуктов (**61-75**) имеются полосы валентных колебаний группы SO₂N (1160 и 1330 см⁻¹. Фрагменту NH соединений (**67-72**) отвечает интенсивная полоса с частотой 3220 см⁻¹. Строение продуктов подтверждено спектрами ПМР.

4.2.6. Синтез 1-органилсиатрана, содержащего оксирановую группу.

(1-Силатранилоксиран)

1-Силатранилоксиран (**76**).

2.01 г (0.01 моль) 1-винилсилатрана, 2.12 г 80%-ной метахлорнадбензойной кислоты и 2 г Na₂CO₃ (буфер) в 25 мл CH₂Cl₂ выдерживали 24 часа при 20° С. Реакционную смесь отделяли от Na₂CO₃ и выливали в 50 мл сухого эфира. Выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и сублимировали в вакууме. Выход (**76**) 2.08 г (99%). Т. пл. 143° С.

Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, δ, м.д.): 1.95 т (CH), 2.67 д (CH₂), 2.93 т (NCH₂), 3.75 т (OCH₂). M⁺, m/z 217. Найдено, %: С 44.25; Н 6.90; N 6.43; Si 12.92. C₈H₁₅NO₄Si. Вычислено, %: С 44.24; Н 6.91; N 6.45; Si 12.90.

Аналогичным образом на 1-винилсилатран действует надбензойная кислота. Выход **76** - 51 %. При взаимодействии метахлорнадбензойной кислоты с 1-аллилсилатраном выделили водорастворимый полимер.

4.2.7. Синтез 1-циклоорганилсилатранов реакцией Дильса-Альдера на основе 1-алкенил- и 1-алкадиенилсилатранов (соед. 77-86).

5-Силатранилбицикло[2,2,1]гепт-2-ен (77).

Смесь 0,402 г (0.02 моль) 1-винилсилатрана, 0.132 г (0.02 моль) циклопентадиена и 5 мл толуола нагревали в запаяной ампуле при 170° С в течение 5 часов. Реакционную смесь при перемешивании выливали в гексан (15 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, многократно промывали гексаном и эфиром, перекристаллизовывали из бензола и высушивали в вакууме. Выход 0.507 г (92 %). Бесцветные кристаллы с т.пл. 140-150° С.

M^+ , m/z 267. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): экзо-изомер 6.16 к и 5.83 к ($CH=CH$), 3.75 т (OCH_2), 2.77 (NCH_2), эндо-изомер 5.94 м ($CH=CH$), 3.68 т (OCH_2), 2.72 т (NCH_2), 1.8-0.2 м остальные протоны.

5-Силатранилметилбицикло[2,2,1]гепт-2-ен (78) получали аналогично.

5-Силатранил-1,2,3,4,7,7-гексахлорбицикло[2,2,1]гепт-2-ен (79).

Получали аналогичным образом из 0.7 г (0.035 моль) 1-винилсилатрана и 0.947 г (0.035 моль) гексахлорциклопентадиена за 3 часа при 180° С. Выход 0.98 г (60%). Мелкокристаллический порошок с т.пл. 206° С. M^+ , m/z 471. Найдено, %: С 33.23; Н 3.24; Cl 44.64; Si 5.61. $C_{13}H_{15}Cl_6O_3Nsi$. Вычислено, %: С 32.94; Н 3.19; Cl 44.80; Si 5.92.

5-Силатранилметил-1,2,3,4,7,7-гексахлорбицикло[2,2,1]гепт-2-ен (80).

Получали аналогично из 1-аллилсилатрана и гексахлорциклопентадиена при 100° С. Выход 70%. Кристаллический порошок с т.пл. 232° С (из хлороформа).

3-Силатранил-4,4,5,5-тетрациано-1-циклогексен (81).

Раствор 2.27 г (0.01 моль) 1-силатранил-1,3-бутадиена и 1.28 г (0.01 моль) тетрацианэтилена в 25 мл бензола перемешивали при 20° С, 1 час. Реакция протекает с выделением тепла и окрашиванием раствора в зеленый цвет. После

отгонки растворителя с количественным выходом получали целевой продукт. Кристаллы с т.пл. 245° С, хорошо растворимые в CH₃CN и ДМСО, и плохо - в CHCl₃.

Найдено, %: С 55.06; Н 4.84; N 18.96; Si 7.93. C₁₆H₁₇O₃N₅Si. Вычислено, %: С 54.66; Н 4.82; N 19.07; Si 7.90.

1-Силатранил-1,2,5,6-тетрагидрофталевый ангидрид (82).

Аналогично получали при 20° С в течение 1 часа из 1-силатранил-1,3-бутадиена и малеинового ангидрида (1:1). Выход 99 %, бесцветные кристаллы с т.пл. 182-184° С (из хлороформа). M⁺, m/z 325. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1634 (C=C), 1775 и 1845 (C=O).

Найдено, %: С 51.59; Н 5.75; N 4.34; Si 8.70. C₁₄H₁₉O₆NSi.

Вычислено, %: С 51.69; Н 5.84; N 4.30; Si 8.61.

Аналогичные реакции квазисилатрана

CH₂=CH-CH=CH(CH₃)Si(OCH₂CH₂)₂NCH₃ (аддукты **83-84**) и ациклического силана CH₂=CH-CH=CHSi(OCH₂CH₃)₃ (аддукты **85-86**) с тетрацианэтиленом и малеиновым ангидридом удалось осуществить лишь при 50° С и 100° С, соответственно.

4.2.8. Полимеры, содержащие 1-органилсилатранильные группы (соед. 87-90).

Взаимодействие 1-аллилсилатрана с малеиновым ангидридом (соед. 88).

0.215 г (1 ммоль) 1-аллилсилатрана, 0.098 г (1 ммоль) малеинового ангидрида, 0.001 г динитрила азоизомасляной кислоты (инициатор) и 10 мл циклогексанона (абс.) нагревали при 60° С в течение 8 ч в запаяной ампуле. Продукт выделяли осаждением в хлороформе. Выпавший осадок высушивали в вакууме. Выход 45.2 %. Состав, моль. %: 1-аллилсилатран : малеиновый ангидрид = 45 : 55. Молекулярная масса: 60000.

Найдено, %: С 45.03; Н 6.91; Si 7.52. $C_{13}H_{19}O_6NSi$. Вычислено, %: С 46.84; Н 6.06; Si 8.94. Сополимеры **87**, **89**, **90** получали аналогично.

4.3. Ионные жидкости на основе 1-органилсилатранов.

4.3.1. Реакция 1-алкилсилатранов с 2-метилфеноксиуксусной кислотой (соед. **91,92**).

Соединение **91** получали кипячением 5г (26 ммоль) метилсилатрана и 4.38г (26 ммоль) 2-метилфеноксиуксусной кислоты в метаноле за 6 час. Растворитель отгоняли. Остаток многократно промывали гексаном и высушивали в вакууме.

Спектр ЯМР 1H (CD_3OD , δ , м.д.): 7.13-6.80 м (C_6H_4O), 4.50 с (CH_2COO), 3.90 т (OCH_2), 3.39 т (NCH_2), 2.29 с ($CH_3-C_6H_4$), 0.10 с (CH_3Si). ЯМР ^{13}C : 173.65 ($C=O$), 156.53 (C_i-O), 130.14, 126.22, 120.28, 110.86 (ArC_3, C_4, C_5C_6), 126.49 (C_i-Me), 66.12 (CH_2COO), 55.42 (OCH_2), 55.11 (NCH_2), 14.97 ($CH_3-C_6H_4$), -10.37 (CH_3Si). ЯМР ^{15}N : -337.70. ЯМР ^{29}Si : -38.83. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1590 ($C=O$), 3300 (ОН).

92 получали аналогично. Спектр ЯМР 1H (CD_3OD , δ , м.д.): 7.10-6.83 м (C_6H_4O), 4.56 с (CH_2COO), 3.87 т (OCH_2), 3.40 т (NCH_2), 2.25 с ($CH_3-C_6H_4$), 0.89 м (CH_2-Si), 0.27м(CH_3). ЯМР ^{13}C : 174.35 ($C=O$), 157.80 (C_i-O), 131.67-112.24 (ArC_3, C_4, C_5C_6), 125.39 (C_i-Me), 66.99 (CH_2COO), 56.80 (OCH_2), 56.48 (NCH_2), 16.45 (CH_3-Ph), 9.35 ($SiCH_2$).

ЯМР ^{15}N : -338.30. ЯМР ^{29}Si : -38.98. ИК: 1600 ($C=O$), 3300 (ОН).

91,92 получали и другим путем. Эквимольные количества метилтриэтокси- или этил-триметоксисилана и трис-(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метил-феноксиацетата нагревали до кипения в среде ТГФ в течение 12 часов. Остаток промывали гексаном и высушивали.

4.3.2. Реакция 1-(3-аминопропил)силатрана (93) с арилхалькогенил-уксусными кислотами (соед. 94-99).

Ацетат N-(3'-силатранилпропил)аммония (94) синтезировали из 1-(3-аминопропил)силатрана (т. пл. 88° С) и ледяной уксусной кислоты (1:1). Выход (98%). Бесцветная вязкая жидкость с температурой стеклования 0° С. Спектр ЯМР ¹Н (CD₃OD, δ, м. д.): 3.71 (т, 6Н, OCH₂); 3.55 (с, 2Н, N⁺CH₂); 2.78 (т, 6Н, NCH₂); 1.89 (с, 3Н, Me); 1.69 (т, 2Н, CH₂); 0.41 т (2Н, SiCH₂). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м. д.): 178.58 (C=O); 59.40 (CH₃ COO); 57.63 (OCH₂); 50.92 (NCH₂); 42.11 (N⁺CH₂); 23.50 (CH₂); 12.09 (SiCH₂).

2-Метилфенилоксиацетат N-(3'-силатранилпропил)аммония (95).

Метанольные растворы 1.662 г (0.01 моль) 2-метилфенилоксиуксусной кислотой (т. пл. 156° С) и 2.323 г (0.01 моль) 1-(3-аминопропил)силатрана перемешивали при 15° С в течение 10 мин. Растворитель отгоняли. Остаток промывали эфиром и высушивали в вакууме (0.3 мм рт. ст., P₂O₅, 24 час) Выход 3.825 г (96%). Бесцветный порошок с т. пл. 44-45° С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1568 (C=O); 1720 (C=O) - для исх. кислоты; 2550-2900 (N⁺H); 3060, 3370 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н (CD₃OD, δ, м. д.): 7.80-7.27 (м, 4Н, C₆H₄); 4.21 (с, 2Н, C₆H₄OCH₂); 3.70 (т, 6Н, OCH₂); 3.31 (с, 2Н, N⁺CH₂); 2.73 (т, 6Н, NCH₂); 1.90 (с, 3Н, Me); 1.70 (т, 2Н, CH₂); 0.48 (с, 2Н, SiCH₂). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м. д.): 166.40 (C=O); 140.33-111.11 (C₆H₄); 65.30 (C₆H₄OCH₂); 57.06 (OCH₂); 51.80 (NCH₂); 41.40 (N⁺CH₂); 23.00 (CH₂); 15.28 (Me); 12.09 (SiCH₂).

Найдено (%): С, 54.83; Н, 7.39; Si, 7.30. C₁₈H₃₀N₂O₆Si.

Вычислено (%): С, 54.24; Н, 7.58; Si, 7.04.

2-Метил-4-хлорфенилоксиацетат N-(3'-силатранилпропил)аммония (96).

Получали аналогично из 2-метил-4-хлорфенилоксиуксусной кислоты (т. пл. 118° С) и 1-(3-амино-пропил)силатрана. Выход 95%. Прозрачная вязкая жидкость. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1600 (C=O); 1725 (C=O) - для исх. кислоты; 2540-2890 (N⁺H), 3050, 3350 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н (CD₃OD, δ, м. д.): 7.73-7.32 (м, 3Н, C₆H₃); 4.11 (с, 2Н,

$C_6H_3OCH_2$); 3.67 (т, 6H, OCH_2); 3.29 (с, 2H, N^+CH_2); 2.67 (т, 6H, NCH_2); 1.72 (т, 2H, CH_2); 0.45 (с, 2H, $SiCH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 170.10 ($C=O$); 139.90-119.00 (C_6H_3); 64.32 ($C_6H_3OCH_2$); 58.16 (OCH_2); 52.82 (NCH_2); 40.50 (N^+CH_2); 21.91 (CH_2); 12.09 ($SiCH_2$).

4-Хлорфенисульфанилацетат N-(3'-силатранилпропил)аммония (97).

Аналогично получали из 4-хлорфенилсульфанилуксусной кислоты (т. пл. $107^\circ C$) и 1-(3-аминопропил)-силатрана. Выход 93%. Бесцветная вязкая жидкость. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1605 ($C=O$); 1715 ($C=O$) - для исх. кислоты; 2527-2895 (N^+H); 3060, 3355 (NH_2). Спектр ЯМР 1H (CD_3OD , δ , м. д.): 7.77-7.12 (м, 4H, C_6H_4); 3.75 (т, 6H, OCH_2); 3.50 (с, 2H, $C_6H_4SCH_2$); 3.30 (с, 2H, N^+CH_2); 2.77 (т, 6H, NCH_2); 1.68 (т, 2H, CH_2); 0.43 (с, 2H, $SiCH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 175.09 ($C=O$); 137.99-129.00 (C_6H_4); 59.06 (OCH_2); 54.86 (NCH_2); 50.12 ($C_6H_4SCH_2$); 42.50 (N^+CH_2); 23.90 (CH_2); 13.19 ($SiCH_2$).

4-Хлорфенисульфонилацетат N-(3'-силатранилпропил)аммония (98).

Получали аналогично из 4-хлорфенилсульфонилуксусной кислоты (т. пл. $124^\circ C$) и 1-(3-аминопропил)силатрана. Выход 93%. Бесцветный порошок с т. пл. $41^\circ C$. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1125 ($\nu_s SO_2$); 1362 ($\nu_{as} SO_2$); 1625 ($C=O$); 1725 ($C=O$) - для исх. кислоты; 2520-2880 (N^+H); 3088, 3432 (NH_2). Спектр ЯМР 1H (CD_3OD , δ , м. д.): 7.89-7.44 (м, 4H, C_6H_4); 4.02 (с, 2H, $C_6H_4SO_2CH_2$); 3.72 (т, 6H, OCH_2); 3.37 (с, 2H, N^+CH_2); 2.78 (т, 6H, NCH_2); 1.69 (т, 2H, CH_2); 0.42 (с, 2H, $SiCH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 166.43 ($C=O$); 139.81-129.19 (C_6H_4); 63.60 ($C_6H_4SO_2CH_2$); 57.41 (OCH_2); 50.89 (NCH_2); 42.26 (N^+CH_2); 23.22 (CH_2); 12.86 ($SiCH_2$). Найдено (%): C, 47.22; H, 6.54; Si, 6.73. $C_{17}H_{27}N_2O_5ClSi$. Вычислено (%): C, 46.93; H, 6.25; Si, 6.45.

3-Индолилсульфанилацетат N-(3'-силатранилпропил)аммония (99).

Получали аналогично из 3-индолилсульфонилуксусной кислоты (т. пл. $110^\circ C$) и 1-(3-аминопропил)силатрана. Выход 91%. Порошок красноватого цвета с т.пл. $38-39^\circ C$. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1628 ($C=O$); 1730 ($C=O$) - для исх. кислоты; 2594-2904

(N⁺H); 3079, 3354 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, δ, м. д.): 7.70-7.08 (м, 5H, Ind); 3.79 (т, 6H, OCH₂); 3.36 (с, 2H, IndSCH₂); 3.20 (с, 2H, N⁺CH₂); 2.82 (т, 6H, NCH₂); 1.70 (т, 2H, CH₂); 0.51 (с, 2H, SiCH₂).

Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д.): 176.01 (C=O); 136.80-104.50 (Ind); 57.41 (OCH₂); 50.89 (NCH₂); 46.69 (IndSCH₂); 42.25 (N⁺CH₂); 23.18 (CH₂); 12.77 (SiCH₂). Найдено (%): C, 52.20; H, 6.39; Si, 6.68. C₁₉H₂₉N₃O₅SSi. Вычислено (%): C, 51.91; H, 6.65; Si 6.38.

4.4. Гидрометаллатраны и их аналоги.

4.4.1. Синтез гидрометаллатранов и их аналогов (соед. 100-142).

(Общая методика).

Смесь соли металла MX_m с 2-гидроксиэтиламином R₁R₂N(CH₂CH₂OH)_{3-n}, где R₁ = R₂ = H, Alk; n = 0-2; m = 1-3 (соотношение 1:1, 1:2 или 1:3) в среде воды или спирта перемешивали 1-5 часов при температуре 20-75° С.

Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток многократно промывали эфиром и высушивали в вакууме над P₂O₅. Получали маслообразные жидкости или порошки, растворимые в теплой воде, спирте, диоксане, ацетоне, ДМФА, хлороформе и не растворимые в эфире, гексане. Выход до 99 %.

(Соли металлов)

Цинк ди-(2-метилфенилокси)ацетат. Получали кипячением смеси 5 г (0.03моль) 2-метилфенилоксиуксусной кислоты и 1.22 г (0.015моль) ZnO в 50 мл сухого C₆H₆ в течение 8 часов. Выход 6.19 г (97%). Бесцветный порошок с т.пл. 181° С. ЯМР¹H (D₂O): 7.13-6.70 (м, 8 H, 2 C₆H₄O), 4.39 (с, 4 H, 2 CH₂COO), 2.15 (с, 6 H, 2 C₆H₄-CH₃). ЯМР¹³C (D₂O): 177.95 (C=O), 156.85 (C₆H₄O), 131.80-112.58 (C₆H₄), 67.90 (CH₂COO), 16.31 (C₆H₄-CH₃). ИК: 1633 (C=O). Найдено,%: C 54.37; H 4.53; Zn 15.40. C₁₈H₁₈O₆Zn. Вычислено,%: C 54.60; H 4.56; Zn 15.70.

Цинк ди-(4-хлорфенилсульфанил)ацетат. Смесь 2.03 г (0.01 моль) 4-хлорфенилсульфанилуксусной кислоты и 0.41 г (0.005 моль) ZnO в 50 мл сухого бензола нагревали до кипения 10 ч. Образовавшийся осадок отделяли, многократно промывали эфиром и высушивали в вакууме над P₂O₅. Получено 2.2 г (94%) бесцветного порошка с т.пл. 192-194° С, хорошо растворимого в спирте, ацетоне, ДМФА, не растворимого в воде, CH₃CN, CHCl₃. ИК: 1576 см⁻¹ (C=O). У исходной кислоты – 1700 см⁻¹ (C=O). Найдено, %: С 40.69; Н 2.72; Zn 11.46. C₁₆H₁₂O₄Cl₂S₂Zn. Вычислено, %: С 41.00; Н 2.58; Zn 12.59.

Цинк ди-(4-хлорфенилсульфонил)ацетат. Получали аналогично из 2.35 г (0.01 моль) 4-хлорфенилсульфонилуксусной кислоты и 0.41 г (0.005 моль) ZnO за 35 ч. Бесцветный порошок с т.пл. >270° С, выход 2.40 г (90%), хорошо растворим в воде, ДМФА, ацетоне, CH₃CN и не растворим в спирте, CHCl₃. ИК: 1602 см⁻¹ (C=O). У исходной кислоты – 1690 см⁻¹ (C=O). Найдено, %: С 36.03; Н 2.17; Zn 10.93. C₁₆H₁₂O₈Cl₂S₂Zn. Вычислено, %: С 36.08; Н 2.27; Zn 11.27.

Цинк ди-(индол-3-илсульфанил)ацетат. Получали аналогично из индол-3-илсульфанилуксусной кислоты и ZnO в мольном соотношении 2:1. Желтоватый порошок с т.пл. 231° С, выход (92%), растворим в горячей воде и спирте, не растворим в ацетоне. ИК: 1537 см⁻¹ (C=O). У исходной кислоты – 1701 см⁻¹ (C=O). ЯМР ¹H (CD₃OD): 7.66-7.06 м (C₈H₆N), 3.38 с (SCH₂). ЯМР ¹³C: 177.69 (COO), 138.11-112.70 (C₈H₆N), 41.34 (SCH₂). Найдено, %: С 49.07; Н 4.16; Zn 14.26. C₂₀H₁₆O₄N₂S₂Zn. Вычислено, %: С 50.22; Н 3.37 ; Zn 13.70.

Цинк ди-(1-бензилиндол-3-илсульфанил)ацетат. Получали аналогично из 1-бензилиндол-3-илсульфанилуксусной кислоты и ZnO в мольном соотношении 2:1. Розовый порошок с т.пл.(разл.) ≈ 250°С, выход (90%), растворим в горячей воде и спирте.

ИК: 1560 см⁻¹ (C=O). У исходной кислоты – 1700 см⁻¹ (C=O).

Аналогично получали арилхалькогенилацетаты Mg, Ca, Mn, Mo, Fe, Co, Ni, Cu M(OOCR)₂, где R = CH₂YAr, Y = O, S, SO₂.

Cu(2-CH₃C₆H₄OCH₂COO)₂ получали из активированного порошка Cu (2.77 г, 0.043 моль) и бензольного раствора (120 мл) 2-метилфенилоксиуксусной кислоты (14.5г, 0.086 моль) при нагревании до кипения с обратным холодильником и перемешивании (12 час). Растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток многократно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Выход 15.65 г (92%). Порошок салатного цвета с т.пл. 206° С. Спектр ЯМР¹H (D₂O): 7.25-6.80 (м, 8 H, 2 C₆H₄O), 4.20 (с, 4 H, 2 CH₂COO), 2.20 (с, 6 H, 2 C₆H₄-CH₃). ЯМР ¹³C (D₂O): 182.02 (C=O), 156.74 (C₆H₄O), 131.13-112.07 (C₆H₄), 65.50 (CH₂COO), 15.54 (C₆H₄-CH₃). ИК: 1610 (C=O). У исходной кислоты – 1720 (C=O). Найдено, %: С 54.87; Н 5.03; Cu 15.84. C₁₈H₁₈O₆Cu. Вычислено, %: С 54.83; Н 4.57; Cu 16.13.

Ca(2-CH₃C₆H₄OCH₂COO)₂. К бензольному (20 мл) раствору 2-метилфенилоксиуксусной кислоты (1.81 г, 0.01 моль) добавляли СаО (0.30 г, 0.005 моль). Далее, аналогично. Выход аддукта 2 г (99%). Бесцветный порошок с т.пл. 242° С. Спектр ЯМР¹H (D₂O): 7.16-6.73 (м, 8 H, 2 C₆H₄O), 4.43 (с, 4 H, 2 CH₂COO), 2.18 (с, 6 H, 2 C₆H₄-CH₃). ЯМР ¹³C (D₂O): 175.56 (C=O), 154.59 (C₆H₄O), 129.52-110.22 (C₆H₄), 65.66 (CH₂COO), 14.04 (C₆H₄-CH₃). ИК: 1595 (C=O). Найдено, %: С 58.03; Н 4.77; Са 10.77. C₁₈H₁₈O₆Ca. Вычислено, %: С 58.30; Н 4.85; Са 10.70.

Mn(2-ОН-С₆H₄OCH₂COO)₂. Получали аналогично из водного раствора MnCl₂ · 4H₂O (0.295 г, 0.0015 моль) и 2-гидроксифенилоксиуксусной кислоты (0.5 г, 0.003 моль). Выход 0.71 г (89 %). Серый порошок с т.пл. 250° С (разл.). Хорошо растворим в воде, спирте, ацетоне. ИК: 1590 (C=O). У исходной 2-гидроксифенилоксиуксусной кислоты – 1725 (C=O).

Fe(2-CH₃C₆H₄OCH₂COO)₂. Получали аналогично нагреванием до кипения в метаноле смеси FeS и 2-метилфенилоксиуксусной кислоты (соотношение 1:2) до прекращения выделения H₂S. Выход 86%. Светлозеленый порошок с т.пл. 225° С. ИК: 1550 (C=O).

Co(2-ОН-С₆Н₄ОСН₂СОО)₂. Получали аналогично в метаноле из CoCl₂ · 4H₂O и 2-гидроксифенилоксиуксусной кислоты (1:2). Выход 71 %. Сине-зеленый порошок с пл.пл. 260° С. ИК: 1600 (C=O).

Co(2-СН₃С₆Н₄ОСН₂СОО)₂. Получали аналогично. Выход 77%. Сиреневые кристаллы с т.пл. 255° С. ИК: 1590(C=O).

Ni(2-ОН-С₆Н₄ОСН₂СОО)₂. Получали аналогично в воде из NiCl₂ · 6H₂O и 2-гидроксифенилоксиуксусной кислоты (1:2). Выход 88%. Желтый порошок с т.пл. 260° С. ИК: 1595 (C=O).

Вместо арилхалькогенилуксусных кислот для синтеза применялись и их К и Na соли.

(Гидрометаллатраны)

Гидрометаллатран 135. Эквимольные количества цинк ди-(2-метилфенилокси)ацетата и триэтанолamina в метаноле нагревали до кипения с обр. холодильником 5 часов. Растворитель отгоняли в вакууме. Осадок многократно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получали кремовый порошок (выход 92%) с т.пл. 104-105° С.

ЯМР¹H (ацетон D₆): 7.06-6.75 (м, 8 H, 2 C₆H₄O), 4.45 (с, 4 H, 2 CH₂COO), 3.66 (т, 6 H, OCH₂), 2.77 (т, 6 H, NCH₂), 2.20 (с, 6 H, 2 C₆H₄-CH₃).

ЯМР¹³C (ацетон D₆): 176.01 (C=O), 157.80 (C₆H₄O), 131.11-112.11 (C₆H₄), 67.43 (CH₂COO), 58.06 (OCH₂), 56.05 (NCH₂), 16.49 (C₆H₄-CH₃).

ИК: 1626 (C=O), 3300 (ОН).

Найдено, %: С 52.56; Н 6.17; N 3.00; Zn 12.05. C₂₄H₃₃O₉NZn.

Вычислено, %: С 52.89; Н 6.11; N 2.57; Zn 12.00.

Гидрометаллатраны 135а и 135б получали аналогично из цинк ди-(2-метилфенилокси)ацетата, метилдиэтанолamina и диметилэтанолamina, соответственно. Выходы 92-93 %. Т.пл. 87 и 84° С.

Гидрометаллатран 136. Получен аналогично из цинк ди-(2-метилфенилокси)ацетата и триэаноламина (1: 2). Выход 90.5%. Бесцветный порошок с т.пл. 110°C.

Гидрометаллатраны 137-139 получали аналогично из соответствующих солей и 2-гидроксиэтиламинов.

Гидрометаллатран 140. Получали аналогично из соединения цинк ди-(индол-3-илсульфани)ацетата и триэаноламина в мольном соотношении 1:1. Бесцветный порошок с т. пл. 201-202° С, хорошо растворим в спирте и горячей воде. ИК: 1566 см⁻¹ (C=O). ЯМР ¹H (CD₃OD): 7.66-7.05 м (C₈H₆N), 3.62 т (OCH₂), 3.39 с (SCH₂), 2.57 т (NCH₂).

ЯМР ¹³C: 137.05-104.59 (C₈H₆N), 57.24 (OCH₂), 55.12 (NCH₂), 41.63 (SCH₂).

Гидрометаллатран 141 получали аналогично из соответствующих солей и 2-гидроксиэтиламинов.

Гидрометаллатран 142. Получали аналогично из цинк ди-(1-бензилиндол-3-илсульфани)ацетата и триэаноламина при мольном соотношении 1:1. Выход 49%. Желтоватый порошок с т.пл. 175° С, растворимый в ацетоне и теплом водном спирте.

4.5. Протатраны и их аналоги.

4.5.1. Синтез протатранов и их аналогов (соед. 143-171).

Хлорид трис-(2-гидроксиэтил)аммония (протатран 159).

Получали взаимодействием триэаноламина с кипящим насыщенным водным раствором NH₄Cl (мольное соотношение реагентов 1:1) до прекращения выделения аммиака. После испарения воды кристаллы **159** выдерживали еще сутки в вакууме над P₂O₅.

Выход количественный. Примечательно, что при использовании в качестве растворителя бутанола, а также без растворителя (тонкодисперсный порошок NH_4Cl с триэтаноламином нагревали на водяной бане) выход **159** также превышает 95 %.

Протатраны **160-163** синтезировали аналогично взаимодействием триэтаноламина с соответствующей солью аммония.

Протатраны **143-158, 164-171** получали реакциями 2-гидроксиэтиламинов $[\text{R}_1\text{R}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_{3-n}]$, ($\text{R} = \text{H}, \text{Alk}; n = 1-2$) с уксусной, 2-метилфенокси-, 2-метил-4-хлорфенокси-, 2-метилфенилсульфанил-, 4-хлорфенилсульфанил-, 4-хлорфенилсульфонил-, индол-3-илсульфанил- и 1-бензилиндол-3-илсульфанилуксусной, ацетилсалициловой (аспирин) кислотами в спиртовой среде (соотношение 1:1) при 20-80° С в течение 1-3 часов. Растворитель отгоняли. Остаток многократно промывали эфиром и высушивали в вакууме.

Выход 90-99 %. Вязкие прозрачные жидкости или легкоплавкие (40-100° С) порошки, хорошо растворимые в воде, спирте и др. органических растворителях.

Состав и структура **143-171** установлены методами элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N спектроскопии.

4.6. Ароксипротатраны (172-179).

Фенолят трис(2-гидроксиэтил)аммония (172). К 1.49 г (0.01 моль)

трис(2-гидроксиэтил)амин в 15 мл метанола при перемешивании прикапывали 0.94 г (0.01 моль) фенола в 10 мл метанола. Нагревали до 30-50°С 6 час. Растворитель отгоняли. Остаток промывали эфиром и высушивали в вакууме. Выход 2.30 г (95%). Прозрачное масло.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.09 с (5 H, C_6H_5), 3.98 т (6 H, OCH_2), 3.44 т (6 H, NCH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 158.92 (C_6H_5), 56.04 (OCH_2), 55.89 (NCH_2). Спектр ЯМР

^{15}N , δ_{N} , м.д.: -350.4. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1310 (ν_{s} , NO_2), 1510 (ν_{as} , NO_2), 3326 (OH).

Найдено, %: С 59.52; Н 8.99; N 5.88. $C_{12}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С 59.23; Н 8.69; N 5.75.

173-179 синтезировали аналогично.

2-Нитрофенолят трис(2-гидроксиэтил)аммония (173).

Выход 91%, порошок с т.пл. 55 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 8.44-6.14 м (4 Н, C_6H_4), 3.80 т (6 Н, OCH_2), 3.31 т (6 Н, NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м.д.: 158.17-120.99 (C_6H_4), 56.69 (OCH_2), 55.81 (NCH_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1320 (ν_s , NO_2), 1516 (ν_{as} , NO_2), 2809-3100 (N^+H), 3345 (ОН).

Найдено, %: С 50.28; Н 7.28; N 9.69. $C_{12}H_{20}N_2O_6$. Вычислено, %: С 49.99; Н 6.99; N 9.71.

2,4-Динитрофенолят трис(2-гидроксиэтил)аммония (174). Выход 94%, порошок с т.пл. 119 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 8.50, 7.76, 6.44 м (3 Н, C_6H_3), 3.82 т (6 Н, OCH_2), 3.34 т (6 Н, NCH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м.д.: 160.07, 141.04, 24.90, 122.79 (C_6H_3), 56.59 (OCH_2), 55.91 (NCH_2). Спектр ЯМР ^{15}N , δ_N , м.д.: -339.5. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1335 (ν_s , NO_2), 1526 (ν_{as} , NO_2), 2857-3121 (N^+H), 3355 (ОН). Найдено, %: С 43.53; Н 5.46; N 12.51. $C_{12}H_{19}N_3O_8$. Вычислено, %: С 43.24; Н 5.74; N 12.60.

2,4,6-Тринитрофенолят трис(2-гидроксиэтил)аммония (175). Выход 3.59 г (95%). Порошок с т.пл. 129 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 8.84 с (2 Н, C_6H_2), 4.01 т (6 Н, OCH_2), 3.55 т (6 Н, NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м.д.: 161.97, 142.14, 126.96, 125.19 (C_6H_2), 55.49 (OCH_2), 55.12 (NCH_2). Спектр ЯМР ^{15}N , δ_N , м.д.: -337.9. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1325 (ν_s , NO_2), 1549 (ν_{as} , NO_2), 2870-3074 (N^+H), 3354 (ОН). Найдено, %: С 38.40; Н 4.52; N 14.99. $C_{12}H_{18}N_4O_{10}$.

Вычислено, %: С 38.10; Н 4.79; N 14.81.

2,4,6-Тринитрофенолят триэтиламмония (модель) (176). Выход 95%.

Желтый порошок, т.пл. 174 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.79 с (2 H, C_6H_2), 3.09 с (6 H, CH_2), 1.15 т (9 H, NCH_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1349 (ν_s , NO_2), 1563 (ν_{as} , NO_2), 2750-3036 (N^+H).

2-Нитрофенолят N-метил-бис(2-гидроксиэтил)аммония (177). Выход 93%.

Неперегоняемая вязкая прозрачная жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.40-6.44 м (4 H, C_6H_4), 3.87 т (4 H, OCH_2), 3.35 т (4 H, NCH_2), 2.88 с (3 H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 159.12-119.19 (C_6H_4), 56.51 (OCH_2), 56.01 (NCH_2), 42.54 (NMe). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1327 (ν_s , NO_2), 1554 (ν_{as} , NO_2), 2802-3105 (N^+H), 3383 (OH). Найдено, %: C 51.41; H 7.30; N 11.12. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 51.15; H 7.02; N 10.84.

2,4,6-Тринитрофенолят N-метил-бис(2-гидроксиэтил)аммония (178). Выход

90%, порошок, т.пл. 88 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.64 м (2 H, C_6H_2), 3.88 т (4 H, OCH_2), 3.25 т (4 H, NCH_2), 2.91 с (3 H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 160.22-118.09 (C_6H_2), 57.01 (OCH_2), 56.71 (NCH_2), 42.82 (NMe). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1320 (ν_s , NO_2), 1546 (ν_{as} , NO_2), 2870-3074 (N^+H), 3354 (OH). Найдено, %: C 38.21; H 4.90; N 15.90. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_9$. Вычислено, %: C 37.93; H 4.63; N 16.08.

2,4,6-Тринитрофенолят N,N-диметил(2-гидроксиэтил)аммония (179). Выход

91%, порошок, т.пл. 82 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.48 м (2 H, C_6H_2), 3.87 т (2 H, OCH_2), 3.27 т (2 H, NCH_2), 2.90 с (6 H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 159.12-120.79 (C_6H_2), 56.61 (OCH_2), 56.13 (NCH_2), 41.80 (NMe). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1317 (ν_s , NO_2), 1548 (ν_{as} , NO_2), 2852-3051 (N^+H), 3413 (OH). Найдено, %: C 38.02; H 4.13; N 17.41. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: C 37.74; H 4.43; N 17.60.

4.7. Металлпротатраны.

4.7.1. Синтез металлпротатранов (180-208).

(Общая методика).

К метанольному раствору протатрана $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot [OOCCH_2YAr]$, где $Y = O, S, SO_2$, прикапывали метанольный раствор хлорида или ацетата металла MX_2 ($M = Mg, Ca, Mn, Co, Ni, Zn$ и др.). Соотношение реагентов 1:1 или 2:1. Перемешивали 1-12 часов при $25^\circ C$. Растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток многократно промывали эфиром, высушивали в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . Получали бесцветные или окрашенные порошки. Выход до 98 %.

Металлпротатран 192. Смесь (0.66 г, 0.002 моль) протатрана $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+ \cdot [OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2]$ и (0.34 г, 0.002 моль) $ZnCl_2 \cdot 1.5H_2O$ (соотношение реагентов 1:1) растворяли в метаноле. Перемешивали при $25^\circ C$ в течение 12 час. Растворитель отгоняли, остаток промывали эфиром. Получали бесцветный порошок (выход 98%) с т.пл. $115^\circ C$, хорошо растворимый в воде, спиртах и др. органических растворителях. Спектр ЯМР¹H (D_2O): 7.05-6.62 (м, 4 H, C_6H_4O), 4.32 (с, 2 H, CH_2COO) 3.76 (т, 6 H, 3 OCH_2), 3.28 (т, 6 H, 3 NCH_2), 2.07 (с, 3 H, $C_6H_4-CH_3$). ЯМР¹³C (D_2O): 176.99 (C=O), 155.81 (C_6H_4O), 130.78-111.55 (C_6H_4), 66.89 (CH_2COO), 55.09 (OCH_2), 54.83 (NCH_2), 15.28 ($C_6H_4-CH_3$). ИК: 1560 (C=O), 3300 (OH).

Металлпротатран 193. Получали аналогично из $Zn(CH_3COO)_2$ (соотношение реагентов 1:1). Выход 89%. Бесцветный порошок с т. пл. $103^\circ C$. ЯМР¹H (ацетон D_6): 7.06-6.76 (м, 4 H, C_6H_4O), 4.46 (с, 2 H, CH_2COO), 3.67 (т, 6 H, 3 OCH_2), 2,78 (т, 6 H, 3 NCH_2), 2.20 (с, 3 H, $C_6H_4-CH_3$), 1.88 (с, 6 H, 2 CH_3COO). ЯМР¹³C (ацетон D_6): 177.00 (C=O), 156.56 (C_6H_4O), 129.85-110.81 (C_6H_4), 78.00 (CH_2COO), 57.12

(OCH₂), 54.87 (NCH₂), 28.27 (CH₃COO), 15.22(C₆H₄-CH₃). ИК: 1565 (C=O), 1620 (C=O), 3290 (OH).

Металлпротатран 182. Получали аналогично из MnCl₂ · 4H₂O (соотношение реагентов 1:2). Выход 67%. Бесцветный порошок с т.пл. 240° С. ЯМР ¹H (D₂O): 6.83- 6.52 (м, 8 Н, 2 C₆H₄O), 3.53 (т, 12 Н, 6 OCH₂), 3.05 (т, 12 Н, 6 NCH₂) 1.85 (с, 6 Н, 2 C₆H₄-CH₃). ИК: 1584 (C=O), 3300(OH). Найдено, %: С 48.17; Н 6.32; N 3.34; Cl 8.88; Mn 7.77. C₃₀H₅₀O₁₂N₂MnCl₂. Вычислено, %: С 47.60; Н 6.60; N 3.70; Cl 9.38; Mn 7.27.

Металлпротатран 183. Получали аналогично из NiCl₂ · 6H₂O (соотношение реагентов 1:1). Выход 71%. Желтый порошок с т.пл. 242° С (разл.). ЯМР¹H (D₂O): 9.33-9.03 (м, 4 Н, C₆H₄O), 6.06 (уш. с, 6 Н, 3 OCH₂), 5.58 (уш. с, 6 Н, 3 NCH₂), 4.40 (с, 3 Н, C₆H₄-CH₃). ЯМР ¹³C (D₂O): 178.91 (C=O), 157.00 (C₆H₄O), 124.12-114.80 (C₆H₄), 72.50 (CH₂COO), 57.09 (OCH₂), 56.84 (NCH₂), 17.50 (C₆H₄-CH₃). ИК: 1590 (C=O), 3300 (OH). Найдено, %: С 39.98; Н 6.00; N 3.00; Cl 15.86; Ni 13.51. C₁₅H₂₅O₆NCl₂Ni. Вычислено, %: С 40.40; Н 5.62; N 3.15; Cl 15.94; Ni 13.20.

Металлпротатран 185. Получали аналогично из NiCl₂ · 6H₂O и протатрана [N(CH₂CH₂OH)₃N]⁺ · [OOCCH₂OC₆H₄-CH₃-2] (соотношение реагентов 1:2). Выход 79%. Светло-зеленый порошок с т.пл. 180° С (разл.). ЯМР ¹H (D₂O): 7.06-6.68 (м, 8 Н, 2 C₆H₄O), 3.79 (уш. с, 12 Н, 6 OCH₂), 3.31 (уш. с, 12 Н, 6 NCH₂), 2.12 (с, 6 Н, 2 C₆H₄-CH₃). ЯМР ¹³C (D₂O): 178.17 (C=O), 156.17 (C₆H₄O), 131.00-111.74 (C₆H₄), 69.90 (CH₂COO), 55.31 (OCH₂), 55.02 (NCH₂), 15.58 (C₆H₄-CH₃). ИК: 1605 (C=O), 3160, 3310 (OH). Найдено, %: С 47.36; Н 6.81; N 3.83; Cl 9.21; Ni 7.69. C₃₀H₅₀O₁₂N₂Cl₂Ni. Вычислено, %: С 47.30; Н 6.51; N 3.68; Cl 9.33; Ni 7.62.

Металлпротатран 198. Получали аналогично из ZnCl₂ · 1.5H₂O и протатрана [N(CH₂CH₂OH)₃N]⁺ · [OOCCH₂S-Ind] (соотношение реагентов 1:1).

Маслообразный продукт многократно промывали эфиром, растворяли в горячей смеси ТГФ – метанол (1:5) и охлаждали. Выпавший осадок промывали эфиром, дважды перекристаллизовывали из изо-пропилового спирта и высушивали в вакууме. Розовый порошок, растворимый в теплой воде и спирте. ЯМР ¹H (CD₃

OD): 7.66-7.07 м (C_8H_6N), 3.77 т (OCH_2), 3.41 с (SCH_2), 3.08 т (NCH_2). ЯМР ^{13}C : 180.00 ($C=O$), 138.00-104.91 (C_8H_6N), 79.90 (SCH_2COO), 57.24 (OCH_2), 56.18 (NCH_2).
Найдено, %: С 37.97; Н 4.15; N 4.80; S 7.11; Cl 14.42; Zn 12.39. $C_{16}H_{24}O_5N_2SCl_2Zn$.
Вычислено, %: С 38.96; Н 4.87; N 5.68; S 6.49; Cl 14.39; Zn 13.26.

Металлпротатраны **180-182, 184, 186-191, 194-197, 199-208** получали аналогично.

Модельные соединения **209-213** использовали готовые или синтезировали по методикам, описанным выше.

При длительном (1 месяц) хранении водного раствора металлпротатрана **207** образуются кристаллы квазигидрометаллатрана **214**. Состав и строение **214** подтверждено методами ИК, ЯМР-спектроскопии, элементного и рентгено-структурного анализа.

4.8. Новые 2-гидроксиэтиламмониевые ионные жидкости на основе холина (соед. 215-224) и ацетилхолина (соед. 225-234).

(Соед. 215-224).

Триметил-(2-гидроксиэтил)аммоний иодид (А). Получали из N,N-диметилэтанолamina и метилиодида. Бесцветный порошок. Т. разл. $>250^\circ C$. ЯМР 1H : 4.03 (т, 2H, OCH_2); 3.58 (т, 2H, NCH_2); 3.29 (с, 9H, NCH_3). ЯМР ^{13}C : 68.96 (OCH_2); 57.05 (NCH_2); 55.00 (NCH_3).

Триметил-(2-гидроксиэтил)аммоний гидроксид (холин) (Б). Получали гидролизом (А) раствором NaOH. Гигроскопичный порошок. ЯМР 1H : 3.99 (т, 2H, OCH_2); 3.56 (т, 2H, NCH_2); 3.27 (с, 9H, NCH_3). ЯМР ^{13}C : 67.98 (OCH_2); 56.55 (NCH_2); 55.09 (NCH_3).

Триметил-(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метилфеноксиацетат (215).

Метанольные растворы А и 2-метилфеноксиуксусной кислоты (1:1) нагревали 8 часа до $50^\circ C$, медленно упаривая растворитель на 2/3. Охлаждали до $5^\circ C$, прикапывали в 50 мл абс. эфира. Осадок отфильтровывали и высушивали в

вакууме при 0.1 мм рт. ст. Выход 1.56 г (58 %). Бесцветный порошок, т.пл. 107° С. ЯМР ¹Н: 7.12-6.77 (м, 4Н, С₆Н₄); 4.41 (с, 2Н, С₆Н₄ОСН₂); 4.00 (т, 2Н, ОСН₂); 3.54 (т, 2Н, NCH₂); 3.26 (с, 9Н, NCH₃).

ЯМР ¹³С: 171.52 (С=О); 130.39-110.94 (С₆Н₄); 68.00 (С₆Н₄ОСН₂); 67.38 (ОСН₂); 55.66 (NCH₂); 53.56 (NCH₃); 14.93 (СН₃).

ИК: 1599 (С=О); 3333 (ОН).

Найдено, %: С, 62.73; Н, 8.31; N, 5.19; С₁₄Н₂₃NO₄.

Вычислено, %: С, 62.43; Н, 8.60; N, 5.20.

Триметил (2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфеноксиацетат (216). Смесь А и натриевой соли 4-хлорфеноксиуксусной кислоты в MeOH нагревали при 65° С 1 час. Охлаждали до 0 ° С 72 час, отфильтровывали осадок NaI. Растворитель отгоняли, остаток промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получали порошок с т. пл. (разл.) 200° С. Выход 94 %. ЯМР ¹Н: 7.20-6.88 (м, 4Н, С₆Н₄); 4.35 (с, 2Н, С₆Н₄ОСН₂); 3.97 (т, 2Н, ОСН₂); 3.51 (т, 2Н, NCH₂); 3.22 (с, 9Н, NCH₃).

ЯМР ¹³С: 176.09 (С=О); 138.81-117.20 (С₆Н₄); 69.00 (С₆Н₄ОСН₂); 68.65 (ОСН₂); 57.05 (NCH₂); 54.87 (NCH₃).

ИК: 1606 (С=О); 3340 (ОН).

Найдено, %: С, 54.17; Н, 6.65; N, 4.80; С₁₃Н₂₀ClNO₄.

Вычислено, %: С, 53.88; Н, 6.95; N, 4.83.

Триметил-(2-гидроксиэтил)аммоний 2-гидроксифеноксиацетат (217).

Получали аналогично из А и калиевой соли 2-гидроксифеноксиуксусной кислоты. Бесцветный порошок с т. пл. (разл.) 160-170° С. Выход 91 %. ЯМР ¹Н: 7.18-6.95 (м, 4Н, С₆Н₄); 4.34 (с, 2Н, С₆Н₄ОСН₂); 4.09 (т, 2Н, ОСН₂); 3.49 (т, 2Н, NCH₂); 3.19 (с, 9Н, NCH₃). ЯМР ¹³С: 177.19 (С=О); 131.81-117.00 (С₆Н₄); 69.01 (С₆Н₄ОСН₂); 68.65 (ОСН₂); 56.89 (NCH₂); 54.83 (NCH₃). ИК: 1600 (С=О); уш. 3335 (ОН).

Найдено, %: С, 57.84; Н, 7.53; N, 5.20; С₁₃Н₂₁NO₅.

Вычислено, %: С, 57.55; Н, 7.80; N, 5.16.

Триметил-(2-гидроксиэтил)аммоний феноксиацетат (218). Нагревали (65° С, 8 час) смесь А и триметилсилилового эфира феноксиуксусной кислоты (1:1) в метаноле. Отгоняли растворитель и Me₃SiI. Остаток промывали эфиром, высушивали. Светло-жёлтый порошок с т. пл. 130° С. Выход 85 %.

ЯМР ¹H: 7.11-6.77 (м, 5H, C₆H₄); 4.65 (с, 2H, C₆H₄OCH₂); 4.00 (т, 2H, OCH₂); 3.54 (т, 2H, NCH₂); 3.24 (с, 9H, NCH₃). ЯМР ¹³C: 180.00 (C=O); 130.49-111.02 (C₆H₄); 67.68 (C₆H₄OCH₂); 64.91 (OCH₂); 55.76 (NCH₂); 53.67 (NCH₃).

ИК: 1596 (C=O); 3350 (OH).

Найдено, %: С, 61.44; Н, 8.00; N, 5.40; C₁₃H₂₁NO₄.

Вычислено, %: С, 61.15; Н, 8.29; N, 5.48.

Триметил (2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетат (219).

Получали из 1.21 г (0.01 моль) Б и 2.02 г (0.01 моль)

4-хлорфенилсульфанилуксусной кислоты в 20 мл метанола (20° С, 15 мин).

Отгоняли растворитель и H₂O. Высушивали в вакууме над P₂O₅. Бесцветный порошок с т.пл. 142° С. Выход 3.05 г (94.5 %).

ЯМР ¹H (D₂O): 7.72-7.38 (м, 4H, C₆H₄); 3.27 (т, 2H, OCH₂); 2.72 (с, 2H, SCH₂); 2.68 (т, 2H, NCH₂); 2.37 (с, 9H, NCH₃). ЯМР ¹³C: 178.79 (C=O); 136.82-127.00 (C₆H₄); 67.65 (OCH₂); 56.05 (NCH₂); 54.07 (NCH₃); 40.21 (SCH₂).

ИК: 1613 (C=O); 3341 (OH).

Найдено, %: С, 51.34; Н, 6.30; N, 4.40. C₁₃H₂₀ClNO₃S.

Вычислено, %: С, 51.05; Н, 6.59; N, 4.58.

Триметил-(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфонилацетат (220).

Получали аналогично из Б и 4-хлорфенилсульфонилуксусной кислоты. Выход 95

%. Бесцветный порошок с т.пл. 165° С. ЯМР ¹H (D₂O): 7.96-7.65 (м, 4H, C₆H₄); 4.57 (с, 2H, SO₂CH₂); 3.73 (т, 2H, OCH₂); 3.20 (т, 2H, NCH₂); 2.57 (с, 9H, NCH₃).

ЯМР ¹³C: 177.79 (C=O); 135.23-125.07 (C₆H₄); 69.21 (SO₂CH₂); 66.45 (OCH₂); 56.55 (NCH₂); 54.87 (NCH₃). ИК: 1114, 1324 (SO₂), 1610 (C=O); 3332 (OH).

Найдено, %: С, 46.49; Н, 5.68; N, 4.23; C₁₃H₂₀ClNO₅S.

Вычислено, %: С, 46.21; Н, 5.96; N, 4.14.

Триметил-(2-гидроксиэтил)аммоний индол-3-илсульфанилацетат (221).

Получали аналогично из Б и индол-3-илсульфанилуксусной кислоты. Выход 95 %.

Розовый порошок с т.пл. 155° С.

ЯМР ^1H (D_2O): 7.11-6.58 (м, 5H, Ind); 3.27 (т, 2H, OCH_2); 2.77 (с, 2H, SCH_2); 2.66 (т, 2H, NCH_2); 2.37 (с, 9H, NCH_3). ЯМР ^{13}C : 177.53 (C=O); 135.77-102.67 (Ind); 66.89 (OCH_2); 55.10 (NCH_2); 53.34 (NCH_3); 41.20 (SCH_2).

ИК: 1576 (C=O); 3332 (OH).

Найдено, %: C, 58.29; H, 6.88; N, 8.80; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

Вычислено, %: C, 58.03; H, 7.14; N, 9.02.

Триметил-(2-гидроксиэтил)аммоний иодид-бис-(2-метилфеноксиацетат)цинка (222).

Смешивали (10 час, 20° С) спиртовые растворы А и бис-(2-метилфеноксиацетата) цинка (1:1). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром и высушивали в вакууме. Выход 94 %. Бесцветный порошок с т.пл. 50° С, растворимый в воде и не растворимый в спирте.

ЯМР ^1H (D_2O): 7.07-6.66 (м, 4H, C_6H_4); 4.33 (с, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$); 3.86 (т, 2H, OCH_2); 3.31 (т, 2H, NCH_2); 3.19 (с, 9H, NCH_3); 2.09 (с, 6H, CH_3).

ЯМР ^{13}C : 176.64 (C=O); 155.55-111.35 (C_6H_4); 66.93 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$); 66.64 (OCH_2); 55.12 (NCH_2); 53.42 (NCH_3); 15.04 (CH_3). ИК: 1595 (C=O); 3332 (OH).

Найдено, %: C, 43.89; H, 5.14; N, 2.35; I, 20.54; Zn, 8.04. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{INO}_7\text{Zn}$.

Вычислено, %: C, 44.07; H, 5.14; N, 2.23; I, 20.24; Zn, 8.34.

Соединения (223) и (224) получали аналогично. **(223)** - гигроскопичный порошок с т. пл. 25-28° С. Выход 92 %.

ЯМР ^1H (D_2O): 3.92 (т, 2H, OCH_2); 3.39 (т, 2H, NCH_2); 3.07 (с, 9H, NCH_3); 1.81 (с, 6H, CH_3). ЯМР ^{13}C : 181.55 (C=O); 67.39 (OCH_2); 55.60 (NCH_2); 53.92 (NCH_3); 22.66 (CH_3).

ИК: 1548 (C=O); 3333 (OH).

Найдено, %: C, 24.15; H, 4.70; N, 3.35; Zn, 16.51. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{INO}_5\text{Zn}$.

Вычислено, %: C, 23.86; H, 5.00; N, 3.47; Zn, 16.24.

(224) - выход 93 %. Гигроскопичный порошок с т. пл. 24-27° С.

ЯМР ^1H : 3.94 (т, 4Н, OCH_2); 3.41 (т, 4Н, NCH_2); 3.09 (с, 18Н, NCH_3); 1.82 (с, 6Н, CH_3). ЯМР ^{13}C : 181.53 ($\text{C}=\text{O}$); 67.40 (OCH_2); 55.62 (NCH_2); 53.96 (NCH_3); 22.82 (CH_3). ИК: 1553 ($\text{C}=\text{O}$); 3329 (OH).

Найдено, %: С, 26.33; Н, 5.00; N, 4.55; Zn, 10.40. $\text{C}_{14}\text{H}_{34}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Zn}$.

Вычислено, %: С, 26.04; Н, 5.30; N, 4.33; Zn, 10.12.

*N,N-диметил-(2-гидроксиэтил)амин - (А)

Синтез хлорангидридов арилхалькогенилуксусных кислот (Б-Е)

Хлорангидрид 2-метилфенилоксиуксусной кислоты (Б). К раствору 1.66 г (0.01 моль) 2-метилфеноксиуксусной кислоты в 15 мл бензола при перемешивании прибавляли 1.31 г (0.011 моль) SOCl_2 . Смесь нагревали (80°C) до прекращения выделения SO_2 (3 часа). Бензол отгоняли. Остаток высушивали в вакууме. Выход 2.51 г (79 %). Бесцветный порошок с т. пл. $132\text{-}135^\circ\text{C}$, растворимый в эфире, бензоле, CCl_4 .

ЯМР ^1H (δ , м. д.): 7.09-6.71 (м, 4Н, C_6H_4); 4.63 (с, 2Н, OCH_2); 2.20 (с, 3Н, Me).

ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 170.90 ($\text{C}=\text{O}$); 154.38-111.86 (C_6H_4); 64.55 (OCH_2); 14.52 (Me).

ИК: 1760 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено (%): С, 58.64; Н, 4.70; Cl, 19.49. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_2$.

Вычислено (%): С, 58.55; Н, 4.91; Cl, 19.20.

Другие хлорангидриды получали аналогично из соответствующих кислот.

Хлорангидрид 4-хлорфенилсульфанилуксусной кислоты (В). Выход (71%).

Бесцветная жидкость с т. кип. $113\text{-}115^\circ\text{C}/1\text{ мм}$.

ЯМР ^1H (δ , м. д.): 7.19-6.67 (м, 4Н, C_6H_4); 3.70 (с, 2Н, SCH_2).

ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 175.12 ($\text{C}=\text{O}$); 156.07-111.75 (C_6H_4); 49.50 (SCH_2).

ИК: 1780 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено (%): S, 14.25; Cl, 32.20. $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{OS}$.

Вычислено (%): S, 14.50; Cl, 32.06.

Хлорангидрид 4-хлорфенилсульфониуксусной кислоты (Г). Выход (90%).

Порошок с т. пл. 75-76° С. ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.21- 6.66 (м, 4H, C₆H₄); 4.44 (с, 2H, SO₂CH₂). ЯМР¹³C (δ, м. д.): 177.00 (C=O); 160.07-111.11 (C₆H₄); 64.00 (SO₂CH₂).

ИК: 1135 (ν_s SO₂); 1362 (ν_{as} SO₂); 1777 (C=O).

Найдено (%): S, 12.70; Cl, 28.25. C₈H₆Cl₂O₃S.

Вычислено (%): S, 12.66; Cl, 28.01.

Хлорангидрид 3-индолилсульфаниуксусной кислоты (Д). Выход (76%).

Розовый порошок с т. пл. 69-70° С. ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.77-7.10 (м, 5H, Ind); 3.45 (с, 2H, SCH₂). ЯМР¹³C (δ, м. д.): 176.11 (C=O); 137.18-104.35 (Ind); 44.79 (SCH₂).

ИК: 1778 (C=O).

Хлорангидрид N-бензил-3-индолилсульфаниуксусной кислоты (Е).

Выход (85%). Розовый порошок с т. пл. 70-72° С. ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.75-6.91 (м, 10H, C₆H₅, Ind); 5.22 (с, 2H, C₆H₅-CH₂); 3.41 (с, 2H, SCH₂). ЯМР¹³C (δ, м. д.): 177.01 (C=O); 138.08-105.55 (C₆H₅, Ind); 46.90 (SCH₂). ИК: 1780 (C=O).

Хлорид N-(2-метилфенилоксиацетоксиэтил)-N,N-диметиламмония (225).

К раствору 1.84 г (0.01 моль) **Б** в 20 мл сухого эфира при 20° С прикапывали 0.89 г (0.01 моль) N,N-диметил-(2-гидроксиэтил)амин (А) (товарный продукт, очищали перегонкой в вакууме) в 10 мл эфира. Реакционную смесь перемешивали при 20-35° С (3 час). Осадок отфильтровывали, многократно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Выход 1.99 г (72 %). Бесцветный порошок с т. пл. 100-104° С.

ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.19-6.74 (м, 4H, C₆H₄); 4.45 (с, 2H, OCH₂COO); 3.82 (т, 2H, OCH₂); 3.21 (т, 2H, NCH₂); 2.85 (с, 6H, N⁺Me₂); 2.19 (с, 6H, Me).

ЯМР¹³C (δ, м. д.): 177.90 (C=O); 150.30-111.10 (C₆H₄); 66.37 (OCH₂COO); 58.16 (OCH₂); 54.58 (NCH₂); 42.15 (N⁺Me₂); 14.52 (CH₃-C₆H₄).

ИК: 1757 (C=O); 2475-2690 (N⁺H).

Найдено (%): C, 57.30; H, 7.08; Cl, 13.19. C₁₃H₂₀ClNO₃.

Вычислено (%): C, 57.03; H, 7.36; Cl, 12.95.

Хлориды (**226-229**) получали аналогично из (**A**) и соответствующих хлорангидридов (**B-E**).

Хлорид N-(4-хлорфенилсульфанилацетоксиэтил)-N,N-диметиламмония (226).

Выход (64%). Порошок с т. пл. 98° С. ИК: 1760 (C=O); 2500-2710 (N⁺H).

Найдено (%): Cl, 22.56; N, 4.38; S, 10.19. C₁₂H₁₇Cl₂NO₂S.

Вычислено (%): Cl, 22.85; N, 4.51; S, 10.33.

Хлорид N-(4-хлорфенилсульфонилацетоксиэтил)-N,N-диметиламмония (227).

Выход (50%). Бесцветный порошок с т. пл. 80-82° С.

ИК: 1180 (ν_s SO₂); 1330 (ν_{as} SO₂); 1740 (C=O); 2450-2680 (N⁺H).

Найдено (%): Cl, 22.56; N, 4.38; S, 10.19. C₁₂H₁₇Cl₂NO₂S.

Вычислено (%): Cl, 22.85; N, 4.51; S, 10.33.

Хлорид N-(3-индолилсульфанилацетоксиэтил)-N,N-диметиламмония (228).

Выход (50%). Розовый гигроскопичный порошок без определенной т. пл.

ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.70-7.12 (м, 5H, Ind); 3.70 (т, 2H, OCH₂); 3.39 (с, 2H, SCH₂); 3.49 (т, 2H, NCH₂); 2.88 (с, 6H, N⁺Me₂).

ЯМР¹³C (δ, м. д.): 178.19 (C=O); 137.07-105.05 (Ind); 57.46 (OCH₂); 55.55 (NCH₂); 43.09 (SCH₂); 41.19 (N⁺Me₂).

ИК: 1749 (C=O); 2505-2800 (N⁺H).

Хлорид N-(бензил-3-индолилсульфанилацетоксиэтил)-N,N-диметиламмония (229).

Выход (51%). Красноватый порошок с т. пл. 75-79° С.

ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.76-6.08 (м, 10H, C₆H₅, Ind); 5.20 (с, 2H, C₆H₅-CH₂); 3.77 (т, 2H, OCH₂); 3.45 (с, 2H, SCH₂); 3.27 (т, 2H, NCH₂); 2.88 (с, 6H, N⁺Me₂).

ЯМР¹³C (δ, м. д.): 177.79 (C=O); 138.00-104.95 (C₆H₅, Ind); 58.16 (OCH₂); 54.58 (NCH₂); 44.00 (SCH₂); 42.15 (N⁺Me₂).

ИК: 1756 (C=O); 2510-2785 (N⁺H).

(Соед. 230-234).

Иодид N-(2-метилфенилоксиацетоксиэтил)-N,N,N-триметиламмония (230).

Суспензию **225** в воде подщелачивали 10% раствором NaOH до pH = 9 (NaCl остается в растворе). Образовавшийся осадок отфильтровывали, многократно промывали водой, растворяли в ацетоне и высушивали Na₂SO₄. К раствору добавляли 1.55 г (0.011 моль) CH₃I и перемешивали 18 часов (20° С). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали в вакууме.

Выход (78%). Порошок с т. пл. 180-181° С.

ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.12-6.77 (м, 4H, C₆H₄); 4.43 (с, 2H, OCH₂COO); 3.90 (т, 2H, OCH₂); 3.39 (т, 2H, NCH₂); 2.89 (с, 9H, N⁺Me₃); 2.20 (с, 3H, CH₃).

ЯМР¹³C (δ, м. д.): 175.91 (C=O); 149.30-111.11 (C₆H₄); 65.31 (OCH₂COO); 58.20 (OCH₂); 55.58 (NCH₂); 53.15 (N⁺Me₃); 14.39 (CH₃-C₆H₄). ИК: 1760 (C=O).

Найдено (%): С, 44.63; Н, 5.58; N, 3.59. C₁₄H₂₂INO₃.

Вычислено (%): С, 44.34; Н, 5.84; N, 3.69.

Иодиды (**231-234**) получали аналогично из соответствующих (**226-229**) и CH₃I.

Иодид N-(4-хлорфенилсульфонилацетоксиэтил)-N,N,N-триметиламмония (231).

Выход (77%). Порошок с т. пл. 160-163 ° С. ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.42-6.70 (м, 4H, C₆H₄); 3.18 (с, 2H, SCH₂); 3.78 (т, 2H, OCH₂); 3.29 (т, 2H, NCH₂); 2.87 (с, 9H, N⁺Me₃). ИК: 1760 (C=O).

Иодид N-(4-хлорфенилсульфонилацетоксиэтил)-N,N,N-триметиламмония (232).

Выход (75%). Порошок с т. пл. 172-174 ° С. ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.42-6.70 (м, 4H, C₆H₄); 4.55 (с, 2H, SO₂CH₂); 3.80 (т, 2H, OCH₂); 3.32 (т, 2H, NCH₂); 2.87 (с, 9H, N⁺Me₃). ИК: 1185 (ν_s SO₂); 1333 (ν_{as} SO₂); 1755 (C=O).

Иодид N-(3-индолилсульфанилацетоксиэтил)-N,N,N-триметил-аммония (233).

Выход (70%). Розовый порошок с т. пл. 190-193 °С. ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.80-7.15 (м, 5H, Ind); 3.73 (т, 2H, OCH₂); 3.40 (с, 2H, SCH₂); 3.25 (т, 2H, NCH₂); 2.88 (с, 9H, N⁺Me₃). ИК: 1749 (C=O).

Иодид N-(бензил-3-индолилсульфанилацетоксиэтил)-N,N,N-триметил-аммония (234). Выход (71%). Красный порошок с т. пл. 178-179° С. ЯМР¹H (δ, м. д.): 7.70-7.01 (м, 10H, C₆H₅, Ind); 3.80 (т, 2H, OCH₂); 3.44 (с, 2H, SCH₂); 3.35 (т, 2H, NCH₂); 2.88 (с, 9H, N⁺Me₃).

4.9. Соли и ионные жидкости на основе 1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола (соед. 235-243).

В производстве левомицетина используется оптически активный левовращающий изомер D-(-)-трео-1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиол "D-треоамин" 4-O₂N-C₆H₄-CH(OH)-CH(NH₂)-CH₂OH.

Его правовращающий L-(+) изомер "L-треоамин" является крупнотоннажным отходом.

4-(4-нитрофенил)- L-трео-1-аза-3,7-ди-оксабицикло[3,3,0]октан (235).

Смесь L-(+)-трео-1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола и параформа (соотношение реагентов 1:2) в среде бензола в течение 10 часов нагревали до кипения с насадкой Дина-Старка до полного удаления образующейся воды, охлаждали до 5° С. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме. Выход 92%.

2,8-диметил-4-(4-нитрофенил)-L-трео-1-аза-3,7-ди-оксабицикло-[3,3,0]октаны (236).

Получали аналогично из L-(+)-трео-1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола и ацетальдегида. Выход 93 %.

Соединения **235**, **236** - бесцветные порошки, без запаха, устойчивые при хранении, растворимые в органических растворителях, не растворимые в воде.

Их состав и строение подтверждены методами элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии.

Йодид 1-метил-4-(4-нитрофенил)-L-(+)-трео-1-азония-3,7-диоксабицикло-[3,3,0]октана (237).

В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 50 г (0.024 моль) 4-(4-нитрофенил)-L-трео-1-аза-3,7-диоксабицикло-[3,3,0]-октана (**235**), 30 г (0.035 моль) свежеперегнанного иодистого метила и 30 мл абсолютного эфира. Смесь нагревают в течение 1-2 час. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и сушат до постоянного веса. Получают 72 г (90%) (**237**) с т. пл. 195⁰ С. Кристаллы светложелтого цвета. Растворимы в воде, спирте, ДМСО, нерастворимо в эфире, бензоле. ИК спектр: 1670 (C₆H₄), 1532 (C-N), 1050-1080 (C-O). Найдено, %: С, 37.81; Н, 3.99; I, 34.05; N, 7.71. C₁₂H₁₅IN₂O₄. Вычислено, %: С, 38.09; Н, 3.96; I, 33.59; N, 7.41.

Йодид 1-метил-2,8-диметил-4-(4-нитрофенил)-D-(-)-трео-1-азония-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октана (238).

Получали аналогично из 2,8-диметил-4-(4-нитрофенил)-D-(-)-трео-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октана (**236**) и иодистого метила. Выход 95%. Порошок желтого цвета. Т. пл. 178⁰ С.

Найдено, %: С, 37.95; Н, 3.95; I, 33.70; N, 7.50. C₁₂H₁₅IN₂O₄.

Вычислено, %: С, 38.09; Н, 3.96; I, 33.59; N, 7.41.

Аналогично получали соединения **239**, **240**.

Гидроксид 1-метил-4-(4-нитрофенил)- L-(+)-трео-1-азониа-3,7-диоксабицикло-[3,3,0]октана (241).

Метанольный раствор 0.4 г (0.1 моль) NaOH прикапывали к метанольному раствору 3.78 г (0.1 моль) йодида (**237**). Реакционную смесь перемешивали 4 час при 20⁰ С и 4 час при 60⁰ С, охлаждали до 0⁰ С (72 часа). Выпавшие крупные призматические кристаллы NaI отфильтровывали. Растворитель отгоняли. Остаток промывали эфиром и высушивали в вакууме. Выход 2.22 г (73%).

Светло-желтый порошок с т. пл. 160-165⁰ С. Умеренно растворяется в воде и спирте. ЯМР¹H (D₂O): 8.25-7.66 (м, 4H, C₆H₄); 5.52 (с, 4H, OCH₂N); 5.27 (с, 1H, CH); 4.93 (с, 1H, CH); 4.67 (с, 2H, OCH₂); 3.41 (с, 3H, N⁺CH₃).

ИК: 3339 (ОН), 1678 (C₆H₄), 1525 (C-N), 1060-1090 (C-O).

Найдено, %: С, 54.00; Н, 5.75; N, 10.50. C₁₂H₁₆N₂O₅.

Вычислено, %: С, 53.72; Н, 6.01; N, 10.44.

4-Бромфенилсульфанилацетат 1-метил-4-(4-нитрофенил)- L-(+)-трео-1-азониа-3,7-диоксабицикло-[3,3,0]октана (242).

3.78 г (0.01 моль) йодида **237** и 2.85 г (0.01 моль) калиевой соли

4-бромфенилсульфанилуксусной кислоты в 75 мл метанола нагревали до кипения 8 час. Смесь охлаждали до 0⁰ С 72 часа. Образовавшиеся кристаллы KI отфильтровывали. Растворитель отгоняли. Остаток промывали эфиром и высушивали в вакууме. Выход 1.22 г (63%) Светло-желтый порошок с т. пл.

118⁰ С. Растворяется в воде и спирте.

ЯМР¹H (D₂O): 8.02-7.30 (м, 8H, 2C₆H₄); 5.50 (уш. с, 4H, OCH₂N); 5.25 (уш. с, 1H, CH); 4.90 (уш. с, 1H, CH); 4.65 (с, 2H, OCH₂); 3.69 (с, 2H, SCH₂); 3.40 (с, 3H, N⁺CH₃). ИК: 1680 (C₆H₄), 1581 (C=O), 1515 (C-N), 1050-1085 (C-O).

Найдено, %: С, 51.83; Н, 4.75; N, 6.30. C₂₀H₂₁N₂O₆Br.

Вычислено, %: С, 51.62; Н, 4.55; N, 6.02.

2-Метилфеноксиацетат 1-метил-4-(4'-нитрофенил)- L-(+)-трео-1-азония-3,7-диоксабицикло-[3,3,0]октана (243).

2.68 г (0.01 моль) гидроксида **241** и 1.66 г (0.01 моль) 2-метилфеноксиуксусной кислоты в 50 мл метанола перемешивали 8 час при 65° С. Отгоняли растворитель и H₂O. Остаток тщательно промывали сухим эфиром и высушивали в вакууме над P₂O₅. Выход 3.09 г (74.5 %). Желтоватый порошок с т. пл. 104-106° С. Растворяется в воде, спирте.

ЯМР¹H (D₂O): 8.12-6.73 (м, 8H, 2C₆H₄); 5.57 (уш. с, 4H, OCH₂N); 5.27 (уш. с, 1H, CH); 4.90 (уш. с, 1H, CH); 4.61 (с, 2H, OCH₂); 4.43 (с, 2H, OCH₂COO); 3.41 (с, 3H, N⁺CH₃); 2.18 (с, 3H, CH₃).

ИК: 1685 (C₆H₄), 1595 (C=O), 1522 (C-N), 1058-1088 (C-O).

Найдено, %: С, 60.81; Н, 5.76; N, 6.51. C₂₁H₂₄N₂O₇.

Вычислено, %: С, 60.56; Н, 5.80; N, 6.72.

4.10. Протонные и металлизированные ионные жидкости на основе эфира диаза-18-краун-6 (ДАК) (соед. 244-255).

Соединение (244). К раствору о-СН₃-С₆Н₄ОСН₂СООН (3.32г, 0.02моль) в 10 мл MeOH прикапывали метанольный раствор (10мл) ДАК (2.62г, 0.01моль). Перемешивали при 25°С 12 час. Растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток многократно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получали бесцветный порошок (5.63г, выход 98%) с т.пл. 118°С, очень хорошо растворимый в воде, спирте.

ЯМР ¹H (D₂O): 7.11-6.68 (м, 4 H, C₆H₄O), 4.37 (с, 4 H, CH₂COO), 3.63-3.56 (м, 16 H, OCH₂, OCH₂CH₂O), 3.15 (т, 8 H, NCH₂), 2.13 (с, 3 H, C₆H₄-CH₃).

ЯМР ¹³C (D₂O): 176.80 (C=O), 156.04 (C₆H₄O), 140.87-111.56 (C₆H₄), 69.42 (OCH₂), 66.99 (CH₂COO), 65.29 (OCH₂CH₂O), 47.31 (NCH₂), 15.53 (C₆H₄-CH₃).

Соединения (245-249) получали аналогично. **(245)** выход 89%, т. пл. 113°C. **(247)** выход 93%, т. пл. 122 °С. **(248)** выход 88%, т. пл. 60 °С. **(249)** выход 89%, т. пл. 144 °С.

Соединение (250) получали аналогично из суспензии в 20 мл ацетона 0.02моль 1-бензилиндол-3-илсульфониуксусной кислоты [синтезирована методом окисления 1-бензилиндол-3-илсульфанилуксусной кислоты перекисью водорода в уксусной кислоте, т.пл. 164-166° С; ЯМР ^1H (CD_3OD , ГМДС): 8.00-7.23 (м, 10 Н, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}$), 5.46 (с, 2 Н, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.22 (с, 2 Н, CH_2SO_2).

ЯМР ^{13}C (CD_3OD , ГМДС): 164.98 (C=O), 135.04-119.85 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}$), 110.95 (CH_2SO_2), 61.08 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)] и 0.01 моль ДАК в 25 мл ацетона при 22 °С в течение 3 часов. Выход 89%. Т. пл. 165° С, растворим в воде, спирте. ЯМР ^1H (D_2O): 7.75-7.15 (м, 10 Н, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}$), 5.34 (с, 2 Н, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.09 (с, 2 Н, CH_2SO_2), 3.60-3.55 (м, 16 Н, OCH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.11 (т, 8 Н, NCH_2). ЯМР ^{13}C (D_2O): 176.38 (C=O), 137.56-119.01 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}$), 110.09 (CH_2SO_2), 69.21 (OCH_2), 66.99 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 62.29 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 46.46 (NCH_2).

Металлокомплекс (253). К суспензии $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COOK}$ (2.72г, 0.01моль) в 10 мл MeOH прикапывали метанольный раствор (10мл) ДАК (2.62г, 0.01моль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении 8 час до её гомогенности. Растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток перекристаллизовывали из горячего бензола. Получали бесцветные кристаллы (5.07г, выход 95%) с т.пл. 88-95°C, растворимые в воде, спирте.

ЯМР ^1H (D_2O): 7.49-7.28 (м, 4 Н, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$), 4.03 (с, 3 Н, CH_2COO), 3.27-3.22 (м, 16 Н, OCH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.49 (т, 8 Н, NCH_2).

ЯМР ^{13}C (D_2O): 170.80(C=O), 146.05($\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 130.56-130.50 (C_6H_4), 70.43(OCH_2), 69.38 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 48.27 (NCH_2).

Найдено, %: С 44.62; Н 5.69; К 7.01. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{N}_2\text{ClSK}$.

Вычислено, %: С 44.86; Н 5.98; К 7.28.

Металлокомплексы (251, 252, 254, 255). Получали аналогично.

(251). Выход 80 %. Т. разл. = 230-240 °С.

(252). Выход 82 %. Т. пл. = 170-180 °С.

(254). Выход 79 %. Т.пл. = 120-130 °С.

(255) Выход 74 %. Т. пл. = 95-100 °С.

4.11. Бензимидазолиевые соли и ионные жидкости (соед. 256-262).

Общий синтез протонированных соединений **256-258**: метанольный (абс.) раствор 0.01 моль бензимидазола (не раств. в воде) и 0.01 моль соответствующей кислоты (не раств. в воде) нагревали (65°C) и перемешивали 1-3 ч.

Растворитель отгоняли. Остаток многократно промывали сухим эфиром и высушивали в вакууме (0.01 мм) над P₂O₅ 24 часа. Получали хорошо растворимые в воде вязкие жидкости или порошки.

Водорастворимые алкилированные соединения **261, 262** синтезировали реакцией ионного обмена в аналогичных условиях за 7-8 часов.

256: выход 92%, бесцветный порошок, т.пл. 55 °С. ИК (KBr, v/cm⁻¹): 1115 (ν_s SO₂), 1323 (ν_{as} SO₂), 1576 (C=N), 1605 (C=O), 2580-2745 (N⁺H).

ЯМР¹H (CD₃OD) δ: 3.68 (s, 2 H, CH₂C=N), 3.78 (s, 2 H, CH₂OH), 4.96 (s, 2 H, CH₂SO₂), 7.93- 7.37 (m, 8 H, BzIm, C₆H₄). ЯМР¹³C (CD₃OD) δ: 21.66 (CH₂C=N), 47.63 (CH₂SO₂), 66.26 (CH₂OH), 147.50-114.19 (BzIm, C₆H₄Cl), 158.14 (C=N), 166.05 (C=O). Найдено (%): С, 52.59; Н, 2.45; Cl, 9.00; N, 7.17 %.

Вычислено для C₁₇H₁₇ClN₂O₅S (%): С, 52.24; Н, 2.83; Cl, 9.07; N, 7.16.

257: выход 92%. Бесцветный порошок, т.пл. 65 °С. ИК (KBr, v/cm⁻¹): 1579 (C=N), 1599 (C=O), 2496-2739 m (N⁺H). ЯМР¹H (D₂O) δ: 2.07 (s, 3 H, Me), 4.32 (s, 2 H, OCH₂), 7.40-7.03 (m, 8 H, BzIm, C₆H₄). ЯМР¹³C (D₂O) δ: 15.28 (Me), 28.20 (CF₃C=N), 66.89 (CH₂O), 155.81-111.55 (BzIm, C₆H₄), 160.41 (C=N), 170.20 (C=O).

Найдено (%): С, 65.29; Н, 4.50; N, 9.01.

Вычислено для $C_{17}H_{15}FN_2O_3$ (%): C, 64.96; H, 4.81; N, 8.91.

258: Вязкая жидкость. Выход 91%. ИК (KBr, ν/cm^{-1}): 1566 (C=N), 1625 (C=O), 2400-2714 м (N^+H). ЯМР 1H (D_2O) δ : 2.66. (s, 3 H, SMe), 3.36 (s, 2 H, SCH $_2$), 7.68-7.12 (m, 9 H, BzIm, Ind). ЯМР ^{13}C (D_2O) δ : 14.53 (SMe), 40.19 (SCH $_2$), 140.11-104.42 (BzIm, Ind), 153.45 (C=N), 174.58 (C=O). ЯМР ^{15}N (D_2O) δ : - 245,10 (C=N), - 150.20 (C=N, для исх.

Найдено (%): C, 58.49; H, 4.40; N, 11.31; S, 16.96.

Вычислено для $C_{18}H_{17}N_3O_2S_2$ (%): C, 58.19; H, 4.61; N, 11.31; S, 17.26.

259: синтезирован из 1,2-диметилбензимидазола и хлорэтанола. Вязкая жидкость. Выход 89 %. ИК (KBr, ν/cm^{-1}): 1590 (C=N), 3390 (OH).

ЯМР 1H (D_2O) δ : 2.40 (s, 3H, NMe), 2.46 (s, 3 H, Me), 3.28 (s, 2 H, N^+CH_2), 3.72 (s, 2 H, OCH $_2$), 7.48-7.10 (m, 4 H, BzIm). ЯМР ^{13}C (D_2O) δ : 11.89 (Me), 28.71 (NMe), 45.39 (N^+CH_2), 62.26 (OCH $_2$), 141.30-109.18 (BzIm), 152.19 (C=N).

ЯМР ^{15}N (D_2O) δ : - 190.20 (C=N), - 153.10 (C=N, для исх.).

Найдено (%): C, 58.49; H, 6.97; Cl, 15. 26; N, 12.31 %.

Вычислено для $C_{11}H_{15}ClN_2O$ (%): C, 58.27; H, 6.66; Cl, 15.63; N, 12.35.

260: синтезировано из 1,2-диметилбензимидазола и CH_3I . Бесцветный порошок с т.пл. 135 $^{\circ}C$. Выход 97%. ИК (KBr, ν/cm^{-1}): 1576 (C=N).

ЯМР 1H (D_2O) δ : 2.20 (s, 3 H, N^+Me), 2.38 (s, 3 H, $CH_3C=N$), 3.27 (s, 3 H, NMe), 7.27- 6.86 (m, 4 H, BzIm). ЯМР ^{13}C (D_2O) δ : 12.13 (Me), 29.88 (N^+Me), 31.09 (NMe), 133.93-110.64 (BzIm), 151.39 (C=N). ЯМР ^{15}N (D_2O) δ : - 192.30 (C=N).

Найдено (%): C, 41.90; H, 4.84; I, 44.26; N, 9.70.

Вычислено для $C_{10}H_{13}IN_2$ (%): C, 41.68; H, 4.54; I, 44.04; N, 9.72.

261: синтезирован реакцией ионного обмена, охлаждали 0 $^{\circ}C$, 72 часа, отфильтровывали NaCl, растворитель отгоняли, остаток высушивали в вакууме над P_2O_5 . Бесцветный порошок с т.пл. 90 $^{\circ}C$.

Выход 78%. ИК (KBr, ν/cm^{-1}): 1110 (ν_s SO_2), 1343 (ν_{as} SO_2), 1580 (C=N), 1615 (C=O), 3440 (OH). ЯМР 1H (D_2O) δ : 2.43 (s, 3 H, NMe), 2.51 (s, 3 H, Me), 3.71 (s, 2

H, N⁺CH₂), 3.86 (s, 2 H, OCH₂), 4.44 (s, 2 H, SO₂CH₂), 7.56-6.88 (m, 8 H, BzIm, C₆H₄).

ЯМР¹³C (D₂O) δ: 12.53 (Me), 29.49 (NMe), 48.20 (N⁺CH₂), 64.45 (OCH₂), 67.42 (SO₂CH₂), 129.48-110.07 (BzIm, C₆H₄), 156.81 (C=N), 176.41 (C=O).

Найдено (%): C, 58.36; H, 5.68; Cl, 9.31; N, 7.15.

Вычислено для C₁₉H₂₁ClN₂O₅ (%): C, 58.09; H, 5.38; Cl, 9.02; N, 7.13.

262: бесцветный порошок с т.пл. 118 °С. Выход 71%. ИК (KBr, v/cm⁻¹): 1580 (C=N), 1610 (C=O). ЯМР¹H (D₂O) δ: 1.96 (s, 3 H, Me), 2.31 (s, 3 H, N⁺Me), 2.53 (s, 3 H, CH₃C=N), 3.59 (s, 3 H, NMe), 4.13 (s, 2 H, OCH₂), 7.21-6.53 (m, 7 H, BzIm, C₆H₄). ЯМР¹³C (D₂O) δ: 9.86 (Me-C₆H₃), 11.69 (MeC=N), 30.00 (N⁺Me), 31.34 (NMe), 66.83 (OCH₂), 133.66-111.96 (BzIm, C₆H₃), 156.25 (C=N), 175.83 (C=O).

Найдено (%): C, 63.59; H, 5.58; Cl, 9.57; N, 7.70.

Вычислено для C₁₉H₂₁ClN₂O₃ (%): C, 63.24; H, 5.86; Cl, 9.82; N, 7.76.

4.12. Металлокомплексы 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола (Метронидазола) (соед. 263-271).

1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол (Метронидазол, МНА).

Бесцветный порошок с т. пл. 160-163 °С. Плохо растворяется в спирте, не растворяется в H₂O.

ИК-спектр, v/cm⁻¹: 1368 ν_s(NO₂); 1535 ν_{as}(NO₂); 3220 (OH).

Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д.): 7.90 (с, 1H, H⁴); 4.49 (т, 2H, OCH₂); 3.86 (т, 2H, NCH₂); 2.54 (с, 3H, CH₃).

Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д.): 151.84 (C⁵), 138.83 (C₃), 131.31 (C²); 60.40 (OCH₂); 47.76 (NCH₂); 13.04 (CH₃).

Спектр ЯМР ¹⁵N (δ, м. д.): -131.5 (δ¹⁵N³); -217.0 (δ¹⁵N¹); δ¹⁵N для NO₂ не регистрируется.

1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазолий трифторацетат (263).

Раствор 1.71 г (0.01 моль) М и 1.14 г (0.01 моль) трифторуксусной кислоты в 20 мл метанола перемешивали при 20° С в течение 15 мин. Растворитель отгоняли. Остаток промывали эфиром и высушивали в вакууме (0.3 мм рт. ст., 24 ч). Выход 2.84 г (99 %). Бесцветный порошок с т. пл. 54-55° С.

Хорошо растворяется в воде, спирте.

ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1368 (NO_2), 1535 (NO_2), 1610 ($\text{C}=\text{O}$); 2600-3000 (N^+H); 3220 (OH).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 8.50 (с, 1H, H^4); 4.65 (т, 2H, OCH_2); 3.90 (т, 2H, NCH_2); 2.70 (с, 3H, CH_3).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 160.87 ($\text{C}=\text{O}$); 152.02, 139.97, 128.32 (гетероцикл); 117.43 (CF_3); 61.25 (OCH_2); 50.45 (NCH_2); 13.44 (CH_3). Спектр ЯМР $^{15}\text{N}^3$ (δ , м. д.): -177.6. Найдено (%): С, 33.99; Н, 3.82; N, 14.30. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$.

Вычислено (%): С, 33.69; Н, 3.53; N, 14.73.

Комплекс (264).

К раствору 0.171 г (0.001 моль) МНА в 5 мл метанола прибавляли 0.266 г (0.001 моль) $\text{Cd}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 5 мл метанола и перемешивали при 25° С в течение 10 мин. Растворитель отгоняли. Остаток промывали эфиром и высушивали в вакууме (0.3 мм рт. ст., 24 ч, 100° С). Выход 0.432 г (99 %). Бесцветный порошок с т. пл. 124-126° С. Хорошо растворяется в воде, спирте.

ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1368 (NO_2), 1535 (NO_2), 1618 ($\text{C}=\text{O}$), 3220 (OH).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 7.90 (с, 1H, H^4); 4.49 (т, 2H, OCH_2); 3.84 (т, 2H, NCH_2); 2.58 (с, 3H, CH_3), 1.99 (с, 6H, CH_3COO).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 181.75 ($\text{C}=\text{O}$); 153.62, 139.87, 132.27 (гетероцикл); 61.52 (OCH_2); 50.15 (NCH_2); 21.93 (CH_3COO), 14.31 (CH_3).

Спектр ЯМР $^{15}\text{N}^3$ (δ , м. д.): -144.6.

Найдено (%): С, 30.19; Н, 3.82; N, 10.30; Cd, 28.27. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7\text{Cd}$.

Вычислено (%): С, 29.90; Н, 3.76; N, 10.46; Cd, 27.98.

Комплекс (265). Получали аналогично из МНА и высушенного $Zn(OOCCH_3)_2$ (соотношение 2:1) при $30^\circ C$ в течение 15 мин. Выход 98%, бесцветный порошок с т. пл. $77-78^\circ C$.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1370 $\nu(NO_2)$, 1535 $\nu(NO_2)$, 1600 (C=O), 3245 (OH).

Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 8.01 (с, 2H, H^4); 4.52 (т, 4H, NCH_2); 3.86 (т, 4H, OCH_2); 2.59 (с, 6H, Me), 2.00 (с, 6H, CH_3COO).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 181.24 (C=O); 153.46 (C^5), 139.86 (C^2), 131.74 (C^4), 61.42 (OCH_2); 49.99 (NCH_2); 22.38 (CH_3COO), 14.10 (Me).

Спектр ЯМР ^{15}N (δ , м. д.): -149.0 (N^3); -216.3 ($\delta^{15}N^1$).

Найдено (%): C, 36.84; H, 4.89; N, 16.18; Zn 12.72. $C_{16}H_{24}N_6O_{10}Zn$.

Вычислено (%): C, 36.55; H, 4.60; N, 15.98; Zn 12.43.

Комплекс (266). Получали аналогично из МНА и осушенного $Ni(OOCCH_3)_2$ (соотношение 1:1) при $40^\circ C$ в течение 20 мин. Выход 98%. Светло-зеленый порошок с т. пл. $130-132^\circ C$.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1368 (NO_2), 1535 (NO_2), 1620 (C=O), 3220 (OH).

Найдено (%): C, 34.79; H, 4.05; N, 12.30; Ni 17.12. $C_{10}H_{15}N_3O_7Ni$.

Вычислено (%): C, 34.51; H, 4.34; N, 12.07; Ni, 16.86.

Комплекс (267). Аналогично получали из МНА и $Zn(OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2)_2$ (соотношение 1:1) при $50^\circ C$ в течение 20 мин. Выход 99%. Бесцветный порошок с т. пл. $145-146^\circ C$.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1368 (NO_2), 1535 (NO_2), 1601 (C=O), 3220 (OH).

Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 7.97 (с, 1H, H^4); 7.09-6.70 (м, 8H, C_6H_4), 4.56 (с, 4H, $OOCCH_2$), 4.45 (т, 2H, OCH_2); 3.84 (т, 2H, NCH_2); 2.51 (с, 3H, CH_3), 2.25 (с, 6H, $CH_3C_6H_4$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 177.85 (C=O); 153.43, 147.17, 139.76 (гетероцикл); 131.61-112.66 (C_6H_4), 67.88 ($OOCCH_2$), 61.36 (OCH_2); 50.00 (NCH_2); 16.48 ($CH_3C_6H_4$), 14.01 (CH_3).

Спектр ЯМР $^{15}N^3$ (δ , м. д.): -152.7.

Найдено (%): С, 51.15; Н, 4.56; N, 7.30; Zn 11.81. $C_{24}H_{27}N_3O_9Zn$.

Вычислено (%): С, 50.85; Н, 4.80; N, 7.41; Zn, 11.53.

Комплекс (268). Получали аналогично из МНА и $Zn(OOCCH_2SC_6H_4-Cl-4)_2$ (соотношение 1:1) при $50^\circ C$ в течение 20 мин. Выход 98%. Бесцветный порошок с т. пл. $152^\circ C$.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1367 (NO_2), 1534 (NO_2), 1599 ($C=O$), 3219 (ОН).

Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 8.00 (s, 1H, H^4); 7.25-7.20 (m, 8H, C_6H_4); 4.58 (s, 4H, $OOCCH_2$); 4.44 (t, 2H, NCH_2); 3.82 (t, 2H, OCH_2); 2.53 (s, 3H, CH_3).

Найдено (%): С, 41.15; Н, 3.56; N, 6.31; Zn 10.49. $C_{22}H_{21}N_3O_7Cl_2S_2Zn$.

Вычислено (%): С, 41.29; Н, 3.30; N, 6.56; Zn, 10.21.

Комплекс (269). Аналогично получали из МНА и $Ca(OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2)_2$ (соотношение 2:1) при $50^\circ C$. Выход 99%. Бесцветный порошок с т. пл. $157-158^\circ C$. Не растворяется в спирте.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1368 (NO_2), 1535 (NO_2), 1611 ($C=O$), 3220 (ОН).

Спектр ЯМР 1H (δ , м. д., D_2O , $80^\circ C$): 8.50 (с, 2H, H^4); 7.67-7.32 (м, 8H, C_6H_4), 5.02 (с, 4H, $OOCCH_2$), 4.93 (т, 4H, OCH_2); 4.34 (т, 4H, NCH_2); 2.95 (с, 6H, CH_3), 2.71 (с, 6H, $CH_3C_6H_4$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O , $25^\circ C$): 188.40 ($C=O$); 153.00, 147.17, 139.76 (гетероцикл); 130.85-111.52 (C_6H_4), 68.00 ($OOCCH_2$), 60.10 (OCH_2); 48.09 (NCH_2); 15.46 ($CH_3C_6H_4$), 13.30 (CH_3).

Найдено (%): С, 50.84; Н, 5.37; N, 11.71; Ca 5.89. $C_{30}H_{36}N_6O_{12}Ca$.

Вычислено (%): С, 50.55; Н, 5.09; N, 11.79; Ca, 5.62.

Комплекс (270). Получали аналогично из МНА и $Mn(OOCCH_2OC_6H_4-OH-2)_2$ (соотношение 2:1) при $50^\circ C$. Выход 98%. Розовый порошок с т. пл. $95-97^\circ C$. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1367 (NO_2), 1536 (NO_2), 1600 ($C=O$), 3220 (ОН).

Найдено (%): С, 46.26; Н, 4.68; N, 11.21; Mn 7.80. $C_{28}H_{32}N_6O_{14}Mn$.

Вычислено (%): С, 45.97; Н, 4.40; N, 11.48; Mn, 7.51.

Комплекс (271). Получали аналогично из МНА и $Zn(OOCCH_2OC_6H_4-CH_3-2)_2$ (соотношение 4:1) при 40° С. Выход 99%. Бесцветный порошок с т. пл. 119-120° С.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1368 (NO_2), 1535 (NO_2), 1624 ($C=O$), 3220 (OH).

Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 7.95 (с, 4H, H^4); 7.08-6.76 (м, 8H, C_6H_4), 4.55 (с, 4H, $OOCCH_2$), 4.47 (т, 8H, OCH_2); 3.85 (т, 8H, NCH_2); 2.52 (с, 6H, CH_3), 2.23 (с, 6H, $CH_3C_6H_4$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 177.00 ($C=O$); 153.03, 147.07, 139.06 (гетероцикл); 131.01-111.06 (C_6H_4), 67.08 ($OOCCH_2$), 61.06 (OCH_2); 50.06 (NCH_2); 16.08 ($CH_3C_6H_4$), 14.07 (CH_3).

Спектр ЯМР $^{15}N^3$ (δ , м. д.): -139.5.

Найдено (%): С, 47.00 Н, 4.78; N, 15.25; Zn 6.34. $C_{42}H_{54}N_{12}O_{18}Zn$.

Вычислено (%): С, 46.70; Н, 5.03; N, 15.55; Zn, 6.05.

4.13. Ионные жидкости на основе 1,1-диметилгидразина (соед. 272-275).

2-Метилфеноксиацетат 1,1-диметилгидразиний (272).

К спиртовому раствору 1.662 г (0.01 моль) $2-CH_3C_6H_4OCH_2COOH$ при перемешивании и нагревании прикапывали 0.601 г (0.01 моль) ДМГ (45° С, 15 мин). Отгоняли растворитель. Остаток в виде масла многократно промывали эфиром и высушивали в высоком вакууме. Выход 2.20 г (97 %).

ЯМР 1H : 7.11-6.77 м (4 H, C_6H_4); 4.54 (с, 2 H, $C_6H_4OCH_2$); 3.32 (с, 2 H, NH_2); 2.87 (с, 6 H, NMe_2).

ЯМР ^{13}C : 174.05 ($C=O$); 130.337-111.10 (C_6H_4); 66.32 ($C_6H_4OCH_2$); 46.06 (NMe_2); 15.17 ($C_6H_4CH_3$).

ЯМР ^{15}N : - 257.5 (NMe_2); - 286.0 (NH_2); ДМГ - 281.4 (NMe_2); - 322.7 (NH_2).

ИК: 1591 ($C=O$); 2521-2796 (N^+H); 3158, 3308 (NH_2).

4-Хлорфенилсульфанилацетат 1,1-диметилгидразиний (273). Получали аналогично из 4-ClC₆H₄SCH₂COOH и ДМГ. Выход 91 %. ЯМР ¹H: 7.72-7.38 м (4 H, C₆H₄); 3.40 (с, 2 H, SCH₂); 3.22 (т, 2 H, NH₂); 2.79(с, 6 H, NMe₂).

ЯМР ¹³C: 175.18 (C=O); 136.76-110.00 (C₆H₄); 57.65 (SCH₂); 40.44 (NMe₂).

ИК: 1574 (C=O); 2518-2741 (N⁺H); 3268, 3389 (NH₂).

4-Хлорфенилсульфонилацетат 1,1-диметилгидразиний (274). Аналогично получали из 4-ClC₆H₄SO₂CH₂COOH и ДМГ. Выход 92 %. ЯМР ¹H: 7.87-7.57 м (4 H, C₆H₄); 4.47 (с, 2 H, SO₂CH₂); 3.20 (т, 2 H, NH₂); 2.81 (с, 6 H, NCH₃).

ЯМР ¹³C: 177.08 (C=O); 137.96-111.11 (C₆H₄); 67.65 (SO₂CH₂); 44.44 (NMe₂).

ИК: 1581(C=O); 2588-2770 (N⁺H); 3169, 3330 (NH₂).

Индол-3-илсульфанилацетат 1,1-диметилгидразиний (275). Получали аналогично из индол-3-илсульфанилуксусной кислоты и ДМГ. Выход 93 %.

ЯМР ¹H: 7.71-7.11 м (5 H, Ind); 3.39 (с, 2 H, SCH₂); 3.22 (т, 2 H, NH₂); 2.78 (с, 6 H, NMe₂). ЯМР ¹³C: 175.18 (C=O); 136.76-103.86 (Ind); 57.18 (SCH₂); 40.44 (NMe₂). ИК: 1574 (C=O); 2600-2790 (N⁺H); 3200, 3333 (NH₂).

Атраны (276-278) синтезировали по методике [12,13].

Основные выводы.

1. Развито перспективное научное направление в элементоорганической химии : создание на базе биоэссенциальных 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 Si триалкилсилил-, -гермил- и -станнилалкил-, сульфамидные и циклические группировки, 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 триэтаноломином 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 – "металлопротатраны", 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 (Метронидазола), 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 внутримолекулярно связан атом водорода или металла, и аниона кислоты. Предполагается, что ионное строение 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" *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 лейкопоз 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 противораковый препарат 5-фторурацил.
- Впервые установлен *защитный эффект* хлоркрезацина от негативного влияния электромагнитного излучения СВЧ-диапазона.
- Установлена высокая фармакологическая активность протатрана Сульфацетамина (*антитромботическая, антиоксидантная, мембранстабилизирующая, гипохолестеринемическая* и *защитная* при гипоксии и физической нагрузке).

- Протатран Индацетамин обладает уникальной способностью избирательно тормозить/активировать (регулировать) функции Т- и В-клеток иммунитета.

Индацетамин перспективен для создания отечественного лекарственного средства нового поколения - *селективного иммуномодулятора* для лечения иммунных поражений, онкологических, воспалительных заболеваний, осложнений при трансплантации органов, а также защиты от кардиогенного шока и стрессов.

- Протатран ВМ-7-02, избирательно подавляя активность В-клеток иммунитета, является *селективным иммунодепрессантом с противоопухолевыми, антиаллергическими свойствами*, не обладает побочным действием и перспективен для создания принципиально нового лекарственного средства.

На модели гломерулонефрита установлен клинический эффект, не уступающий действию известного иммунодепрессанта азатиоприна.

Перспективные средства для микробиологии и биотехнологии:

- На основе протатранов и их аналогов разработаны *стимуляторы роста стафилококка и менингококка* (для ускоренной диагностики инфекционных и социально значимых заболеваний), *стимуляторы повышения выхода бактериальной массы* микроорганизмов (источник протеина-А, компонентов биопрепаратов, вакцин, сывороток), а также *увеличения выхода спирта* (биотопливо) при дрожжевой ферментации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finestone, A. B. Curing glycidyl polyethers and products produced thereby / A. B. Finestone // Pat. US 2953545; С. А., 1961. V. 55. 4045; РЖХим., 1962. - 15П228.
2. Frye, C.L. Triptych-siloxazolidines: pentacoordinate bridgehead silanes resulting from transannular interaction of nitrogen and silicon / C.L. Frye, G.E. Vogel, J.A. Hall // J. Am. Chem. Soc. - 1961. - V. 83. - N 4. - P. 996-997.
3. Балткайс, Я. Я. Краткая фармакологическая характеристика силатранов / Я. Я.Балткайс, М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. - 1964. - № 2. - С. 102-106.
4. Воронков, М. Г. Кремний и жизнь / М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, Э. Я. Лукевиц. - Рига: Зинатне. - 1971. - 327 с.
5. Frye, C.L. Pentacoordinate silicon compounds / C.L. Frye, G.A. Vincent, W.A. J. Finzel // Am. Chem. Soc. - 1971. - V. 93. - P. 6805-6811.
6. Domba, E. Process of Rendering a Solid Material / E. Domba, O. Fields // Pat. US 3666538. - 1972. РЖХ. - 1973. - 7С421.
7. Voronkov, M.G. Silicium und Leben. Biochemie, Toxikologie und Pharmakologie der Verbindungen des Siliziums / M.G. Voronkov, G.I. Zelchan, E. Lukevits // Berlin: Akademie-Verlag. - 1975. - 301 p.
8. Воронков, М.Г. Кремний и жизнь (Биохимия, фармакология и токсикология соединений кремния) / М.Г. Воронков, Г.И. Зелчан, Э.Я. Лукевиц // Изд. 2-е, переработ. и доп. Рига: Зинатне. - 1978. -395 с.
9. Воронков, М. Г. Силатраны / М. Г. Воронков, В. М. Дьяков // Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние. - 1978. - 208 с.
10. Соломенникова, И.И. Силоксазолидины с пятиковалентными атомами кремния / И.И. Соломенникова, Г.И. Зелчан, Э.Я. Лукевиц // ХГС. - 1977. - № 10. - С. 1299-1310.

11. Voronkov, M.G. Silatranes / M.G. Voronkov // Topic in Current Chemistry. - 1979. - 84. - P. 1-135.
12. Voronkov, M.G. Silatranes / M.G. Voronkov, V.M. Dyakov, S.V. Kirpichenko // J. Organometall. Chem. - 1982. - 233. - N 1. - P. 1-147.
13. Voronkov, M.G. Metallatranes / M.G. Voronkov, V.P. Baryshok // J. Organometall. Chem. - 1982. - 239. - N 1. - P. 199-249.
14. Воронков, М.Г. Кремний в живой природе / М.Г. Воронков, И.Г. Кузнецов // Новосибирск: Наука. 1984. - 155 С.
15. Voronkov, M.G. Silicon in Living Nature / M.G. Voronkov, I.G. Kuznetsov // Wakayama: Japanese-Soviet Interrelation Company. - 1988. - 143 p.
16. Pestunovich, V. Silatranes and their tricyclic analogs / V. Pestunovich, S. Kirpichenko, M. Voronkov// The chemistry of organic silicon compounds. - 1998. - V. 2. - Chap. 24. - P. 1447-1537.
17. Леменовский, Д.А. Атраны - молекулярные бутены / Д.А. Леменовский, Г.С. Зайцева, С.С. Карлов // Природа. - 2008. - № 3. - С. 28-33.
18. Лазарева Н. Ф. N-(Силилметил)амины и их производные: синтез, строение, реакционная способность: автореф. дисс. ... доктора химических наук: 02.00.08 / Лазарева Наталья Федоровна. - 2009. - 38 с.
19. Болгова, Ю. И. Комплексы N-(1-силатранилметил)производных циклических имидов с CoCl_2 / Ю. И. Болгова, А. С. Солдатенко, В. В. Беляева, О. М. Трофимова, М. Г. Воронков // ХГС. - 2011. - № 11. - С. 1753-1755.
20. Воронков, М. Г. Необычная кристаллическая и молекулярная структура комплекса 1-(1-силатранилметил)-3,5-диметилпиразола с дихлоридом цинка / М. Г. Воронков, Э. А. Зельбст, В. С. Фундаменский, В. А. Брусков, А. А. Кашаев, А. С. Солдатенко, Ю. И. Болгова, О. М. Трофимова // ЖСХ. - 2011. - 52 (4). - С. 847-849.
21. Воронков, М. Г. Основность силатранов / М. Г. Воронков, В. В. Беляева, К. А. Абзаева // ХГС. - 2011. - № 11. - С. 1606-1616.

22. Четверикова, В.А. Атрыны. Дипольные моменты Si-замещенных силатранов / В.А. Четверикова, В.А. Коган, Г.И. Зелчан, М.Г. Воронков, О.А. Осипов // ХГС. - 1969. - № 3. - С. 446-449.
23. Пестунович, В.А. ЯМР ^{29}Si Si-замещенных силатрана и триэтоксисилана / В.А. Пестунович, С.Н. Тандура, М.Г. Воронков, Г. Энгельгардт, Э. Липпмаа, Т. Пехк, В.Ф. Сидоркин, Г.И. Зелчан, В.П. Барышок // Докл. АН СССР. - 1978. - Т. 240. - № 4. - С. 914-917.
24. Сидоркин, В.Ф. Физическая химия силатранов / В.Ф. Сидоркин, В.А. Пестунович, М.Г. Воронков // Успехи химии. - 1980. - Т. 49. № 5. - С. 789-813.
25. Тандура, С.Н. Спектры ПМР Si-замещенных силатрана / С.Н. Тандура, В.А. Пестунович, В.П. Барышок, Ю.А. Лукина, М.С. Сорокин, М.Г. Воронков // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1981. - № 2. - С. 295-299.
26. Сидоркин, В.Ф. Соотношение порядков связей M^*N ($\text{M}=\text{Si}, \text{Ge}$) в силатранах и герматранах / В.Ф. Сидоркин, В.А. Пестунович, Г.К. Балахчи, М.Г. Воронков // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1985. - Т. 6. - № 3. - С. 622-625.
27. Сидоркин, В. Ф. Влияние среды на структуру соединений пентакоординированного кремния с гипервалентной связью X-Si-N / В. Ф. Сидоркин, Г.К. Балахчи, М.Г. Воронков, В.А. Пестунович // ДАН СССР. -1987. - Т. 296. Вып. 1. - С.113-117.
28. Trofimov, A. B. Silicon-nitrogen bonding in silatranes: assignment of photoelectron spectra / A. B. Trofimov, V.G. Zakrzewski, O. Dolgunicheva, J.V. Ortiz, V.F.Sidorkin, E. F. Belogolova, M.E. Belogolov, V. A. Pestunovich // J. Am. Chem. Soc. - 2005. - V. 127. - N. 3. - P. 986-995. 10.1021/ja045667q
29. Воронков, М.Г. Ингибирующее действие некоторых соединений кремния на рост клеток злокачественных опухолей / М.Г. Воронков, Г.А. Григалинович, Г.И. Зелчан // Докл. АН СССР. - 1971. - Т. 200. - № 4. - С. 967.

30. Сергеев, В.П. Средство для стимулирования роста волос / В.П. Сергеев, С.В. Ирлянова, В.М. Дьяков, М.Г. Воронков // А.С. СССР 1822769. - 1976. - Б.И. - 1993. - № 23.
31. Фаттахова, А.Н. Изучение метаболизма 1-(хлорметил)силатрана у дрожжей *Rhodotorula mucilaginosa* / Фаттахова А.Н., Офицеров Е.Н., Наумова Р.П. // Казань. - КГУ. - 1986. - С. 25. (Деп. ВИНТИ 21.02.86. - 2010-В.86).
32. Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению в Российской Федерации. - 1988. - Прил. к ж-лу "Защита и карантин растений". - 1998. № 5.
33. Воронков, М.Г. Противоопухолевая активность силатранов / М.Г. Воронков, В.П. Барышок // Рос. хим. журн. - 2004. - Т. 38. - № 1. - С. 5-10.
34. Попов, И.В. Влияние 1-хлорметилсилатрана на репаративную регенерацию кости в эксперименте / И.В. Попов, А.Э. Болабовко, М.Г. Воронков // Вестн. Воен.-Мед. Акад. - 2005. - № 1(13). - С. 370.
35. Воронков, М.Г. Влияние силатранов на физиологические функции животных и птиц / М.Г. Воронков, В.П. Барышок // Рос. хим. журн. - 2005. - Т. 49. - № 3. - С. 86-89.
36. Воронков, М. Г. Силатраны в медицине и сельском хозяйстве / Воронков М. Г., Барышок В. П. - Новосибирск: Издательство СО РАН. - 2005. - 258 с.
37. Левахин, В.И. Влияние антистрессовых препаратов на пищеварение и обмен веществ в организме жвачных. Повышение качества мяса за счёт использования антистрессовых препаратов / В.И. Левахин, В.И. Шминдт, Ф.И. Калимуллин, В.В. Попов, Р.Г. Исхаков // Вестник ОГУ. - 2006. - № 12. - С. 88-90.
38. Левахин В.И., Шминдт В.И., Калимуллин Ф.И., Попов В.В., Исхаков Р.Г. Повышение качества мяса за счет использования антистрессовых препаратов // Вестник ОГУ. - 2006. - № 12. - С. 133-134.

39. Швиндт, В. И. Научно-практическое обоснование использования нетрадиционных кормов, кормовых добавок и биологически активных веществ при производстве говядины: дисс...докт. с/х наук: 06.02.02 / Швиндт Валерий Иванович. - 2008. - Волгоград. - 298 с.
40. Воронков, М. Г. Атраны - новое поколение биологически активных веществ / М. Г. Воронков, В. П. Барышок // Вестник РАН. - 2010. - Т. 80. - № 11. - С. 985-992.
41. Авцын, А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш. - М.: Медицина. - 1991. - 46 с.
42. Орлов, Д. С. Микроэлементы в почвах и живых организмах / Д. С. Орлов // Соревский образовательный журнал. - 1998. - № 1. - С. 61-68.
43. Бабенко, Г. А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение / Г. А. Бабенко // Микроэлементозы в медицине. - 2001. - № 2(1). - С. 2- 5.
44. Пшендин, П. И. Рациональное питание спортсменов / П. И. Пшендин. - Спб.: Олимп. - 2003 - 114 с.
45. Ребров, В. Т. Витамины и микроэлементы / В. Т. Ребров. - М.: - 2003. - С. 9-19.
46. Оберлис, Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный А. - СПб. - 2008. - 544 с.
47. Нагорная, Н.В. Макро- и микроэлементы: значение для организма человека в норме и патологии / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, В.В. Алферов, А.В. Мещерякова, И.В. Харлап // Міжнародний вісник медицини. - 2008. - Т. 1. - № 3-4. - С. 209-215.
48. Бут, Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа / Г. Бут // Новости медицины и фармации. - 2008. - № 4 (235). - С. 13-18.
49. Ибрагимова, М. Я. Взаимосвязь дисбаланса макро- и микро-элементов и здоровье населения / М. Я. Ибрагимова, Л. Я. Сабирова, Е. С. Березкина, М. Г. Скальная, Р. И. Жданов, А. В. Скальный // Казанский мед. журнал. - 2011. - Т. 92. - № 4. - С. 6-10.

50. Herbert, V. Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay / V. Herbert // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1988. - V. 48. - N 3. - P. 853-858.
51. Barry, N.P.E. Exploration of the medical periodic table: towards new targets / N.P.E. Barry, P.J. Sadler // *Chem. Commun.* - 2013. - V. 49 - P. 5106-5131. DOI: 10.1039/c3cc41143e
52. Эйдем, У.К. Врач, который излечивает рак / У.К. Эйдем, Пер. с англ. М. Луппо. - М.: КРОН-ПРЕСС, 1998. - 394 с.
53. Kunaszewska M. Complexogenic Properties of Ethanolamines / M. Kunaszewska // *Scientific Bull. of Lodz Technic University.* - 1976. - V. 31. - № 267. - 65 p.
54. Березина, Л.П. Синтез внутрикислотных соединений двухвалентного марганца с некоторыми аминокислотами / Л.П. Березина, А.И. Позигун, В.Л. Мисюренко // *ЖНХ.* - 1970. - Т.15. - № 9. - С. 2402-2404.
55. Фридман, Я. Д. О термодинамических условиях образования соединений солей металлов с аминокислотами / Я. Д. Фридман // *Ж. неорг. химии.* - 1987. - Т. 32. - № 9. - С. 2189- 2192.
56. Final Report of the Safety Assesment for triethanolamine, diethanolamine, monoethanolamine // *J. American College of Toxicology.* -1983 - V. 2. - N 7. - P. 183- 235.
57. Герасенкова, А.Н. Многоядерные комплексы кобальта с моноэтаноламином / А.Н. Герасенкова, В.В. Удовенко // *Журн. неорган. химии.* - 1972. - Т. 17. - № 2. - С. 444-446.
58. Евреев, В.Н. Гетероядерные соединения меди (II) и кобальта (II) с диэтаноломином / В.Н. Евреев, В.Н. Шафранский, В.А. Голуб // *Журн. неорган. химии.* - 1977. - 22. - № 2. - С. 392-398.
59. Степаненко, О.Н. Полиядерные кадмий-кобальтовые (III) соединения с триэтаноломином / О.Н. Степаненко, Н.И. Потаскалова, В.А. Потаскалов // *Изв. ВУЗ. Химия и хим. технология.* - 1992. - 35. - № 2. - С. 118-120.
60. Fischer E.J. Triäthanolaminen und andere Aminen / E.J. Fischer. - 1954. - 3e druk Allg. Industrie.Verlag. Berlin. - 519 p.

61. Naiini, A. A. Triethanolamine Complexes of H^+ , Li^+ , Na^+ , Sr^{2+} , and Ba^{2+} Perchlorates / A. A. Naiini, J. Pinkas, W. Plass, V. G. Young, Jr. and John G. Verkade // *Inorg. Chem.* - 1994. - 33. - P. 2137-2141. DOI: 10.1021/ic00088a014.
62. Verkade, J. G. Main group atranes: chemical and structural features / J. G. Verkade // *Coord. Chem. Rev.* - 1994. - V. 137. - P. 233-295.
DOI:10.1016/0010-8545(94)03007-D.
63. Naiini, A. A. New complexes of triethanolamine (Tea): Novel structural features of $[Y(TEA)_2](ClO_4)_3 \cdot 3C_5H_5N$ and $[Cd(TEA)_2](NO_3)_2$ / A. A. Naiini, V. Young, J. G. Verkade // *Polyhedron.* - 1995. - V.18. - N 3. - P. 393-400.
64. Icbudak, H. Bis[tris(2-hydroxyethyl)amine]nickel(II) Chloride / H. Icbudak, V.T. Yilmaz, R.A. Howie, O. Andac, H. Olmez // *Acta Crystal. Sec. C.* - 1995. - V. 51. - P. 1759-1761. DOI:10.1107/S0108270195001600.
65. Krabbes, I. Struktur und thermische Zersetzung von Bis(triethanolamin)kupfer(II)-acetat $[Cu\{N(CH_2CH_2OH)_3\}_2](CH_3COO)_2$ / I. Krabbes, W. Seichter, B. T. reuning, P. Otschik, K. Gloe // *Z. Anorg. Allg. Chem.* - 1999. - 625. - P. 1562-1565.
66. Krabbes, I. Bis(triethanolamine-O,O')nickel(II) diacetate / I. Krabbes, W. Seichter, K. Gloe // *Acta Cryst.* - 2000. - C56. - e178-e178. DOI:10.1107/S0108270100004819.
67. Andac, O. X-ray crystal structure of trans-bis-(monoethanolamine)-bis(saccharinato)nickel(II) / O. Andac, Y. Topcu, V.T. Yilmaz, W.T.A. Harrison // *J. Chem. Crystal.* - 2000. - V. 30. - P. 767-771.
68. Topcu, Y. Bis(triethanolamine-N,O,O')zinc(II) disaccharinate / Y. Topcu, V. T. Yilmaz, C. Thöne // *Acta Cryst.* - 2001. - E 57. - M600-M602.
doi:10.1107/S1600536801019857.
69. Topcu, Y. Bis(triethanolamineN,O,O')-nickel(II) bis(saccharinate) / Y. Topcu, O. Andac, V.T. Yilmaz, WTA. Harrison // *Acta Cryst.* - 2001. - E 57. - m82-m84.
DOI:10.1107/s1600536801001878.
70. Andac, O. Bis(triethanolamine)cadmium(II) and mercury(II) saccharinates: seven-coordinate complexes containing both tri- and tetradentate triethanolamine ligands / O. Andac, Y. Topcu, V.T. Yilmaz, K. Guven // *Acta Cryst. Sec. C.* - 2001. - V. 57.

- P. 1381-1384. DOI:10.1107/S0108270101015049.

71. Makhankova, V.G. Spectroscopia and Magnetostructural videncef or the Formation of $[\text{Cu}_{0.5}\text{Co}_{0.5}(\text{H}_2\text{Tea})\text{X}]$ Mixed-Crystal Compounds from Zerovalent Cu and Co Salts in the Presence of Triethanolamine (H_3Tea - Triethanolamine; $\text{X} = \text{SCN}, \text{Cl}$) / V.G. Makhankova, O.Yu. Vassilyeva, V.N. Kokozay, B.W. Skelton, G.A. Van Albada, J. Reedijk // *Z. Naturforsch.* - 2001. - 56 b. - P. 931-936.

72 Topcu, Y. Synthesis, molecular and crystal structure of bis(triethanolamine)-manganese(II) saccharinate: a seven-coordinate manganese complex with tri- and tetradentate triethanolamine ligands / Y. Topcu, O. Andac, V.T. Yilmaz, W.T.A. Harrison // *J. Mol. Struct.* - 2002. - V. 610. - P. 99-103.

DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2860\(02\)00014-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2860(02)00014-5).

73. Topcu, Y. Synthesis, Characterization and Spectral Studies of Triethanolamine Complexes of Metal Saccharinates. Crystal Structures of $[\text{Co}(\text{TEA})_2](\text{SAC})_2$ and $[\text{Cu}_2(\text{TEA})_2(\text{SAC})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ / Y. Topcu, O. Andac, V.T. Yilmaz, W.T.A. Harrison // *J. Coord. Chem.* - 2002. - V. 55. - P. 805-815.

DOI: 10.1080/0095897022000001557.

74. Andac, O. Trans-bis(diethanolamine N,O)-bis-(saccharinato-N)cadmium(II) / O. Andac, Y. Topcu, V.T. Yilmaz, W.T.A. Harrison // *Acta Crystal. Sec. C - Cryst. Struct. Comm.* - 2002. - V. 58. - M14-M16. DOI:10.1107/S0108270101018546.

75. Guo, H.-X. Bis(triethanolamine)nickel(II) sulfate / H.-X. Guo, S.-K. Huanga, X.-Zh. Li // *Acta Cryst.* - 2009. - E65. - M891. DOI:10.1107/S1600536809023046

76. Pratt III, H.D. Synthesis and characterization of ionic liquids containing copper, manganese, or zinc coordination cations / H.D. Pratt III, A.J. Rose, C.L. Staiger, D. Ingersoll, T.M. Anderson // *Dalton Trans.* - 2011. - V. 40. P. 11396-11401.

DOI: 10.1039/c1dt10973a

77. Anderson, T. M. Synthesis of an ionic liquid with an iron coordination cation / T. M. Anderson, D. Ingersoll, A.J. Rose, C.L. Staiger, J.C. Leonard // *Dalton Trans.* - 2010. - V. 39. - P. 8609-8612. DOI: 10.1039/c0dt00523a.

78. Андрийко, А.А. Модификация углеродных материалов отрицательного электрода литиевых аккумуляторов продуктами пиролиза комплексов 3d-металлов с этаноламинами / А.А. Андрийко, В.А. Потаскалов, Е.А. Крюкова, Л.Г. Рейтер, Н.А. Чмиленко, А.О. Зульфигаров // Электрохим. энергетика. - 2005. - 5. - № 3. - С. 169-175.
79. Андрийко, А.А. О природе эффекта модифицирования графита продуктами пиролиза полядерных комплексов Co-Ni с диэтаноломином / А.А. Андрийко, Е.А. Крюкова, Л.Г. Рейтер, В.А. Потаскалов // Укр. хим. журн. - 2007. - 73. - № 5. - С. 33-36.
80. Пирский, Ю.К. Катализаторы электровосстановления молекулярного кислорода на основе биметаллических диэтаноломиновых комплексов кобальта (III) и никеля (II) / Ю.К. Пирский, В.А. Потаскалов, А.А. Андрийко, Л.Г. Рейтер, В.С. Кублановский // Укр. хим. журн. - 2006. - 72. - № 11. - С. 25-29.
81. Dong, J. Simple Nickel-Based Catalyst Systems Combined With Graphitic Carbon Nitride for Stable Photocatalytic Hydrogen Production in Water / J. Dong, M. Wang, X. Li, L. Chen, Y. He, L. Sun // ChemSusChem. - 2012. - V. 5. - P. 2133- 2138. DOI: 10.1002/cssc.201200490.
82. Kumar, M. Chemical Vapor Deposition of Carbon Nanotubes: A Review on Growth Mechanism and Mass Production / M. Kumar, Y. Ando // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. - 2010 - V. 10. - P. 3739-3758.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20355365.
83. Wilkes, J. S. A short history of ionic liquids - from molten salts to neoteric Solvents / J. S. Wilkes // Green Chemistry. - 2002. - V. 4. - P. 73-80. DOI: 10.1039/B110838G.
84. Ionic Liquids III B: Fundamentals, Progress, Challenges and Opportunities - Transformations and Processes, ed. R. D. Rogers and K. R. Seddon, ACS Symposium Series 902, American Chemical Society, Washington, DC, 2005.
85. Rogers, R.D. Reflections on ionic liquids / R.D. Rogers // Nature. - 2007. - V. 447. - N 21. - P. - 917-918. DOI:10.1038/447917a.

86. Кустов, Л.М. Ионные жидкости - прорыв в новое измерение ? / Л.М. Кустов // Химия и жизнь. - 2007. - № 11. - С. 36-41.
87. Ionic Liquids in Synthesis. Ed. P. Wasserscheid and T. Welton, Wiley-VCH, Weinheim, 2008, 711 p.
88. Greaves, T. L. Ionic liquids as amphiphile self-assembly media / T. L. Greaves, C. J. Drummond // Chem. Soc. Rev. - 2008. - V. 37. - P. 1709-1726.
DOI: 10.1039/B801395K.
89. Greaves, T. L. Protic Ionic Liquids: Properties and Applications / T. L. Greaves, C. J. Drummond // Chem. Rev. - 2008. - V. 108. - N 1. - P. 206- 237.
DOI: 10.1021/cr068040u.
90. Белецкая, И.П. Катализ - важнейший инструмент "зелёной химии" / И.П. Белецкая, Л.М. Кустов // Успехи химии. - 2010. - Т. 79. - № 6. - С. 493- 515.
91. Freemantle, M. An Introduction to Ionic Liquid / M. Freemantle. - Publ. RSC, Cambridge, UK: 2010. - 290 p.
92. Kirchner, B. Ionic Liquids / B. Kirchner. - Publ. Springer, London New York: 2010. - 345 p.
93. Тарасова, Н. П. Ионные жидкости в синтезе нанобъектов / Н. П. Тарасова, Ю. В. Сметанников, А. А. Зинин // Успехи химии. - 2010. - Т. 79. - № 6. - С. 516-531.
94. Hallett, J. P. Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis. 2 / J. P. Hallett, T. Welton // Chem. Rev. - 2011. - V. 111. - N 5. - P. 3508-3576. DOI: 10.1021/cr1003248.
95. Ionic Liquids - Classes and Properties. Edited by Scott T. Handy. 2011. - 360 p. Free online editions of InTech Books and Journals can be found at www.intechopen.com
96. Ionic Liquids: Applications and Perspectives. Edited by Alexander Kokorin. 2011. - 686 p. Free online editions of InTech Books and Journals can be found at www.intechopen.com

97. Zhang, Q. Recent advances in ionic liquid catalysis / Q. Zhang, S. Zhang, Y. Deng // *Green Chem.* - 2011. - V. 13. - P. 2619. DOI: 10.1039/C1GC15334J.
98. Barrer, R. M. The viscosity of pure liquids. II. Polymerised ionic melts / R. M. Barrer // *Trans. Faraday Soc.* - 1943. - V. 39. - P. 59-67.
99. Hough, W.L. The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients / W.L. Hough, M. Smiglak, H. Rodriguez, R.P. Swatloski, S.K. Spear, D.T. Daly, J. Pernak, J.E. Grisel, R.D. Carliss, M.D. Soutullo, J.H.D. Davis, Jr. and R.D. Rogers // *New J. Chem.* - 2007. - V.31. P. 1429-1436. DOI: 10.1039/B706677P.
100. Stoimenovski, J. Crystalline vs. ionic liquid salt forms of active pharmaceutical ingredients: a position paper / J. Stoimenovski, D.R. MacFarlane, K. Bica, R.D. Rogers // *Pharm. Research.* - 2010. - V. 27. - N 4. - P. 521-526. DOI: 10.1007/s11095-009-0030-0.
101. Kumar, V. Ionic Liquids as Pharmaceutical Salts: A Historical Perspective / V. Kumar, S.V. Malhotra. In "Ionic Liquid Applications: Pharmaceuticals, Therapeutics and Biotechnology". Ed. Malhotra S. V. // *ACS Symposium Series*. Washington. - 2010. - V. 1038. - P. 1-13. DOI: 10.1021/bk-2010-1038.ch001.
102. Petkovic, M. Ionic liquids: a pathway to environmental acceptability / M. Petkovic, K.R. Seddon, L.P.N. Rebelo, C.S. Pereira // *Chem. Soc. Rev.* - 2011. - V. 40. - P. 1383- 1403. DOI: 10.1039/C004968A.
103. Stoimenovski, J. Enhanced membrane transport of pharmaceutically active protic ionic liquids / J. Stoimenovski, D.R. MacFarlane // *Chem. Commun.* - 2011. - V. 47. - P. 11429-11431. DOI: 10.1039/C1CC14314J.
104. Gabriel, S. Ueber einige Abkömmlinge des Propylamins / S. Gabriel, J. Weiner // *Chemische Berichte.* - 1888. - V. 21. - N 2. - P. 2669-2679. DOI: 10.1002/cber.18880210288
105. Walden, P. Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts / P. Walden // *Известія Императорской Академіи Наукъ, Санктъ-Петербургъ.* - 1914. - VI серия Т. 8. - С. 405-422. (*Bull. Acad. Imper. Sci, St. Petersburg.* - 1914. - V. 6. - N 8. - P. 405-422).
106. Walden, P. // *Chem. Zentralbl.* - 1914. - V. 85. - P. 1800-1801.

107. Bicak, N. A new ionic liquid: 2-hydroxyethylammonium formate / N. Bicak // *J. Mol. Liquids*. - 2005. - V. 116. P - 15-18. DOI:10.1016/j.molliq.2004.03.006.
108. Hekmat D. Advanced protein crystallization using water-soluble ionic liquids as crystallization additives / D. Hekmat, D. Hebel, S. Joswig, M. Schmidt, D. Weuster-Botz // *Biotechnol. Lett.* - 2007. - V. 29. - P. 1703-1711. DOI 10.1007/s10529-007-9456-9.
109. Yuan, X.L. Hydroxyl Ammonium Ionic Liquids: Synthesis, Properties, and Solubility of SO₂ / X.L. Yuan, S.J. Zhang, X.M. Lu // *J. Chem. Eng. Data* . - 2007. - V. 52. - N 2. - P. 596-599. DOI: 10.1021/je060479w
110. Camper, D. Room-Temperature Ionic Liquid-Amine Solutions: Tunable Solvents for Efficient and Reversible Capture of CO₂ / D. Camper, J.E. Bara, D.L. Gin, R.D. Noble // *Ind. Eng. Chem. Res.* - 2008. - V. 47. - N. 21. - P. 8496-8498. DOI: 10.1021/ie801002m.
111. Wang, C. Reversible and robust CO₂ capture by equimolar task-specific ionic liquid - superbase mixtures / C. Wang, S.M. Mahurin, H. Luo, G.A. Baker, H. Li, S. Dai // *Green Chem.* - 2010. - V. - 12. - P. 870-874. DOI: 10.1039/B927514B.
112. Zhao, L. Single-walled carbon nanotubes for improved enantioseparations on a chiral ionic liquid stationary phase in GC / L. Zhao, P. Ai, A-H. Duan, L-M. Yuan // *Anal. Bioanal. Chem.* - 2011. - V. 399. - P. 143-147. DOI 10.1007/s00216-010-4079-8.
113. Wang, C. Highly efficient CO₂ capture by tunable alkanolamine-based ionic liquids with multidentate cation coordination / C. Wang, Y. Guo, X. Zhu, G. Cui, H. Lia, S. Dai // *Chem. Commun.* - 2012. - V. 48. - P. 6526-6528. DOI: 10.1039/C2CC32365F.
114. Niedermeyer, H. A step towards the a priori design of ionic liquids / H. Niedermeyer, C. Ashworth, A. Brandt, T. Welton, P.A. Hunt // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2013. - V. 15. - P. 11566-11578. DOI: 10.1039/c3cp50521a

115. Шмаков, В. И. Влияние О-гидрометаллатранов на рост растительных клеток в культуре / В. И. Шмаков, Ю. М. Константинов, Г.А. Кузнецова, М.Г. Воронков // Докл. АН. - 2006. - Т. 410. - № 5. - С. 716-717.
116. Воронков, М.Г. Цинксодержащий антидот отравления этанолом и способ лечения с его использованием / М.Г. Воронков, Г.А. Кузнецова, А.Ю. Федорин, Г. Г. Юшков, А.В. Машанов, Н.А. Малышкина, М.М. Расулов // Пат. РФ 2418580. - 2009.
117. Воронков, М.Г. Антидот монооксида углерода и способ его применения / М.Г. Воронков, А.Ю. Федорин, А.В. Машанов, Н.А. Малышкина, Г.А. Кузнецова, Г.Г. Юшков // Пат. РФ 2425676. - 2010.
118. Старова, Г.Л. Кристаллическая и молекулярная структура крезацина трис(2-осиэтил) аммоний-2-метилфеноксиацетата / Г.Л. Старова, В.С. Фундаменский, Н.В. Семёнова, М.Г. Воронков // ДАН СССР.- 1981.- Т.260.- № 4. - С. 888 - 892.
119. Шкловер, В.Е. Кристаллическая и молекулярная структура (4-хлорфенилтио)ацетата трис-(2-оксиэтил)аммония / В.Е. Шкловер, Г.В. Гридунова, Ю.Т. Стручков, М.Г. Воронков, Ю.И. Крюкова, А.Н. Мирскова // ДАН. - 1983. - Т. 269. - № 2. - С. 387-390.
120. Mootz, D. Isotypic structures of (I) tri(2-hydroxyethyl)ammonium hydrogensulfide and (II) tri(2-hydroxyethyl)ammonium chloride / D. Mootz, D. Brodalla, M. Wiebcke // Acta Crystallographica. Section C. - 1990 - 46. - №5. - P. 797-799.
121. Párkányi, L. Trietanolammónium- bromid - a szilatránváz prekurzora / L. Párkányi, P. Hencsei, L. Nyulászi, V.P. Baryshok // Kém. Közl. - 1991. - 73. - P. 279-281.
122. Bracuti, A. J. Crystal and molecular structure of triethanolammonium nitrate (TEAN) / A. J. Bracuti // J. Crystallogr. Spectroscop. Research. - 1993. - 23. № 8. - P. 669-673.
123. Párkányi, L. On the conformation of triethanolamine and the triethanolammonium ion. The crystal structure of triethanolammonium bromide / L. Párkányi, P. Hencsei, L. Nyulászi // J. Mol. Struct. - 1996. - 377. - № 37. - P.27-33.

124. Yılmaz, V.T. Crystal Structure of Tris (2-Hydroxyethyl)ammonium Bromide / V.T. Yılmaz, H. Icbudak, H. Olmez, R.A. Howie // Turkish Journal of Chemistry. - 1996. - 20. - P. 69-73.
125. Fang, L. Physicochemical and crystallographic characterization of mefenamic acid complexes with alkanolamines / L. Fang, S. Numajiri, D. Kobayashi, H. Ueda, K. Nakayama, H. Miyamae, Y. Morimoto // J. Pharm. Sci. - 2004. - 93. № 1. - P. 144-154. DOI: 10.1002/jps.10468.
126. Odabasoglu, M. Triethanolammonium 2-formylbenzoate / M. Odabasoglu, O. Buyukgungor // Acta Crystallogr. Sect. E. - 2007. - 63. - № 1. - P. 186-187. DOI:10.1107/S160053680605238X.
127. Loginov, S.V. Molecular and Crystal Structure of Tris-(2-Hydroxyethyl)-Ammonium 4-Chlorophenoxy Acetate / S.V. Loginov, A.M. Abramkin, V.B. Rybakov, V.D. Sheludyakov, P.A. Storozhenko // Crystallography Reports. - 2012. - 57. - № 4. - P. 521-523. DOI:10.1134/S1063774512040141.
128. Pasto, D.J. Determination of hammett Values for substituted phenylmercapto-, phenylsulfinyl- and phenylsulfonylacetic acids / D.J. Pasto, D. McMillan, T. Murphy // J. Org. Chem. - 1965. - V. 30. - N 8. - P. 2688-2692.
129. Мирскова, А.Н. Синтез органилсульфонилюксусных кислот / А.Н. Мирскова, Ю.И. Крюкова, Г.Г. Левковская, С.А. Гусева, М.Г. Воронков // ЖОрХ. - 1984. - Т. 20. - Вып. 3. - С. 602-608.
130. Левковская, Г.Г. 2-Гидроксиалкиламмониевые соли арилтиоуксусных кислот и их влияние на функциональную активность тромбоцитов / Г.Г. Левковская, С.А. Гусева, В.Б. Казимировская, А.Н. Мирскова // ХФЖ. - 1986. - № 3. - С. 295-300.
131. Мирскова, А.Н. Способ получения индолил-3-тиоуксусной кислоты / А.Н. Мирскова, Г.Г. Левковская, С.А. Гусева, Ю.И. Крюкова, Г.В. Суворова, М.Г. Воронков, Ф.Ф. Мирошников // А.С. СССР 1473294. - 1987. Бюл. изобр. - 1988. - № 8.

132. Левковская, Г.Г. Синтез (индол-3-илсульфанил)алканкарбоновых кислот / Г.Г. Левковская, Е.В. Рудякова, А.Н. Мирскова // 2002. - Т. 38. - Вып. 11. - С. 1697-1703.
133. Рудякова, Е.В. Разработка методов функционализации органилгетероалканкарбоновых кислоты: дис. ... кандидата хим. наук: 02.00.03 / Рудякова Елена Владимировна. - Иркутск, 2003. - 150 с.
134. Рудякова, Е. В. Синтез пиррол-2-илсульфанилалканкарбоновых кислот / Е. В. Рудякова, А. Н. Мирскова, Г. Г. Левковская // ЖОрХ. - 2008. - Т. 44, вып. 10. - С. 1539-1543.
135. Мельников, Н.Н. Химия и технология пестицидов / Н.Н. Мельников. - М.: Химия, 1974. - 618 с; Мельников, Н.Н. Пестициды: химия, технология и применение / Н.Н. Мельников. - М.: Химия, 1987. - 711 с.
136. Боннер, Р. В. Производные феноксиуксусной кислоты / Р. В. Боннер, Э. Пейтел, С. Том // Пат. РФ 2360901. Бюл. изобр. - 2009. - № 25.
137. Neustadt, V. R., Gold E. H. / V. R. Neustadt, E. H. Gold // Пат. США 89804. - 1981.
138. Климов, А.М. Типы гиперлипопротеидемий и их связь с атеросклерозом и их лечение / А.М. Климов, Н.Г. Никульчева // Кардиология. - 1972. - № 6. - С. 133-135.
139. Peisner, D.V. Method for suppressing histamine release / D.V. Peisner, B.J. Ludwig, G.M. Fukui, F.M. Berger // Пат. США 770062. - 1978., РЖХим. - 1979. - № 14. - О 87П.
140. Nickl, J. Neue cyclohexylphenyl derivate / J. Nickl, B. Narr, E. Muller // Заявка 2546319 ФРГ. - 1978., РЖХим. - 1978. - № 5. - О 108П.
141. Мартыновский, А.А. Физикохимические свойства и биологическая активность гидразидов (акридинил-9-тио)уксусных кислот / А.А. Мартыновский, Б.А. Самура, В.Н. Омелянчик // Хим.-фарм. журн. 1990. - Т. 24. - № 7. - С. 31-32.

142. Халиуллин, Ф.А. Синтез и иммуотропная активность производных (бензимидазоллил-2-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин, Е.К. Алехин, Е.Э. Клен, Л.А. Рябчинская, В.А. Катаев, А.Ш. Богданова // Хим.-фарм. журн. - 2001. - Т. 35. - № 1. С. 12-15.
143. Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению в Российской Федерации, 1988 год. Прил. к ж-лу "Защита и карантин растений". - 1998. - № 5.
144. Регистр лекарственных средств: России, Информхим, Москва. - 1995. - С. 487.
145. Воронков, М.Г. Способ получения трис-(2-оксиэтил)аммоний о-крезоксигуацетата / М.Г. Воронков, В.М. Дьяков, Н.А. Стеценко, Е.Ф. Прохода // А.С. СССР 1954859. - 1973. Б.И. - 1976. - № 20.
146. Платонова, Р.Н. Влияние трис (2-оксиэтил)аммониевых солей ароксигуацетатных кислот на меристемные клетки / Р.Н. Платонова, М.Г. Воронков, В.П. Ольховенко // Докл. АН СССР. - 1976. - Т. 226. - № 6. - С. 1433-1435.
147. Синицкая, Н.Н. Стимулятор продуктивности тутового и дубового шелкопрядов / Н.Н. Синицкая, И.В. Вититнев, В.Ф. Дрозда, Н.Г. Шкаруба, М.Г. Воронков, В.М. Дьяков, Н.В. Семенова, Л.В. Оргильянова // А.С. 638315. СССР. - 1977.
148. Софьина, З. П. Трис(2-оксиэтил)аммониевые соли некоторых синтетических фитогормонов и их противоопухолевая активность / З. П. Софьина, М. Г. Воронков, В. М. Дьяков, Н. В. Семенова, Р. Н. Платонова, Н. М. Перетолчина, Н. А. Лесная, О. З. Сметанкина // ХФЖ. - 1978. - Т. 12. - № 4. - С. 74-77.
149. Сваринская, Р.А. Влияние и фотодинамический эффект некоторых производных синтетических фитогормонов на первоначальные стадии развития растений / Р.А. Сваринская, Р.Н. Платонова, Н.В. Семёнова, М.Г. Воронков // Докл. АН СССР. - 1978. - Т. 243. - № 5. - С. 1337-1340.

150. Воронков, М. Г. Алканоламмониевые производные ацетилсалициловой кислоты / М. Г. Воронков, Л. И. Губанова, В. М. Дьяков, В. Б. Казимировская, А. Т. Платонова. - А. С. 944286, 1979 г.
151. Колесникова, О.П. Способ лечения вторичных иммунодефицитов / О.П. Колесникова, В.С. Ширинский, А.Н. Мирскова, В.А. Козлов, М.Г. Воронков // Пат. РФ 2099051. - Б.И. - 1998. - № 35.
152. Воронков, М. Г. Применение трекрезана для повышения репродуктивной способности млекопитающих и жизнеспособности их потомства / М. Г. Воронков, А. П. Дыбан, В. М. Дьяков, Н. Л. Симбирцев // Докл. АН. - 1999. - Т. 364. - № 5. - С. 703-706.
153. Воронков, М. Г. Крезацин новый биостимулятор микробиологического синтеза / М. Г. Воронков, В. А. Горбалинский, В. М. Дьяков // Докл. АН. - 1999. - Т. 369. - № 6. - С. 831-832.
154. Расулов, М.М. Силатраны и трекрезан в регенерационной терапии заболеваний печени / М.М. Расулов, В.М. Дьяков, С.Ф. Ковальчук, О.Н. Климчук // Ж. Медицина Альтера. - 2001. - август. - С. 32- 36.
155. Павел, Ю.Г. Стимулирование трекрезаном антителогенеза потомства экспериментальных животных в эмбриональный период / Ю.Г. Павел, А.Л. Карус, Ю.А. Кумар, Т.К. Шаттштейндер, М.Г. Воронков // Докл. РАН. - 2002. - Т. 385. - № 3. - С. 419-422.
156. Воронков, М. Г. Канцеростатическая и протекторно-адаптационная активность трис-(2-гидроксиэтил)аммониевых солей арилгетероуксусных кислот / М. Г. Воронков, А. Н. Мирскова, Г. Г. Левковская // Докл. РАН. - 2002. - Т. 386. - № 3. - С. 411-414.
157. Мирскова, А.Н. Влияние трис(2-гидроксиэтил)аммоний ароксид-, арилтио- и арилсульфонилацетатов на жизнедеятельность бифидобактерий / А.Н. Мирскова, Г.Г. Левковская, А.С. Ступина, В.А. Чхенкели, М.Г. Воронков // Докл. АН. - 2003. - Т. 390. - № 2. - С. 280-282.

158. Колесникова, О.П. Трекрезан как модулятор гемо- и иммунопозза / О.П. Колесникова, О.Т. Кудаева, Т.Г. Сухенко, В.Л. Лимонов, В.А. Козлов, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // Докл. РАН. - 2003. - Т. 391. - № 3. - С. 410-420.
159. Кассин, В.Ю. Экспериментальное изучение влияния некоторых биологически активных веществ на рост фибробластов / В.Ю. Кассин, М.П. Николаев, Л.Д. Миронова, И.С. Ролик, О.И. Конюшко, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // Российская отоларингология. - 2004. - Т. 5. - № 12. - С. 85-88.
160. Шабанов, П.Д. Иммуномодулятор трекрезан / П.Д. Шабанов, И.В. Зарубина, А.В. Болехан, А.Ю. Рылеев, А.Б. Жумашева, В.Н. Цыган // Рус. мед. журн. - 2005. № 12. - С. 33-34.
161. Шабанов, П.Д. Метаболический активатор трекрезан: изучение метеoadаптогенных и иммуномодулирующих свойств / П.Д. Шабанов, В.П. Ганопольский, И.В. Зарубина, А.Б. Жумашева, А.А. Елистратов // Нейронауки. - 2006. - Т. 2. - № 3(5). - С. 43-48.
162. Шабанов, П.Д. Метаболический активатор трекрезан: изучение метеoadаптогенных, психоэнергизирующих и иммуномодулирующих свойств / П.Д. Шабанов, В.П. Ганопольский, Г.И. Гурко, А.Б. Жумашева, А.А. Елистратов, А.А. Власов, П.В. Александров // Психофармакол. и биол. наркол. - 2007. - Т. 7. Спецвып. Ч. 2. - С. 2010.
163. Воронков, М.Г. Стимулирующее влияние микромолярных водных растворов силатранов и крезацина на прорастание семян ячменя / М.Г. Воронков, Г. Долмаа, Ш. Цэрэнпил, О. Угтахбаяр, А. Чимидцогзол // Докл. АН. - 2005. - Т. 404. - № 4. - С. 1-3.
164. Макарова, Л.Е. Влияние производных триэтаноламина на рост корней проростков однодольных и двудольных растений / Л.Е. Макарова, Г.Б. Боровский, А.М. Булатова, М.Г. Соколова, М.Г. Воронков, А.Н. Мирскова // Агрoхимия. - 2006. - № 10. - С. 41-45.

165. Воронков, М.Г. Трекрезан - родоначальник нового класса адаптогенов и иммуномодуляторов / М.Г. Воронков, М.М. Расулов // ХФЖ. - 2007. - Т. 41. - № 1. - С. 3-7.
166. Воронков, М.Г. Фармакологические свойства и клинические эффекты трекрезана / М.Г. Воронков, О.П. Колесникова, М.М. Расулов, А.Н. Мирскова // ХФЖ. - 2007. - Т. 41. - № 5. - С. 13-17. DOI: 10.1007/s11094-007-0054-x.
167. Воронков, М.Г. Противосклеротическое действие трекрезана и его возможные механизмы / М.Г. Воронков, М.К. Нурбеков, С.Н. Бобкова, Л.К. Караулова, М.И. Сусова, М.М. Расулов // Докл. РАН. - 2010. - Т. 431. - № 2. - С. 261- 263.
168. Левковская, Г.Г. Синтез и биологическая активность трис-(2-оксиэтил)-аммониевых солей органилтиоуксусных кислот / Г.Г. Левковская, Ю.И. Крюкова, Э.Э. Кузнецова, Г.С. Долгушина, Т.Я. Пушечкина, С.А. Сулова, Т.И. Малкова, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // ХФЖ. - 1983. - № 6. - С. 679-683.
169. Мирскова, А.Н. Синтез органилсульфониуксусных кислот / А.Н. Мирскова, Г.Г. Левковская, С.А. Гусева, Ю.И. Крюкова // ЖОрХ. - 1984. - Т. 20. - Вып. 3. - С. 602-608.
170. Левковская, Г.Г. Двухядерные производные фенилтиоуксусной кислоты, их трис-(2-оксиэтил)аммониевые соли. Влияние на функциональную активность тромбоцитов / Г.Г. Левковская, Ю.И. Крюкова, Ю.А. Москвичев, Г.С. Миронов, Г.Г. Крюкова, В.Б. Казимировская, Л.Н. Холдеева, А.Н. Мирскова, М.Г. Воронков // Хим.-фарм. Ж. - 1984. - № 4. - С. 431-435.
171. Нефедова, Т.В. Антиагрегационные свойства трис-(2-гидроксиэтил)-аммониевых солей арил(тио)сульфониуксусных кислот / Т.В. Нефедова, А.А. Кубатиев, С.А. Гусева, Г.Г. Левковская // Хим.-фарм. Ж. - 1986. - № 10. - С. 1197-1203.

172. Нефёдова, Т.В. Синтез и биологическая активность трис(2-гидроксиэтил)-аммониевой соли фенилселеноуксусной кислоты / Т.В. Нефёдова, А.А. Кубатиев, А.В. Мартынов // Хим.- фарм. Ж. - 1987. - В. 21. - № 9. - С. 1081-1084.
173. Нефедова, Т.В. Влияние 2-гидроксиэтиламмониевых солей и эфиров арилтио-, арилсульфонилоксусных кислот на резистентность эритроцитов и функциональную активность тромбоцитов / Т.В. Нефедова, В.Б. Казимировская, Г.Г. Левковская, А.А. Брюзгин, С.А. Гусева, А.Г. Мирскова, М.Г. Воронков // ХФЖ - 1989. - № 3. - С.291-295.
174. Нефедова, Т.В. Регуляция резистентности мембран эритроцитов к экстремальным воздействиям трис-(2-гидроксиэтил)аммониевой солью 4-фторфенилсульфонилоксусной кислоты / Т.В. Нефедова, М.И. Бойко, В.Б. Казимировская, А.А. Иванова, Г.Г. Левковская, С.А. Гусева, А.А. Брюзгин, М.Г. Воронков // Докл. АН СССР. - 1990. - Т. 311. - № 4. - С. 1000-1002.
175. Мирскова, А.Н. Трис-(2-гидроксиэтил)аммониевая соль пара-хлорфенилсульфонилоксусной кислоты, обладающая гипохолестеринемическим действием / А.Н. Мирскова, С.А. Гусева, Г.Г. Левковская, Г.М. Тизенберг, С.К. Сулова, Л.А. Кузьмина, М.Г. Воронков, Ф.Ф.Мирошников // Пат. 1417426. РФ. - 1993.
176. Lukevics, E. Synthesis, structure and cytotoxicity of organoammonium selenites / E. Lukevics, P. Arsenyan, I. Shestakova, I. Domracheva, I. Kanepe, S. Belyakov, J. Popelis, O. Pudova // Appl. Organometall. Chem. - 2002. - V. 16. - P. 228-234. DOI: 10.1002/aoc.276.
177. Мирскова, А.Н. Алканоламмониевые соли органилсульфанил(сульфонил)-уксусных кислот - новые стимуляторы биологических процессов / А.Н. Мирскова, Г.Г. Левковская, Р.Г. Мирсков, М.Г. Воронков // ЖОрХ. - 2008. - Т. 44. - № 10. - С. 1501- 1508. DOI: 10.1134/S1070428008100126
178. ВИЛИМ доклинические исследования. Под ред. К.В. Гайдуля, О.П. Колесниковой. Новосибирск: 2008. 132с.

179. Бурлакова, Е.Б. Эффект сверхмалых доз / Е.Б. Бурлакова // Вестн. РАН. - 1994. - Т. 64. - № 5. - С. 425-431.
180. Бурлакова, Е.Б. Бимодальный эффект производных пиколиновой кислоты на скорость прорастания пшеницы и гороха / Е.Б. Бурлакова, П.Я. Бойков, Р.И. Панина, В.Г. Карцев // Изв. РАН. Сер. Биол. - 1996. - № 1. - С. 39-45.
181. Бурлакова, Е.Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности / Е.Б. Бурлакова // Росс. хим. жур. - 1999. - Т. XLIII. - № 5. - С. 3-11.
182. Бурлакова, Е.Б. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов / Е.Б. Бурлакова, А.А.Конрадов, Е.Л. Мальцева // Хим. физика. - 2003. - Т. 22. - № 2. - С. 21-40.
183. Kitazume, T. Optically active ionic liquid / T. Kitazume // Pat. US. 20010031875. - 2001.
184. Abbott, P.A. Quaternary ammonium zinc- or tin-containing ionic liquids: water insensitive, recyclable catalysts for Diels-Alder reactions / P.A. Abbott, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed, V. Tambyrajah // Green Chem. - 2002. - V. 4. - P. 24-26. DOI: 10.1039/b108431c.
185. Abott, A.P. Novel solvent properties for choline chloride/urea mixtures / A.P. Abott, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed, V. Tambyrajah // Chem. Commun. - 2003. - V. 125. - N 1. - P. 70-71. DOI: 10.1039/B210714G.
186. Abott, A.P. Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: versatile alternatives to ionic liquids / A.P. Abott, D. Boothby, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed // J. Am. Chem. Soc. - 2004. - V. 126. - P. 9142-9147. DOI: 10.1021/ja048266j.
187. van Rantwijk, F. Biocatalysis in ionic liquids / F. van Rantwijk, R. Sheldon // Chem. Rev. - 2007. - V. - 107. - N 6. - P. 2757-2785.
188. Pucheault, M. Task specific ionic liquids and task specific onium salts / M. Pucheault, M. Vaultier // Top Curr. Chem. - 2009. - V. 290. - P. 83-126. DOI: 10.1007/128_2008_33.

189. Mann, J.P. Activity and thermal stability of lysozyme in alkylammonium formate ionic liquids - influence of cation modification / J.P. Mann, A. McCluskey, R. Atkin // *Green Chem.* - 2009. - V. 11. - N 6. - P. 785-792. DOI: 10.1039/b900021f.
190. Pinkert, A. Alkanolamine Ionic Liquids and Their Inability To Dissolve Crystalline Cellulose / A. Pinkert, K.M. Marsh, S. Pang // *Ind. Eng. Chem. Res.* - 2010. - V. 49. N 22. - P. 11809-11813. 10.1021/ie101250v.
191. Alizadeh, A. Ambiphilic Dual Activation Role of a Task-Specific Ionic Liquid: 2-Hydroxyethylammonium Formate as a Recyclable Promoter and Medium for the Green Synthesis of β -Nitrostyrenes / A. Alizadeh, M.M. Khodaei, A. Eshghi // *J. Org. Chem.* - 2010. V. 75. - N 23. - P. 8295-8298. DOI: 10.1021/jo101696z.
192. Mulet, X. Diverse Ordered 3D Nanostructured Amphiphile Self-Assembly Materials Found in Protic Ionic Liquids / X. Mulet, D.F. Kennedy, T.L. Greaves, L.J. Waddington, A. Hawley, N. Kirby, C.J. Drummond // *J. Phys. Chem. Lett.* - 2010. - V. 1. - P. 2651-2654. DOI: 10.1021/jz1009746.
193. Greaves, T.L. Diversity Observed in the Nanostructure of Protic Ionic Liquids / T.L. Greaves, D.F. Kennedy, S.T. Mudie, C.J. Drummond // *J. Phys. Chem. B.* - 2010. - V. 114. - N 31. - P. 10022-10031. 10.1021/jp103863z
194. Zhai, L. Hydroxyl Ammonium Ionic Liquids Synthesized by Water-Bath Microwave: Synthesis and Desulfurization / L. Zhai, Q. Zhong, C. He, J. Wang // *Journal of Hazardous Materials.* - 2010. - V. 177. - N 1-3. - P. 807-813. DOI:10.1016/j.jhazmat.2009.12.105.
195. Kurnia, K.A. Densities and Viscosities of Binary Mixture of the Ionic Liquid Bis(2-hydroxyethyl)ammonium Propionate with Methanol, Ethanol, and 1-Propanol at T = 293.15, 303.15, 313.15, and 323.15) K and at P = 0.1 Mpa / K.A. Kurnia, M.I.A. Mutalib // *J. Chem. Eng. Data.* - 2011. - V. 56. N 1. - P. 79-83. 10.1021/je100848r.
196. Pinkert, A. Density, viscosity and electrical conductivity of protic alkanolammonium ionic liquids / A. Pinkert, K.L. Ang, K.N. Marsh, S. Pang // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2011. - V. 13. - P. 5136-5143. DOI: 10.1039/c0cp02222e.

197. Chen, Z. Dialkoxy functionalized quaternary ammonium ionic liquids as potential electrolytes and cellulose solvents / Z. Chen, S. Liu, Z. Li, Q. Zhanga, Y. Deng // *New J. Chem.* - 2011. - V. 35. - P. 1596-1606. DOI: 10.1039/c1nj20062c.
198. Malyanah, Mohd Taib. Experimental study on the extractive desulfurization of model fuel using hydroxyl ammonium ionic liquids / Mohd Taib. Malyanah, Murugesan. Thanapalan // *Asia-Pac. J. Chem. Eng.* - 2011. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI:10.1002/apj.542
199. Yoshizawa-Fujita, M. Proton transport properties in an ionic liquid having a hydroxyl group / M. Yoshizawa-Fujita, Y. Kousa, K. Kidena, A. Ohira, Y. Takeoka, M. Rikukawa // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2011. V. 13. - P. 13427-13432. DOI: 10.1039/c1cp21387c.
200. Pavlovica, S. (2-Hydroxyethyl)ammonium Lactates - Highly Biodegradable and Essentially Non-Toxic Ionic Liquids / S. Pavlovica, A. Zicmanis, E. Gzibovska, M. Klavins, P. Mekss // *Green and Sustainable Chemistry.* - 2011. - V. 1. - P. 103-110. DOI:10.4236/gsc.2011.13017.
201. Song, X. Physicochemical and Acid-base Properties of a Series of 2-Hydroxyethylammonium-based Protic Ionic Liquids / X. Song, R. Konzaki, Shin-ici Ishiguro, Y. Umebayashi // *Analytical Sci.* - 2012. - V. 28. - N 5. - P. 469-474. DOI.org/10.2116/analsci.28.469.
202. Niedermeyer, N. A step towards the a priori design of ionic liquids / N. Niedermeyer, C. Ashworth, A. Brandt, T. Welton, P.A. Hunt // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2013. - V. 15. - P. 11566-11578. DOI: 10.1039/c3cp50521a.
203. Dong, K. Are ionic liquids pairwise in gas phase? A cluster approach and in situ IR study / K. Dong, L. Zhao, Q. Wang, Y. Song, S. Zhang // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2013. - V. 15. - P. 6034-6040. DOI: 10.1039/c3cp44493g
- 204 Wang, X. Cytotoxicity of ionic liquids and precursor compounds towards human cell line HeLa / X. Wang, C.A. Ohlin, Q. Lu, Z. Fei, J. Hub, P.J. Dyson // *Green Chem.* - 2007. - V. 9. - P. 1191-1197. DOI: 10.1039/b704503d.

205. Fukaya, Y. Bio ionic liquids: room temperature ionic liquids composed wholly of biomaterials / Y. Fukaya, Y. Iizuka, K. Sekihawa, H. Ohno // *Green Chem.* - 2007. - V. 9. - P. 1155-1157. DOI: 10.1039/B706571J
206. Imperato, G. Ionic Green Solvents from Renewable Resources / G. Imperato, B. König, C. Chiappe // *Eur. J. Org. Chem. (MICROREVIEW)* - 2007. - P. 1049-1058. DOI: 10.1002/ejoc.200600435.
207. Hough, W.L. Ionic Liquids Then and Now: From Solvents to Materials to Active Pharmaceutical Ingredients / W.L. Hough, R.D. Rogers // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* - 2007. - V. 80. - N 12. - P. 2262-2269. DOI:10.1246/bcsj.80.2262.
208. Rodríguez, H. Ionic Liquid Technology: A Potential New Platform for the Pharmaceutical Industry / H. Rodríguez, K. Bica, R.D. Rogers // *Trop. J. Pharm. Res.* - 2008. - V. 7. - N 3. - P. 1011-1012. Available online at <http://www.tjpr.org>
209. Gorke, J. Toward advanced ionic liquids. Polar, enzyme-friendly solvents for biocatalysis / J. Gorke, F. Sreenc, R.J. Kazlauskas // *Biotechnol. Bioprocess Eng.* - 2010. - V. 15. - P. 40-53. DOI: 10.1007/s12257-009-3079-z.
210. Stoimenovski, J. Crystalline vs. Ionic Liquid Salt Forms of Active Pharmaceutical Ingredients: A Position Paper / J. Stoimenovski, D.R. MacFarlane, K. Bica, R.D. Rogers // *Pharmaceutical Research.* - 2010. - V. 27. - N 4. - P. 521-526. DOI: 10.1007/s11095-009-0030-0
211. Baowei, Fei. Choline PET for Monitoring Early Tumor Response to Photodynamic Therapy / Fei Baowei, Wang Hesheng, Wu Chunying, Chiu Song-mao // *J. Nucl. Med.* - 2010. - V. 51. - N 1. - P. 130-138. DOI:10.2967/jnumed.109.067579.
212. de Maria, P.D. Ionic liquids in biotransformations: from proof-of-concept to emerging deep-eutectic-solvents / P.D. de Maria, Z. Maugeri // *Current Opinion in Chemical Biology.* - 2011. - V. 15. - P. 220-225. DOI 10.1016/j.cbpa.2010.11.008.
213. Wood, N. Screening ionic liquids for use in biotransformations with whole microbial cells / N. Wood, J.L. Ferguson, N.Q.N. Gunaratne, K.R. Seddon, R. Goodacre, G.M. Stephens // *Green Chem.* - 2011. - V. 13. - P. 1843-1851. DOI: 10.1039/c0gc00579g.

214. Uppal, J.K. Design, synthesis and biological evaluation of choline based SPECT imaging agent: Ga(III)-DO3A-EA-Choline / J.K. Uppal, P.P. Hazari, Raunak, K. Chuttani, M. Allard, N.K. Kaushik, A.K. Mishra // *Org. Biomol. Chem.* - 2011. - V. 9. - N 5. - P. 1591-1599. DOI: 10.1039/c0ob00506a
215. Pinkert, A. Density, viscosity and electrical conductivity of protic alkanolammonium ionic liquids / A. Pinkert, K.L. Ang, K.N. Marsh, S. Pang // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2011. - V. 13. - P. 5136-5143. DOI: 10.1039/c0cp02222e.
216. Alam, T.M. Measuring Molecular Dynamics and Activation Energies for Quaternary Acyclic Ammonium and Cyclic Pyrrolidinium Ionic Liquids Using ^{14}N NMR Spectroscopy / T.M. Alam, D.R. Dreyer, C.W. Bielwaski, R.S. Ruoff // *J. Phys. Chem. A.* - 2011. - V. 115. - P. 4307-4316. dx.doi.org/10.1021/jp200630k.
217. Stoimenovski, J. Protic pharmaceutical ionic liquids and solids: Aspects of protonics / J. Stoimenovski, P.M. Dean, E.I. Izgorodina, D.R. MacFarlane // *Faraday Discuss.* - 2012. - V. 154. - P. 335-352. DOI: 10.1039/C1FD00071C.
218. Seter, M. Dual active ionic liquids and organic salts for inhibition of microbially influenced corrosion / M. Seter, M.J. Thomson, J. Stoimenovski, D.R. MacFarlane, M. Forsyth // *Chem. Commun.* - 2012. - V. 48. - P. 5983-5985. DOI: 10.1039/c2cc32375c.
219. Ethanolamines // CIR EXPERT PANEL MEETING. MARCH 5-6, Washington. - 2012. - P. 1-89. cirinfo@cir-safety.org.
220. Zablotskay, A. Silyl modification of biologically active compounds. 13. Synthesis, cytotoxicity and antibacterial action of N-methyl-N-(2-triorganyl-siloxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro(iso)quinolinium iodides / A. Zablotskay, I. Segal, Y. Popelisa, S. Grinberg, I. Shestakova, V. Nikolajeva, D. Eze // *Appl. Organometal. Chem.* - 2013. V. 27. - P. 114-124. DOI 10.1002/aoc.2952
221. 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.

222. 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.
223. Воронков, М. Г. Гидросилилирование ацетилена 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.
224. 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.
225. 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.
226. Воронков, М. Г. Диеновый синтез на основе 1-триметоксисилил- и 1-силатранил-1,3-бутадиенов / С. Н. Адамович, Рахлин В. И., Мирсков Р. Г. // ЖОХ - 1984. - Т. 54. - Вып. 2. - С. 475-476.
227. 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, 1984. Oxford. Washington. D.C. 1984. - P. 39-40.
228. Пухнаревич, В. Б. Гидросилилирование ацетилена и моно- органилацетиленов 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.
229. 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.

230. 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.
231. 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.
232. Воронков, М. Г. Гидросилилирование, гидрогермилирование и гидростаннилирование 1-алкенилсилатранов / М. Г. Воронков, С. Н. Адамович, Н. М. Кудяков, С. Ю. Храмцова, В. И. Рахлин, Р. Г. Мирсков // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1986. - № 2. - С. 488-489.
233. 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.
234. 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.
235. Воронков, М. Г. Гидросилилирование, гидрогермилирование и гидростаннилирование некоторых кремнийорганических производных этилена и ацетиленов / М. Г. Воронков, С. Н. Адамович, С. Ю. Храмцова, Б. З. Штеренберг, В. И. Рахлин, Р. Г. Мирсков // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1987. - № 6. - С. 1425-1427.
236. 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.

237. 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.
238. 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.
239. 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. - Черногловка, 1989. - С. 195.
240. 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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. - № 8. - P. 1261-1265.

244. 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.
245. 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.
246. Воронков, М.Г. Полиэтинилсилсесквиоксан / М.Г. Воронков, Р.Г. Мирсков, С.В. Басенко, С.Н. Адамович // *ЖОХ*. - 2007. - Т. 77. - Вып. 10. - С. 1752.
247. 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.
248. 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.
249. Воронков, М. Г. Диеновый синтез на основе 1-триметоксисил- и 1-силатранил-1,3-бутадиенов / С. Н. Адамович, Рахлин В. И., Мирсков Р. Г. // *ЖОХ* - 1984. - Т. 54. - Вып. 2. - С. 475-476.
250. 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, 1984. Oxford. Washington. D.C. 1984. - P. 39-40.
251. 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.

252. Воронков, М. Г. Основность силатранов / М. Г. Воронков, В. В. Беляева, К. А. Абзаева // ХГС. - 2011. - № 11. - С. 1606-1616.
253. Адамович, С. Н. Взаимодействие 1-алкилсилатранов с 2-метилфеноксигуксусной 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.
254. Лукевиц, Э. Я. Азотсодержащие кремнийорганические соединения. XXXIV. 1-(Диалкиламиноалкил)-, 1-(пирролидиноалкил)- и 1-(пиперидиноалкил)-силатраны / Э. Я. Лукевиц, Л. И. Либерт, М. Г. Воронков // Изв. АН Латв. ССР. - 1972. - Т. 4. - С. 451-453.
255. Grna, A. Inhibition of invasion activity in vitro by a novel class of antitumor agents: silatrane derivatives / A. Grna, N. Ledinko, F. Fazely, S. Darling, J. Hogan // Anticancer Research. - 1988. - V. 8. - N 2. - P. 249-253.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. Воронов, В. К. Исследование строения ионных жидкостей на основе триэтанолamina методами спектроскопии ЯМР высокого разрешения // VIII Международн. научно-технич. конф. "Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ: сборник тезисов / В. К. Воронов, И. А. Ушаков, Е. А. Фунтикова, С. Н. Адамович, Р.Г. Мирсков, А.Н. Мирскова. - Украина. Севастополь, 2012. - С. 235-236.

260. Воронков, М.Г. Синтез и изучение биологической активности комплексных соединений триэаноламина 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. Мирскова, А. Н. Иммуно- и гемопозактивные свойства индацетамина - иммуномодулятора нового класса. Всеросс. научн. конф. "Медицинская геномика и протеомика" (Программа РАН "Фундаментальные науки - медицине. Новые лек. препараты и технологии") : сборник тезисов / А. Н. Мирскова, О. П. Колесникова, О. Т. Кудаева, Г. Г. Левковская, С. Н. Адамович. Новосибирск. - 2009. - С. 81.

265. 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. 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.
271. 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.

272. Мирскова, А. Н. 2-Гидроксиэтиламмониевые соли органилсульфанил-(сульфонил)уксусных кислот - новые фармакологические 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.
273. 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(1). - С. 276-280.
274. 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.
275. 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(1). - С. 239-242.
276. 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 // Computational and Theoretical Chem. - 2012. - V. 985. - P. 36-45. DOI:10.1016/j.comptc.2012.01.033
277. 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.
278. 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.

279. Mirskova, A.N. Immunoactive ionic liquids based on 2-hydroxyethylamines and 1-R-indol-3-ylsulfanylacetic acids. Crystal and molecular structure of immunodepressant tris-(2-hydroxyethyl)ammonium indol-3-ylsulfanylacetate / A.N. Mirskova, S.N. Adamovich, R.G. Mirskov, O.P. Kolesnikova, U. Schilde // *Chemistry Central Journal*. - 2014. - P. (in press)
280. 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.
281. Padayachy, K. Bis(2-hydroxyethyl)ammonium 2-bromophenolate / K. Padayachy, M.A. Fernandes, H.M. Marques, A. Lemmerer, A.S. de Sousa // *Acta Cryst.* - 2012. - E68. o2610.
282. 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.
283. Witanowski M., Stefaniak L., Webb G.A. Nitrogen NMR Spectroscopy: Annual reports on NMR spectroscopy / M. Witanowski, L. Stefaniak, G.A. Webb // Ed., Webb G.A., London: Academic Press. - 1981. - V. 11B. - P. 33.
284. Адамович, С. Н. Комплексы триэтаноламина с ароксиуксусными 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.
285. Адамович, С. Н. Комплексные соединения биогенных металлов, ароксидуксусных кислот и триэтаноламина / 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.

286. Адамович, С. Н. Синтез комплексов триэаноламина 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.
287. Чипанина, Н. Н. Синтез и строение комплексов триэтаноламмониевых солей р-хлорфенилсульфанилуксусной кислоты с хлоридами металлов / Н. Н. Чипанина, Т. Н. Аксаментова, С. Н. Адамович, Р. Г. Мирсков, А. Н. Мирскова, А. И. лбанов, М. Г. Воронков // ЖОХ. - 2010. - Т. 80. - Вып. 9. - С. 1452-1459.
288. Мирскова, А. Н. Способ получения трехкомпонентных комплексов о-крезоксиуксусной и р-хлор-о-крезоксиуксусной 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.
289. Адамович, С. Н. Реакция гидрохлорида трис-(2-гидроксиэтил)амина 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.
290. 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.
291. Mirskova, A. N. Reaction of pharmacological active Tris-(2-hydroxyethyl)-ammonium 4-chlorophenyl-sulfanylacetate with $ZnCl_2$ or $NiCl_2$: 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. <http://journal.chemistrycentral.com/content/7/1/34>. DOI:10.1186/1752-153X-7-34.

292. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. - Изд. ООО "РЛС-2004". - 2004. - № 11. - 967 с.
293. Машковский М. Д. Лекарственные вещества. М.: Новая Волна. - 2000. - 14 изд. - Т. 1-2.
294. 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.
295. 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.
296. 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(1). - С. 276-280.
297. Богатский, А.В. Биологические аспекты действия краунэфиров, криптандов и их аналогов / А.В. Богатский, Е.И. Назаров, Н.Я. Головенко // ЖВХО им. Д.И. Менделеева. 1985. - Т. 30. - Вып. 5. - С. 593-599.
298. Хираока, М. Краун-соединения / М. Хираока. - М.: Мир, 1986. - 363 с.
299. Бабайлов, С.П. Парамагнитные комплексы лантанидов с краунэфирами. Конференция "Медицинская геномика и протеомика": сборник тезисов / С.П. Бабайлов, А.В. Мордвинцева. - Новосибирск. - 2009. - С. 83.
300. 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.

301. Adamovich, S. N. Synthesis and crystal structure of 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazoniumcyclooctadecane bis(4-chloro-2-methylphenoxyacetate) / S. N. Adamovich, A. N. Mirskova, R. G. Mirskov, U. Schilde // Chemistry Central Journal. - 2011. - 5:23. <http://journal.chemistrycentral.com/content/5/1/23>
302. The Merck Index. 13 th Edition. Ed. M. J. O'Neil, M. Smith, P. E. Heckelman. - 2001. - Merck & Co. Inc. - NJ. - P-1785. - Monograph Number: 10074.
303. Nakamura, S. The target compounds are achieved by using 1-(1H-Benzoimidazol-2-yl)ethanone / S. Nakamura, N. Tsuno, M. Yamashita, L. Kawasaki, S. Ohta, Y. Ohishi // J. C. S. Perkin Trans. - 2001. - V. 1. - 429-433.
304. Vinodkumar, R. Synthesis, anti-bacterial, anti-asthmatic and anti-diabetic activities of novel N-substituted 2-(4-styrylphenyl)-1H-benzimidazole and N- substituted -3[4-(1H-benzimidazole-2-yl)-phenyl]acrylic acid tert-butyl ester / R. Vinodkumar, S. D. Vaidya, B. V. S. Kumar, U. N. Bhise, S. B. Bhirud, U. C. Mashelkar // Arkivoc. - 2008. - (xiv) . P. 37-44.
305. The Register of Pharmaceutical Drugs of Russia. 2000-2010, www.rlsnet.ru
306. Shabanov, P.D. Применение Метапрота в неврологии / P.D. Shabanov // Terra Medica Nova. - 2009. - № 3. - P. 34. www.terramedica.spb.ru
307. Pernak, J. Synthesis and antimicrobial activities of new pyridinium and benzimidazolium chlorides / J. Pernak, J. Rogoz'a, I. Mirska // Eur. J. Med. Chem. - 2001. - 36(4). - P. 313-320.
308. 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. - № 22. - C. 330-331.
309. Grimmet, M.R. Comprehensive Heterocyclic Chemistry / M.R. Grimmet // Eds. Katritzky A.R., Rees C.W., Seriven E.F., Pergamon Press, Oxford, Vol. 3. -1996. - P. 77-200.
310. Лукевиц, Э. Гетероциклы на мировом рынке лекарственных средств / Э. Лукевиц, Л. Игнатович. - Рига: Латв. АН. - 1992. - 40 с.

311. Байкалова, Л.В. Комплексы винильных производных имидазолов в качестве лекарственных средств и перспективных физиологически активных соединений / Л.В. Байкалова, Б.А. Трофимов, В.А. Баринов, З.Х. Бабаниязова, С.И. Кулинич, В.В. Дворниченко, Д.М. Пономаренко // Наука - производству. - 2003. - № 6(62). - С. 23-26.
312. Паршина, Л.Н. Синтез, строение и биологическая активность металлокомплексов N-алкенилимидазолов / Л.Н. Паршина, Б.А. Трофимов // Изв. АН. Сер. хим. - 2011. - № 4. - С. 589-602.
313. Калетина, Н.И. Сульфат тетра-[(1-β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол]-цинка (II) гидрат, проявляющий бактериостатическую активность / Н.И. Калетина, Н.Ю. Якушева, В.Ф. Захарова, Н.В. Козлова, Л.П. Лазурина, Е.П. Пашков, Е.В. Арзамасцев, Ю.И. Афанасьев, Ю.Я. Харитонов, П.В. Калущий // Пат. РФ 2056426; Бюл. изобрет. - 1996. - № 8.
314. Калетина, Н.И. Комплексы меди (II) и никеля (II) с 1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитро-имидазолом / Н.И. Калетина, О.Ф. Кокорникова, Ю.И. Афанасьев, Е.В. Арзамасцев, Г.Е. Рубинов, В.Ф. Захарова, А.Г. Бельтюкова, А.Ю. Барышников, Г.И. Калетин // Пат. РФ 2098421; Бюл. изобрет. - 2002. - № 32.
315. 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.
316. Воронков, М.Г. Реакции кремнийорганических производных 1,1-диметилгидразина с метилиодидом / М.Г. Воронков, Б.А. Гостевский, Б.А. Шаинян, В.И. Рахлин, Р.Г. Мирсков, О.С. Макарова // Докл. АН. - 2005. - Т. 400. - № 4. - С. 483-486.
317. Мирсков, Р. Г. Кремнийорганические производные 1,1-диметилгидразина / Р. Г. Мирсков, В. И. Рахлин, С. Н. Адамович, О. С. Макарова, М. Г. Воронков // Ж. Хим. в интересах уст. развития. - 2007. - Т. 15. - № 1. - С. 1- 9.

318. Лопырев, В. А. Прикладная химия 1,1-диметилгидразина и его производных / В. А. Лопырев, Г.В. Долгушин, М.Г. Воронков // ЖПХ. - 1998. - Т. 71. - Вып. 8. - С. 1233-1247.
319. Лопырев, В.А. Новые пути утилизации высокотоксичного компонента ракетного топлива - 1,1-диметилгидразина / В.А. Лопырев, Г.В. Долгушин, Б.М. Ласкин // Рос. хим. ж. - 2001. - Т. XLV. - № 5-6. - С. 149-156.
320. 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. Гайдуль, М. Г. Воронков // Бюллетень СО РАМН - 2009. - № 6 (140). - С. 73-79.
321. 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.
322. Расулов, М. М. Комплекс трис-(2-гидроксиэтил)амина 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.
323. Safit, J.N. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies / J.N. Safit, V. Bonavida // Cancer Res. - 1992. - Vol. 52. - P. 6630-6634.
324. Лимонов, В.Л. Влияние производного индолилтиоалканкарбоновой кислоты на пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток у интактных мышей / В.Л. Лимонов, А.В. Шурлыгина, М.В. Робинсон, Е.В. Мельникова, О.П. Колесникова, К.В. Гайдуль, А.Н. Мирскова, В.А. Труфакин // Бюл. СО РАМН. - 2005. № 1. - С. 70-73.

325. Колесникова, О.П. Изучение иммуотропной активности у новых производных арилгетероалканкарбоновых кислот / О.П. Колесникова, О.Т. Кудаева, Т.Г. Сухенко, А.П. Лыков, Г.Г. Левковская, М.Г. Воронков, К.В. Гайдуль, В.А. Козлов // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2006. - Т. 69. - №3. - С.47-49.
326. Колесникова, О.П. Селективные иммунодепрессивные свойства нового производного индолилтиоалканкарбоновой кислоты / О.П. Колесникова, О.Т. Кудаева, Е.В. Ненашева, И.А. Гольдина, Е.В. Гойман, А.П. Лыков, И.В. Сафронова, В.Л. Лимонов, А.Н. Мирскова, Е.В. Рудякова, К.В. Гайдуль // Бюл. СО РАМН. - 2007. - №2 (124). - С. 14-18.
327. 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 // Международная конференции РААКИ (Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов), 2007. - Москва // Российский аллергологический журнал. - 2007. - Прил. 1. - № 3. - С. 76.
328. Gasparyan, A. Y. The Role of Aspirin in Cardiovascular Prevention: Implications of Aspirin Resistance / A. Y. Gasparyan, T. H. Watson, G. Y. Lip // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - V. 51. - №19. - P. 1829-1843. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.080>.
329. Wu, K. K. Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents / K. K. Wu // Med. Chem. - 2007. - V. 6. - № 4. - P. 278-292. <http://www.benthamscience.com/cmcaiaa/contabs/cmcaiaa6-4.htm>.
330. Amman, R. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate / R. Amman, B. A. Peskar // Eur. J. Pharmacol. - 2002. - V. 447. - №1. - P. 1-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01828-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01828-9).

331. Vane, J. R. The mechanism of action of aspirin / J. R. Vane, R. M. Botting // *Thromb. Res.* - 2003. - V. 110. - №5,6. - P. 255-258.
332. Shiotani, A. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future / A. Shiotani, T. Kamada, K. Haruma // *J. Gastroenterol.* - 2008. - V. 43. - №8. - P. 581-588. DOI: 10.1007/s00535-008-2206-5.
333. Thayer, A. M. Custom manufacturers take on DRUG SOLUBILITY ISSUES to help pharmaceutical firms move products through development / A. M. Thayer, C.& E.N. Houston // *Chem. Eng. News.* - 2010. - V. 88. - №. - P. 13-18. DOI: 10.1021/cen-v088n022.p013.
334. Babu, N. J. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals / N. J. Babu, A. Nangia // *Cryst. Growth Des.* - 2011. - V. 11. - P. 2662-2679. dx.doi.org/10.1021/cg200492w.
335. Smiglak, M. The Second Evolution of Ionic Liquids: From Solvents and Separations to Advanced Materials - Energetic Examples from the Ionic Liquid / M. Smiglak, A. Metlen, R. D. Rogers // *Cookbook. Acc., Chem. Res.* - 2007. - V. 40. - № 11. - P. 1182-1192. DOI: 10.1021/ar7001304
336. Smith, K. B. Solubilities of Pharmaceutical Compounds in Ionic Liquids / K. B. Smith, R. H. Bridson, G. A. Leeke // *Chem. Eng. Data.* - 2011. - V. 56. - № 5. - P. 2039-2043. DOI: 10.1021/je101040p.
337. Oshlack, B. Salt of aspirin / B. Oshlack, F. Pedi, J. Zirlis // *Eur. Pat.* 519371 A1 19921223. - 1992.
338. Bica, K. In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid / K. Bica, C. Rijksen, M. Nieuwenhuyzen, R. D. Rogers // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2010. - № 12. - P. 2011-2017. DOI: 10.1039/b923855g
339. Wan Lucy S. C. Interaction of salicylic acid with quaternary ammonium compounds / S. C. Wan Lucy // *J. Pharm. Sci.* - 1968. - V.57. - № 11. - P. 1903-1906. DOI: 10.1002/jps.2600571116.

340. Pang, W. Patient-controlled analgesia with tramadol versus tramadol plus lysine acetyl salicylate / W. Pang, S. Huang, C.C. Tung, M.P. Huang // *Anesth. Analg.* - 2000. - V. 91. - № 5. - P. 1226-1229.
341. Salazar, L. A. Synergistic antinociceptive interaction between aspirin and tramadol, the atypical opioid analgesic / L. A. Salazar, R. V. Martinez, F. J. Lopez-Munoz // *Drug Dev. Res.* - 1995. - V. 36. - № 3. - P. 119-124.
DOI: 10.1002/ddr.430360304.
342. Pitten, F.A. Antimicrobial efficacy of antiseptic mouthrinse solutions / F.A. Pitten, A. Kramer // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 1999. - V. 55. - № 2. - P. 95-100.
343. Cieniecka-Rosłonkiewicz, A. Synthesis, anti-microbial activities and anti-electrostatic properties of phosphonium-based ionic liquids / A. Cieniecka-Rosłonkiewicz, J. Pernak, J. Kubis-Feder, A. Ramani, A. J. Robertson, K. R. Seddon // *Green Chem.* - 2005. - № 7. - P. 855-862. DOI: 10.1039/B508499G
344. Carson, L. Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids / L. Carson, P. K. W. Chau, M. J. Earle, M. A. Gilea, B. F. Gilmore, S. P. Gorman, M. T. McCann, K. R. Seddon // *Green Chem.* - 2009. - № 11. - P. 492-497. DOI: 10.1039/B821842K.
345. Edward, R. The Neutral Solvolysis of the Aspirin Anion in Aqueous and Mixed Solvents / R. Edward, R. Garret // *J. Org. Chem.* - 1961. - V. 26. - № 10. - P. 3660-3663. DOI: 10.1021/jo01068a010.
346. 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.
347. Адамович С. Н., Федосеев А. П., Киборг Р. В., Мирсков Р. Г., Мирскова А. Н. Перспективные стимуляторы повышения выхода бактериальной массы *Staphylococcus aureus* (для получения протеина А) // *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* - 2012. - № 5(1). - С. 173-176.

348. 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. - № 1(6). - С. 70-73.
349. Колесникова, О.П. РТПХ-индуцированные расстройства иммунитета как экспериментальные модели для поиска новых биологически активных соединений: дисс. ... док. мед. наук: Колесникова Ольга Петровна. - Новосибирск. - 2000. - 332 с.
350. Born, J.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / J.V.R. Born // Nature. - 1962. - V. 194. - N 5. - P. 927-929.
351. Smith, J.B. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelets / J.B. Smith, C.M. Ingerman, M.J. Silver // J. Lab. Clin. Med. - 1976. - V. 88. - P. 167-172.
352. Терсков, И. А. Метод химических (кислотных) эритрограмм / И. А. Терсков, И. И. Гительзон // Биофизика. - 1957. - Т. 11. - Вып. 2. - С.259-266.
353. Лопухин, Ю.М. Регистрация хемилюминесценции составных частей сыворотки крови в присутствии двухвалентного железа / Ю.М. Лопухин, Ю.А. Владимиров, М.Н. Молоденков // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1983. - Т. 95. - № 2. - С. 61-63.
354. Манн, Ч. Неводные растворители в электрохимии / Ч. Манн. - М.: - 1974. - С. 7-84.
355. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. - М.: Мир. - 1976. - 438 с.