

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТ  
ХИМИИ СИЛИКАТОВ ИМ. И.В. ГРЕБЕНЩИКОВА РОССИЙСКОЙ  
АКАДЕМИИ НАУК

*На правах рукописи*

**Кондратенко Юлия Андреевна**

**Синтез, строение и свойства новых внутрикомплексных  
соединений трис(2-гидроксиэтил)амин**

02.00.04 – физическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Кочина Татьяна Александровна

Санкт-Петербург – 2018

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	Стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b><u>ГЛАВА 1. АТРАНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)</u></b>	11
1.1. 2-Гидроксиэтиламины: получение и общие свойства	11
1.2. Трис(2-гидроксиэтил)амин в образовании внутрикомплексных соединений (атранов)	13
1.3. Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли протонных кислот (протатраны)	16
1.3.1. Синтез	16
1.3.2. Строение	17
1.3.3. Реакционная способность	25
1.3.4. Биологическая активность	27
1.3.5. Протонные алканоламмониевые ионные жидкости	31
1.4. Комплексы трис(2-гидроксиэтил)амин с солями переходных металлов	36
1.4.1. Синтез и строение	36
1.4.2. Биологическая активность	43
1.4.3. Каталитическая активность	44
1.5. Заключение	46
<b><u>Глава 2. ВНУТРИКОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ТРИС(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)АМИНА (РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ)</u></b>	49
2.1. Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли карбоновых кислот	49
2.1.1. Синтез, идентификация и реакционная способность	49
2.1.2. Исследование структурных особенностей	51
2.1.3. Термическое поведение	67
2.2. Галогениды тетраакис(2-гидроксиэтил)аммония	68
2.2.1. Синтез и строение	68

2.2.2. Термическое поведение	73
2.2.3. Реакционная способность	74
2.3. Комплексы трис(2-гидроксиэтил)аминa с солями переходных металлов	77
2.3.1. Комплексы с солями Zn(II)	78
2.3.2. Комплексы с солями Co(II)	85
2.3.3. Комплексы с солями Cu(II)	94
2.3.4. Термическая устойчивость комплексов ТЕА	98
2.4. Биологическая активность соединений трис(2-гидроксиэтил)аминa	106
2.4.1. Влияние протатранов на ростовые свойства гриба <i>Rhizopus oryzae</i>	106
2.4.2. Противомикробная активность протатранов и комплексов ТЕА	108
2.4.3. Влияние протатранов на рост и развитие растений	110
<b><u>Глава 3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ИССЛЕДОВАНИЯ</u></b>	113
3.1. Основные методы исследования и методики экспериментов	113
3.2. Методы синтеза внутрикомплексных соединений ТЕА	117
3.2.1. Синтез трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей	118
3.2.2. Синтез соединений <i>тетраakis</i> (2-гидроксиэтил)аммония	122
3.2.3. Синтез комплексов ТЕА с солями переходных металлов	124
<b>ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ</b>	130
<b>Список используемых сокращений и условных обозначений</b>	132
<b>Список цитированной литературы</b>	134

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы работы.** Внутриконтплексные соединения трис(2-гидроксиэтил)амина (ТЕА) или атраны характеризуются уникальной циклической структурой и биологической активностью широкого спектра действия. После открытия академиком М. Г. Воронковым специфической биологической активности силатранов интерес к данному классу соединений резко возрос. На основе атранов созданы лекарственные препараты и средства комплексного действия (иммуномодуляторы, адаптогены и др.) [1-7 и др.], находящие применение в медицине, фармацевтике, сельском хозяйстве и других областях. Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли (протатраны) и комплексы ТЕА зарекомендовали себя как эффективные и селективные катализаторы в различных химических реакциях, представляющих интерес как для фундаментальной науки, так и для химической промышленности [8-12 и др.]. Протатраны являются представителями многочисленного класса соединений – ионных жидкостей, обладающих огромным потенциалом применения в различных областях науки и техники. В связи с этим актуальным является поиск и разработка методов синтеза новых биологически активных веществ в ряду представителей класса атранов. Несмотря на наличие ряда отдельных публикаций, посвященных внутриконтплексным соединениям ТЕА, в литературе отсутствует обобщенная информация об изучении структурных особенностей, свойств и биологической активности соединений 2-гидроксиэтиламинов с солями переходных металлов.

**Цель диссертационной работы** заключалась в получении и исследовании строения и свойств новых соединений ТЕА – трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей биологически активных карбоновых кислот, галогенидов *тетрактис*(2-гидроксиэтил)аммония и комплексов ТЕА с солями переходных биометаллов (Co(II), Cu(II) и Zn(II)).

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие основные задачи:

1. Синтезировать ряд новых трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей карбоновых кислот (бензойная, коричная, салициловая, янтарная, малоновая, щавелевая, яблочная и лимонная), исследовать их структурные особенности и свойства комплексом физико-химических методов.
2. Разработать новые подходы к синтезу галогенидов *тетра*кис(2-гидроксиэтил)аммония, исследовать их строение, термическую устойчивость и реакционную способность.
3. Синтезировать новые координационные соединения на основе ТЕА, переходных биометаллов (Cu(II), Co(II) и Zn(II)) и анионов неорганических или карбоновых кислот (бензойная, коричная (Cin), салициловая (Sal) и янтарная (Suc)), исследовать их строение и термическое поведение.
4. Изучить влияние синтезированных трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей и комплексов ТЕА на жизнедеятельность микроорганизмов (грибов и бактерий), а также на рост и развитие сельскохозяйственных культур (на примере семян кресс-салата).

**Научная новизна** работы состоит в следующем:

Впервые синтезирован и охарактеризован ряд ранее неизвестных трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей биологически активных карбоновых кислот (бензойная, коричная, салициловая, янтарная, малоновая, щавелевая, яблочная и лимонная). Методом монокристалльной рентгеновской дифракции исследована конформация трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона в солях салициловой, щавелевой, малоновой и янтарной кислот. Впервые обнаружено, что в зависимости от внутри- и межмолекулярных взаимодействий конформация катиона может изменяться от трициклической (*эндо*-конформация) до редкой бициклической (*эндо-экзо*-конформация).

Разработан одностадийный способ получения галогенидов (F, Cl) *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммония без образования побочных продуктов, впервые установлена их кристаллическая структура и исследовано их взаимодействие с этоксисиланами  $\text{RSi}(\text{OEt})_3$  ( $\text{R}=\text{CH}_3, \text{OEt}$ ) и солями переходных металлов (Cu(II), Co(II), Zn(II)).

Впервые синтезирован ряд моно- и биядерных комплексов ТЕА с солями переходных биометаллов (Cu(II), Co(II) и Zn(II)), установлена их кристаллическая структура и исследована термическая устойчивость.

Исследована биологическая активность (влияние на рост и развитие грибов и бактерий; ростовые характеристики растений) новых соединений на основе трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей и Zn(II), Cu(II), Co(II) комплексов ТЕА.

**Практическая значимость.** Синтезирован и широко исследован ряд новых представителей класса атранов – трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей и комплексов ТЕА с солями переходных металлов (Cu, Co и Zn). Благодаря уникальной циклической структуре соединений, а также содержанию биологически активных компонентов, атраны обладают широким спектром полезного действия. Результаты исследований биологической активности показали, что полученные соединения могут найти широкое применение в медицине, фармацевтике, сельском хозяйстве, микробиологии и других областях. Предложены удобные подходы к синтезу новых соединений ТЕА, представляющих интерес для координационной, бионеорганической и физической химии.

**Диссертационная работа была выполнена** в лаборатории кремнийорганических соединений и материалов Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук (ИХС РАН) (2014-2017 гг) под руководством д.х.н., профессора Т. А. Кочиной. Исследования выполнялись в рамках тем НИР «Физико-химические основы формирования новых керамических, стеклообразных, полимерных и металлических материалов и покрытий с заданным комплексом свойств» (2013-2015 гг) и

«Многофункциональные стеклообразные, стеклокерамические и органосиликатные материалы и покрытия нового поколения» (2016-2018 гг). Исследование было поддержано грантом программы «У.М.Н.И.К.» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (автор – руководитель проекта).

#### **Защищаемые положения.**

1. Синтез, идентификация и термическая устойчивость трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей карбоновых кислот (бензойной, коричной, салициловой, янтарной, малоновой, щавелевой, яблочной и лимонной).
2. *Эндо*-конформация трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона в солях: салицилата, гидрооксалата, гидромалоната и гидросукцината трис(2-гидроксиэтил)аммония ( $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3]\text{X}$ , где  $\text{X} = \text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}_2$ ,  $\text{C}_2\text{O}_4\text{H}$ ,  $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ ). Редкая *эндо-экзо*-конформация катиона в соли сукцината трис(2-гидроксиэтил)аммония  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3]_2(\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2)$ .
3. Способ синтеза, кристаллическая структура, реакционная способность и термическое поведение галогенидов (F, Cl) *тетракис*(2-гидроксиэтил)аммония.
4. Синтез, кристаллическая структура и термическое поведение моно- и биядерных Zn(II), Cu(II) и Co(II) комплексов ТЕА.
5. Высокое противомикробное действие внутрикомплексных соединений ТЕА по отношению к бактерии *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк). Положительное влияние растворов (конц. 0.03-0.0003 мг/л) протатранов коричной, бензойной и малоновой кислот на прорастание семян и ростовые характеристики проростков кресс-салата.

**Достоверность** результатов исследования обеспечивается использованием современных и известных физико-химических методов исследования, воспроизводимостью полученных данных.

**Апробация работы.** Результаты работы доложены на международных и российских конференциях в 6 устных и 9 стендовых сообщениях: XV Всероссийской молодежной научной конференции с элементами научной школы – «Функциональные материалы: синтез, свойства, применение» (Санкт-Петербург, 2014); V Научно-технической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых «Неделя науки - 2015» (Санкт-Петербург, 2015); IX International conference of young scientists on chemistry „Mendeleev-2015” (Saint Petersburg, 2015); Междисциплинарном научном форуме «Новые материалы. Дни науки. Санкт-Петербург 2015» (Санкт-Петербург, 2015); Региональной конференции «Инновационно – технологическое сотрудничество в области химии для развития Северо – Западного Региона России» (Санкт-Петербург, 2015); Международном симпозиуме «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства» (Санкт-Петербург, 2015); Научной конференции «Неорганическая химия – фундаментальная основа материаловедения керамических, стеклообразных и композиционных материалов» (Санкт-Петербург, 2016); II Всероссийской научно-технической конференции с участием молодых ученых «Инновационные материалы и технологии в дизайне» (Санкт-Петербург, 2016); XIX Молодёжной конференции-школе по органической химии (Кластер конференций «Оргхим-2016», Санкт-Петербург, 2016); VI Международном симпозиуме по металлоорганической химии с элементами научной школы (Кластер конференций «Оргхим-2016», Санкт-Петербург, 2016); XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016); Региональной конференции «Инновационно – технологическое сотрудничество в области химии для развития Северо – Западного Региона России» (Санкт-Петербург, 2016); 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry (Nizhny Novgorod, 2017); XIV Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико-химия и технология неорганических материалов» (Москва, 2017); XVI Молодежной научной конференции ИХС РАН (Санкт-Петербург, 2017).



**Публикации.** Основное содержание работы представлено в 23 публикациях, включая 8 статей в рецензируемых научных журналах и 15 тезисов докладов.

**Личный вклад автора** заключается в работе с литературными источниками; постановке эксперимента; разработке методов синтеза, получении и характеристике большинства внутрикомплексных соединений ТЕА, выращивании кристаллов. Автор принимал непосредственное участие в анализе данных рентгеноструктурного анализа, и структур из CCDC, интерпретации экспериментальных данных (ИК, ЯМР спектроскопия, ТГ, ДСК и др.)) и подготовке всех публикаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), изложения основных результатов работы (глава 2), описания экспериментальной части работы (глава 3), выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка цитированной литературы, включающего 211 наименований. Общий объем работы составляет 156 страниц машинописного текста, в том числе 45 рисунков, 18 схем и 12 таблиц.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность д.х.н. Кочиной Т.А. за руководство данной работой, д.х.н. Игнатьеву И.С., Фундаменскому В.С. и к.т.н. Уголкову В.Л. за ценные консультации и помощь при выполнении диссертационной работы. Автор также благодарит коллектив сотрудников отдела светофизиологии растений и биопродуктивности агроэкосистем АФИ РАСХН (под руководством к.б.н. Г.Г. Пановой), кафедры технологии микробиологического синтеза СПбГТИ(ТУ) (под руководством к.б.н. Г.Г. Няниковой), кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (под руководством профессора В.В. Теца) за помощь в исследовании биологической активности синтезированных соединений. Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Оптические и лазерные методы исследования вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава

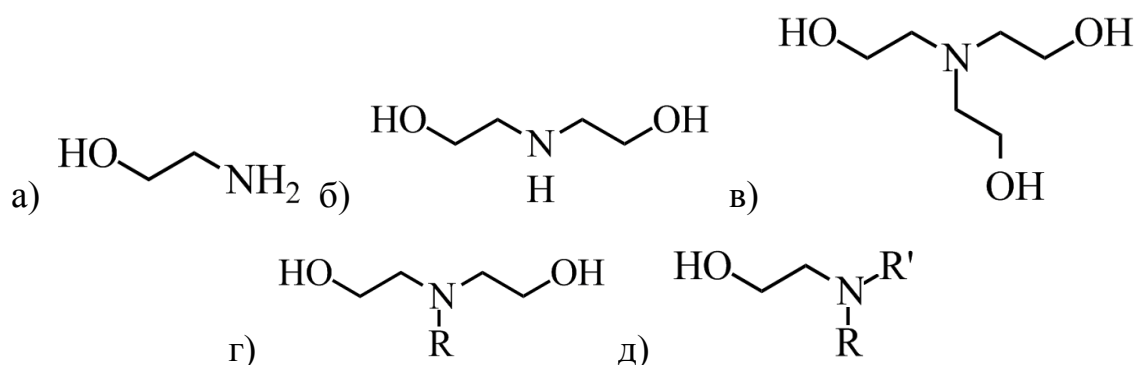
вещества», «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования», «Магнитно-резонансные методы исследования», за что автор выражает благодарность сотрудникам данных РЦ и отдельную благодарность к.г.-м.н. А.А. Золотареву, Т.Л. Паниковскому и В.В. Суслонову.

Автор благодарит Фонд содействия инновациям за предоставленную финансовую поддержку.

# Глава 1. АТРАНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

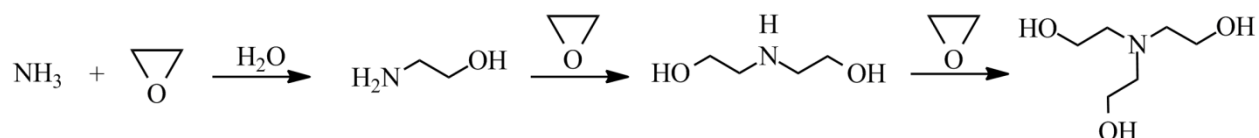
## 1.1. 2-Гидроксиэтиламины: получение и общие свойства

2-Гидроксиэтиламины представляют собой соединения, содержащие аминогруппу, связанную с одной или несколькими гидроксиэтильными группами. К ним относятся 2-гидроксиэтиламин (моноэтаноламин, МЕА), бис(2-гидроксиэтил)амин (диэтаноламин, ДЕА), трис(2-гидроксиэтил)амин (триэтаноламин, ТЕА) и другие 2-гидроксиэтиламины, содержащие различные заместители R и R' (схема 1). 2-Гидроксиэтиламины обладают всеми свойствами, характерными как для аминов, так и для спиртов. Их взаимодействие с протонными кислотами приводит к образованию аммониевых солей, а в определенных условиях (повышенная температура, катализаторы) – сложных эфиров [13].



**Схема 1.** 2-гидроксиэтиламины (R, R' = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, др.)

ТЕА, ДЕА и МЕА получают взаимодействием окиси этилена с водным раствором аммиака (схема 2). Поскольку аммонолиз представляет собой три последовательные реакции, то его продуктами является смесь моно-, бис- и трис(2-гидроксиэтил)аминов. Соотношение продуктов можно регулировать путем изменения соотношения исходных реагентов [14, 15].

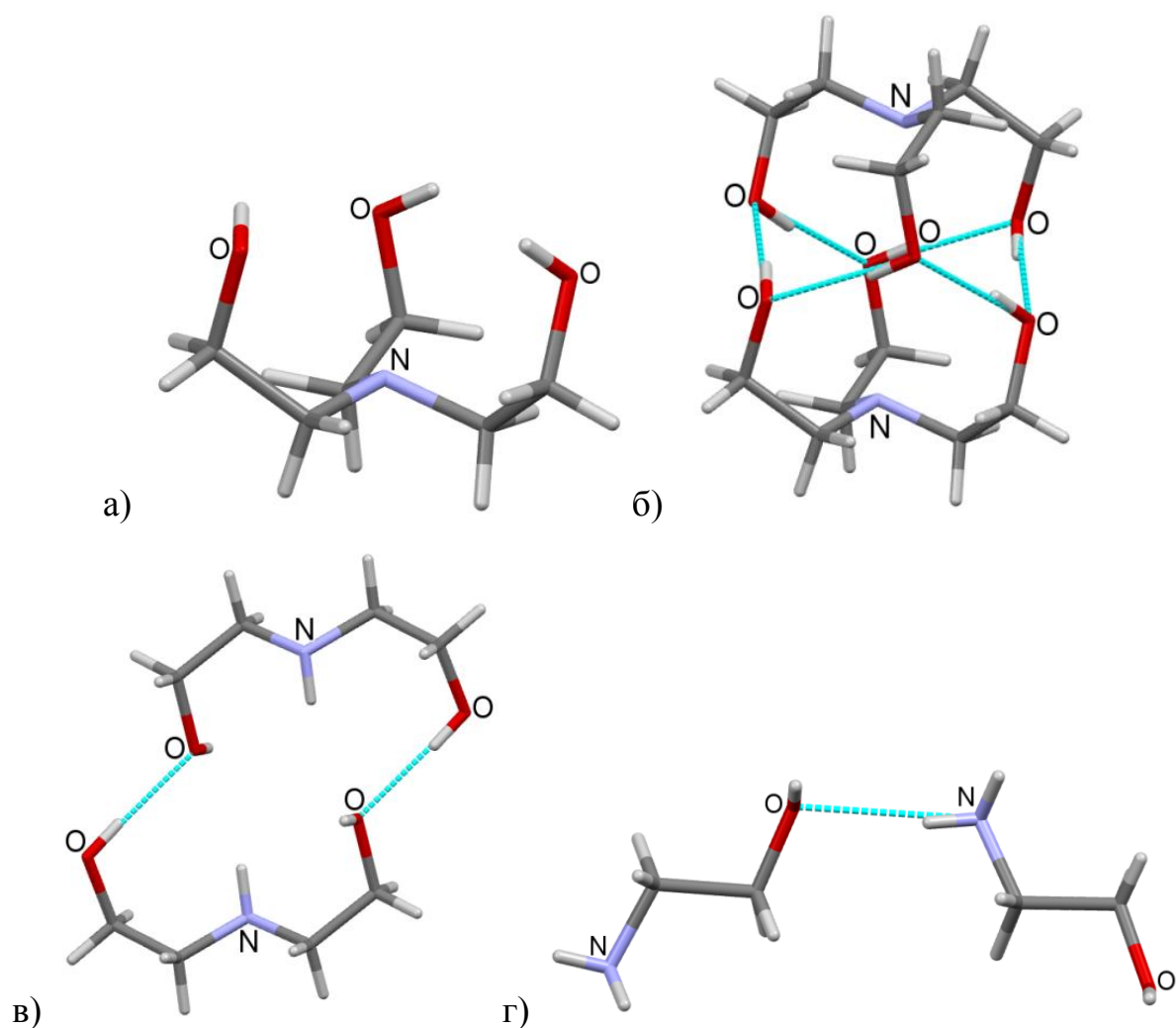


**Схема 2.** Получение 2-гидроксиэтиламинов

2-Гидроксиэтиламины находят применение в медицине и косметологии. По международной классификации токсичность ТЕА находится в интервале от практически нетоксичного до слаботоксичного вещества ( $LD_{50}$  4.19 – 11.26 г/кг для крыс) [16]. При длительном применении он не оказывает мутагенного, канцерогенного или содействующего канцерогенезу действия [3, 16].

Среди 2-гидроксиэтиламинов, ТЕА привлекает наибольший интерес исследователей благодаря содержанию сразу трех гидроксильных групп и возможности образования внутрикомплексных соединений трициклического строения.

Молекула ТЕА характеризуется *эндо*-конформацией (неподеленная пара электронов азота направлена внутрь абжура из трех гидроксиэтильных групп (рисунок 1 а) [17] и в кристаллической фазе существует только в форме димеров, в которых молекулы мономеров связаны шестью сильными водородными связями (рисунок 1 б). Водородное связывание в молекулах ДЕА и МЕА представлено на рисунке 1 в, г [18].



**Рисунок 1.** Эндо-конформация ТЕА (а) и водородное связывание в молекулах ТЕА (б); ДЕА (в); МЕА (г)

## 1.2. Трис(2-гидроксиэтил)амин в образовании внутрикомплексных соединений (атранов)

Исследования в области внутрикомплексных соединений трис(2-гидроксиэтил)амин активно начали развиваться после открытия специфической биологической активности силатранов академиком М. Г. Воронковым во второй половине прошлого столетия. Силатраны – это внутрикомплексные кремнийорганические эфиры трис(2-гидроксиэтил)амин, содержащие пентакоординированный атом кремния (рисунок 2 а).

Многолетние фармакологические и биохимические исследования показали [1-3, 19-21], что силатраны обладают широким спектром полезного биологического действия. Так, 1-этоксисилатран (мигулен) является канцеростатиком, обладающим специфической противоопухолевой активностью. Он стимулирует образование коллагена, интенсифицирует развитие соединительнотканной стромы и эффективно тормозит рост опухолевой паренхимы без ущерба для здоровых органов и тканей [1]. 1-Хлорметилсилатран обладает ярко выраженным ростостимулирующим действием и используется в медицине и косметологии (препарат мивал) для лечения гнездной алопеции [2]. В сельском хозяйстве силатраны используют для ускорения роста и увеличения урожайности картофеля, томатов, зерновых культур. Добавление силатранов в корм животных и птиц позволяет повысить их репродуктивность, жизнеспособность и развитие [3].

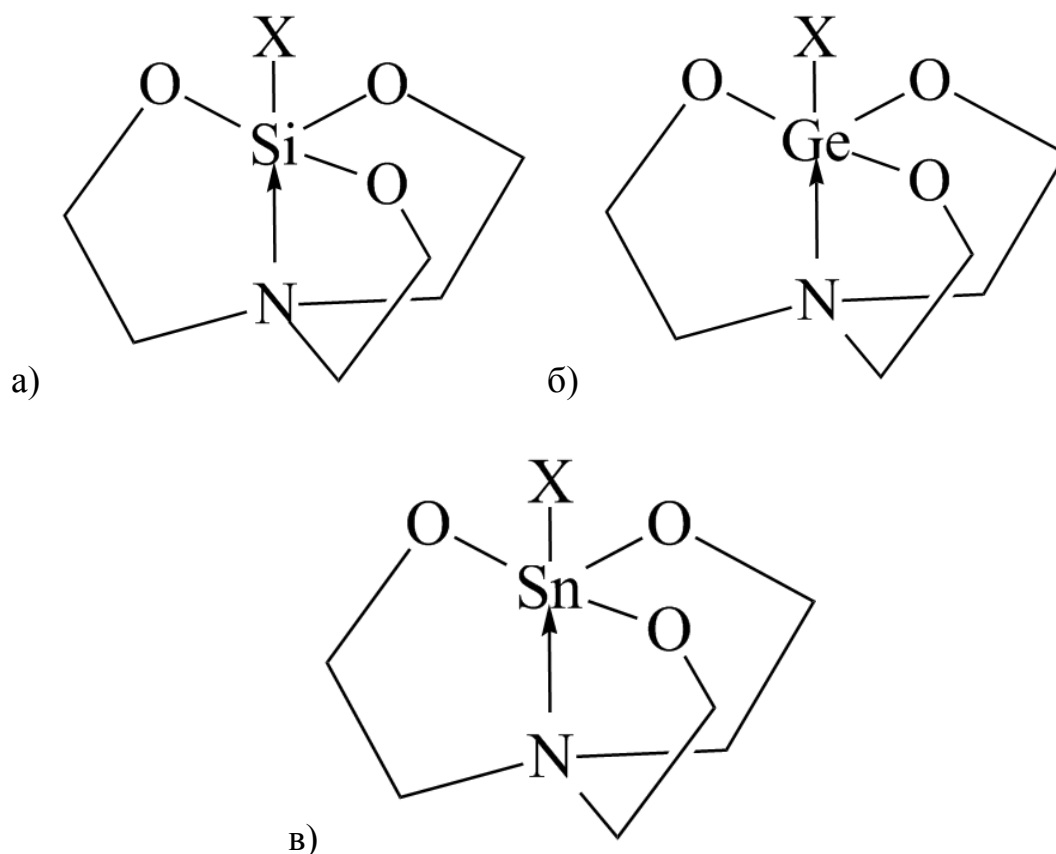
Следует отметить, что взаимодействие ТЕА с германий- и оловоорганическими соединениями, как и в случае силатранов, приводит к образованию пентакоординированных внутрикомплексных соединений – герматранов ( $XGe(OCH_2CH_2)_3N$ , X – заместитель при атоме Ge, рисунок 2 б) и станнатранов ( $XSn(OCH_2CH_2)_3N$ , где X – заместитель при атоме Sn, рисунок 2 в).

Силатраны и их изоструктурные аналоги (герматраны, станнатраны), образованные элементами 14 группы (Si, Ge, Sn), часто объединяют общим понятием «металлатраны» из-за их схожего строения и свойств. Металлатраны наряду с другими производными ТЕА составляют класс атранов, которые характеризуются уникальным циклическим строением.

Молекула атрана представляет собой каркасную конструкцию из трех ветвей, концы которых сходятся в двух трехлучевых узлах (рисунок 2) с образованием трех пятичленных циклов, что несколько напоминает трехлепестковый бутон. Наиболее интересная деталь такой конструкции — смещение узлового атома азота из плоскости окружающих его трех атомов углерода по направлению к элементу (Si, Ge, Sn), который находится в

другом узле. Это результат так называемой трансаннулярной (с англ. *transannular* — сквозная кольцевая) связи [22].

Высокую и специфическую биологическую активность силатранов можно объяснить их необычной тригонально-пирамидальной структурой, содержащей эту трансаннулярную донорно-акцепторную связь  $N \rightarrow Si$ , приводящей, наряду с индуктивным взаимодействием между атомами азота и кислорода через систему  $\sigma$ -связей и через пространство внутри гетероциклического скелета, к высокому дипольному моменту молекулы (7-10 D) и повышенной электроотрицательности эндоциклических атомов кислорода, т.е. их нуклеофильности [19, 23].



**Рисунок 2.** Металлатраны: а) силатраны; б) герматраны; в) станнатраны (X = Alk, OAlk, Hal и др.)

Всестороннее исследование силатранов инициировало открытие новых представителей атранов, среди которых особое место занимают атраны ионного строения: трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли протонных кислот

(протатраны) и координационные соединения ТЕА с солями переходных металлов (гидрометаллатраны). В настоящей главе основное внимание уделяется методам синтеза, молекулярному строению и биологической активности протатранов и гидрометаллатранов.

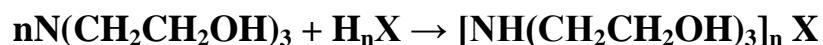
### **1.3. Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли протонных кислот (протатраны)**

Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли или протатраны представляют собой ионные соединения ТЕА с протонными кислотами общей формулы  $N^+H(CH_2CH_2OH)_3 \cdot X^-$ , где  $X^-$  – анион протонной кислоты. Исследования протатранов начались в 70-х гг. прошлого столетия под руководством академика М. Г. Воронкова, и на сегодняшний день синтезирован ряд трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей как с неорганическими ( $X = Hal, NO_3, ClO_4, HS, HSeO_3$  и др.) [24-34], так и с органическими анионами ( $X = CH_3COO, 2-CH_3-C_6H_4OCH_2COO, 4-Cl-C_6H_4SCH_2COO^-$  и др.) [35-42]. Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли биологически активных карбоновых кислот привлекают особый интерес. Среди них, можно выделить лекарственный препарат трекрезан (крезацин), методы его синтеза защищены патентами Японии, Франции, Великобритании, Швейцарии и других стран [43-45], его ближайший аналог – хлоркрезацин и другие биологически активные протатраны. В данном разделе представлены основные способы получения и результаты исследования строения, физико-химических свойств и биологической активности трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей.

#### **1.3.1. Синтез**

Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли легко образуются взаимодействием эквимольных количеств ТЕА с протонными кислотами, как правило в спиртовой или водной среде (схема 3) [46]:

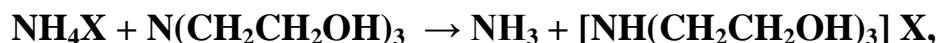




### Схема 3 [46]

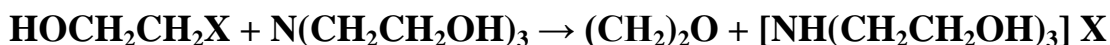
Взаимодействие ТЕА с протонными кислотами сопровождается диссоциацией кислоты и переносом протона к атому азота ТЕА с образованием трис(2-гидроксиэтил)аммониевых катионов  $[\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$  и анионов протонных кислот  $\text{X}^{n-}$ .

М. Г. Воронков с соавторами [46] разработали оригинальный метод синтеза трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей неорганических кислот, основанный на взаимодействии ТЕА с соответствующими солями аммония  $\text{NH}_4\text{X}$  как в водной или безводной среде, так и в отсутствие растворителя (схема 4):



**Схема 4.** Получение протатранов неорганических кислот ( $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{NO}_3, \text{ClO}_4$ ) [46]

Галогениды трис(2-гидроксиэтил)аммония могут быть также получены взаимодействием ТЕА с соответствующими 2-галогенэтанолами [34] (схема 5):



### Схема 5 [34]

Продукты реакции, трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли, представляют собой водорастворимые бесцветные твердые вещества или вязкие бесцветные или желтоватые жидкости.

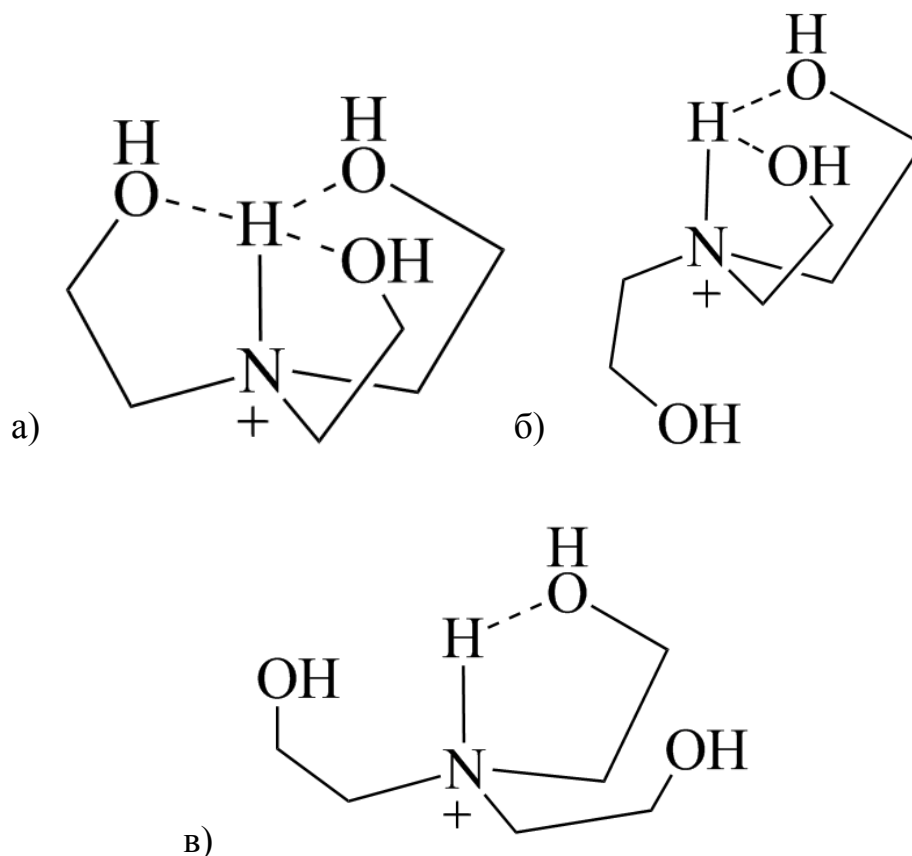
## 1.3.2. Строение

Впервые молекулярная и кристаллическая структура трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей методом рентгеновской дифракции была

установлена в 1981 году для 2-метилфеноксиацетата трис(2-гидроксиэтил)аммония  $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+ \cdot 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{COO}^-$  (крезацин, трекрезан) [35]. Именно после установления структуры трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона, соли стали известны как протатраны. По данным рентгеновской дифракции протатрановый катион  $[\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$  имеет трициклическую атрановую структуру со связью  $\text{N} \rightarrow \text{H}$ , направленной вовнутрь протатранового остова (рисунок 3 а). Три атома кислорода гидроксиэтильных  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  групп в катионах протатранов окружают атом водорода группы  $\text{N}^+\text{H}$  с образованием трех внутримолекулярных водородных связей (*эндо*-конформация). *Эндо*-конформация (рисунок 3 а)  $[\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$  катиона характерна для большинства трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей, известных в литературе (таблица 1).

В некоторых трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солях, конформация трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона может отличаться от описанной выше *эндо*-конформации. Так, в катионе трис(2-гидроксиэтил)аммониевой соли 2-формилбензойной кислоты [41] две гидроксиэтильные ветви, как и в *эндо*-конформации, окружают аммонийный атом водорода, образуя внутримолекулярные водородные связи (*эндо*-ветви). Однако третья гидроксиэтильная ветвь (*экзо*-ветвь) повернута вокруг  $\text{N-C}$  связи и, таким образом, не участвует во внутримолекулярном связывании (рисунок 3 б). Такая конформация трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона соответствует *эндо-экзо*-конформации. В литературе *эндо-экзо*-конформация трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона была обнаружена только в двух солях, вторая из которых – гексахлороплатинат бис[трис(2-гидроксиэтил)аммония] [31].

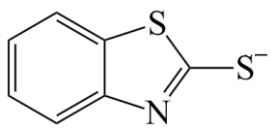
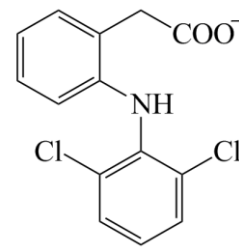
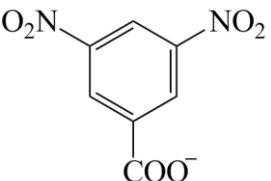
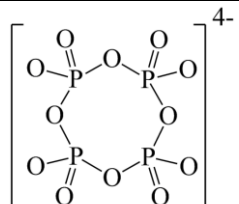
Некоторые структурные характеристики трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей (средние длины связей ( $\text{N-C}$ ,  $\text{C-C}$  и  $\text{C-O}$ ) и межатомные расстояния ( $\text{O} \cdots \text{O}$ ,  $\text{N} \cdots \text{O}$ ,  $\text{H}_\text{N} \cdots \text{O}$ )), найденные в кристаллографической базе данных (Cambridge Structural Database, [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)), представлены в таблице 1.



**Рисунок 3.** Строение трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона: а) *эндо*-конформация [17, 24-30, 32, 34-40, 42], б) *эндо-экзо*-конформация [31, 41], в) в соли фторида трис(2-гидроксиэтил)аммония [33]

**Таблица 1.** Некоторые структурные характеристики (Å) трис(2-гидроксиэтил)аммониевых катионов в солях  $([\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+)_{\text{n}}\text{X}^{\text{n-}}$  (для *эндо*-конформации приведены усредненные значения)

№	$\text{X}^{\text{n-}}$	$d(\text{N-C})$	$d(\text{C-C})$	$d(\text{C-O})$	$d(\text{O}\cdots\text{O})$	$d(\text{N}\cdots\text{O})$	$d(\text{H}_\text{N}\cdots\text{O})$	Источник
1	2-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	1.50	1.51	1.42	3.62	2.78	2.28	[35]
2	4-Cl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SCH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	1.51	1.52	1.41	3.60	2.75	2.22	[36]
3	4-Cl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	1.49	1.50	1.41	3.69	2.80	2.30	[37]

4		1.50	1.50	1.41	3.65	2.77	2.29	[38]
5		1.50	1.48	1.41	3.79	2.77	2.35	[39]
6		1.50	1.50	1.41	3.69	2.79	2.33	[40]
7	2-HOC- $C_6H_4COO^-$	1.50	1.50	1.39	3.987; 5.080; 5.765	2.983; 2.845; 3.045	2.61; 2.44; 3.80	[41]
8	$(C_6H_5)_4B^-$	1.51	1.51	1.42	3.71	2.79	2.33	[42]
9	$NO_3^-$	1.51	1.50	1.41	3.74	2.80	2.36	[24]
10	$H_2PO_3^-$	1.50	1.47	1.41	3.69	2.79	2.31	[25]
11	$H_2PO_4^-$	1.50 <sup>a</sup> 1.50 <sup>b</sup>	1.50 <sup>a</sup> 1.49 <sup>b</sup>	1.41 <sup>a</sup> 1.41 <sup>b</sup>	3.76 <sup>a</sup> 3.69 <sup>b</sup>	2.81 <sup>a</sup> 2.77 <sup>b</sup>	2.35 <sup>a</sup> 2.30 <sup>b</sup>	[26]
12		1.51 <sup>a</sup> 1.53 <sup>b</sup>	1.54 <sup>a</sup> 1.48 <sup>b</sup>	1.41 <sup>a</sup> 1.41 <sup>b</sup>	3.83 <sup>a</sup> 3.85 <sup>b</sup>	2.77 <sup>a</sup> 2.78 <sup>b</sup>	2.34 <sup>a</sup> 2.35 <sup>b</sup>	[27]
13	$HSeO_3^-$	1.49	1.52	1.40	3.77	2.77	2.31	[28]
14	$HS^-$	1.51	1.50	1.41	3.71	2.78	2.30	[29]
15	$ClO_4^-$	1.50	1.49	1.41	3.66	2.76	2.28	[30]
16	$[PtCl_6]^{2-}$	1.51	1.50	1.42	3.748, 5.110, 5.970	2.794, 2.974, 3.214	2.35, 2.52, 3.94	[31]
17	$[Bi_4I_{16}]^{4-}$	1.50 <sup>a</sup>	1.52 <sup>a</sup>	1.42 <sup>a</sup>	3.67 <sup>a</sup>	2.80 <sup>a</sup>	2.32 <sup>a</sup>	[32]

		1.50 <sup>б</sup>	1.52 <sup>б</sup>	1.43 <sup>б</sup>	3.53 <sup>б</sup>	2.76 <sup>б</sup>	2.27 <sup>б</sup>	
18	F <sup>-</sup>	1.51	1.52	1.42	4.627, 5.540, 6.692	2.904, 3.231, 3.715	2.57, 3.47, 3.89	[33]
19	Cl <sup>-</sup>	1.51	1.51	1.42	3.78	2.81	2.35	[29]
20	Br <sup>-</sup>	1.51	1.50	1.42	3.73	2.79	2.37	[17]
21	I <sup>-</sup>	1.52	1.51	1.42	3.66	2.77	2.29	[34]

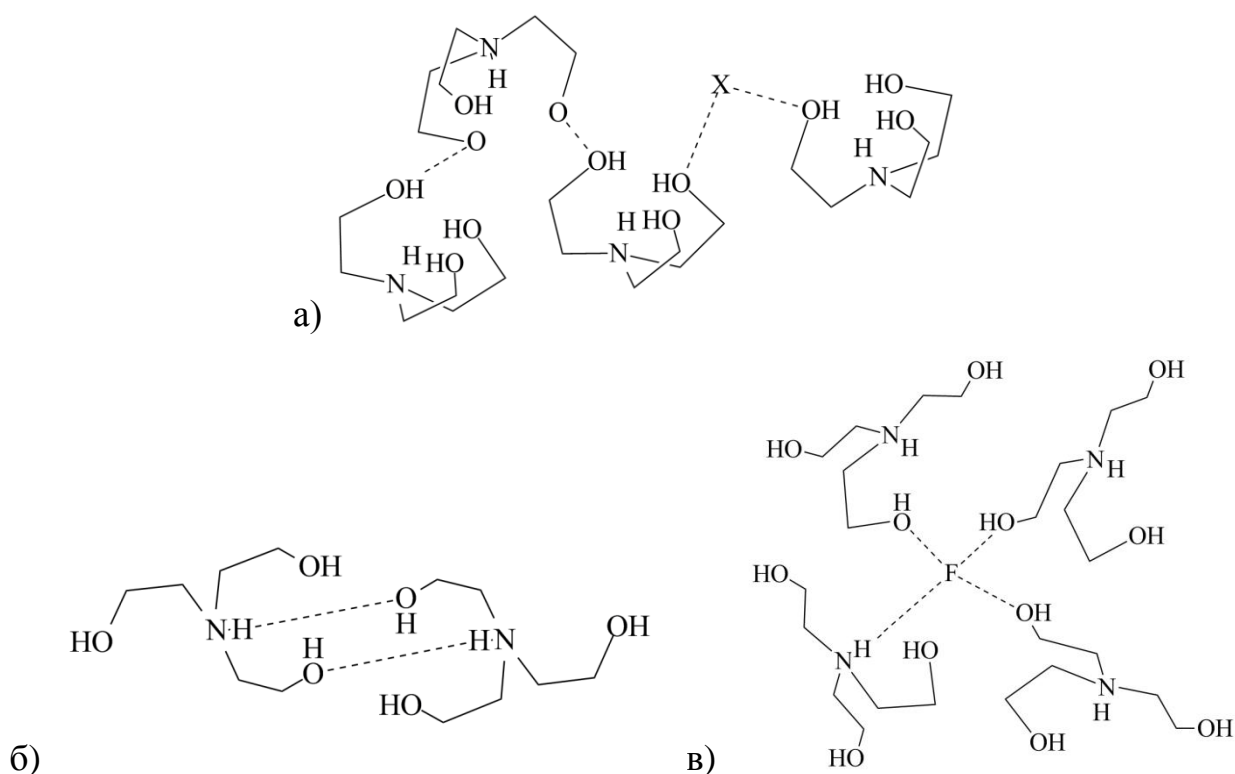
а, б – в независимой части кристаллической ячейки содержится два катиона

Как правило, в *эндо*-конформации только атомы кислорода гидроксиэтильных групп катиона участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей, и катионы могут быть связаны непосредственно друг с другом или через атомы (кислорода, галогена и др.) аниона (рисунок 4 а). В отличие от *эндо*-конформации, в *эндо-экзо*-конформации Н-Н группа катиона также участвует в межмолекулярном связывании. В данном случае, соседние катионы могут образовывать  $[(\text{НОСН}_2\text{СН}_2)_3\text{NH}]^+$  димеры (рисунок 4 б) путем отдачи аммонийного водорода атомам кислорода гидроксиэтильных *эндо*-ветвей [41], что напоминает димерное строение ТЕА [18].

Как можно заметить (таблица 1), переход от *эндо*- к *эндо-экзо*-конформации трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона сопровождается увеличением межмолекулярных расстояний  $\text{O}\cdots\text{O}$  и  $\text{H}_\text{N}\cdots\text{O}$  между аммонийным атомом водорода и атомом кислорода гидроксиэтильной *экзо*-ветви. Геометрия (длины связи С-Н, С-С, С-О) отдельных гидроксиэтильных ветвей практически не отличается от геометрии ветвей в «чистой» *эндо*-конформации.

Если рассмотреть структуру катиона в галогенидах трис(2-гидроксиэтил)аммония ( $\text{X}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) [17, 29, 33, 34], то можно заметить, что в солях с  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$  и  $\text{I}$  катионы характеризуются *эндо*-конформацией, геометрические параметры аналогичны друг другу, а также другим протатранам с *эндо*-конформацией катиона (таблица 1). При этом структура

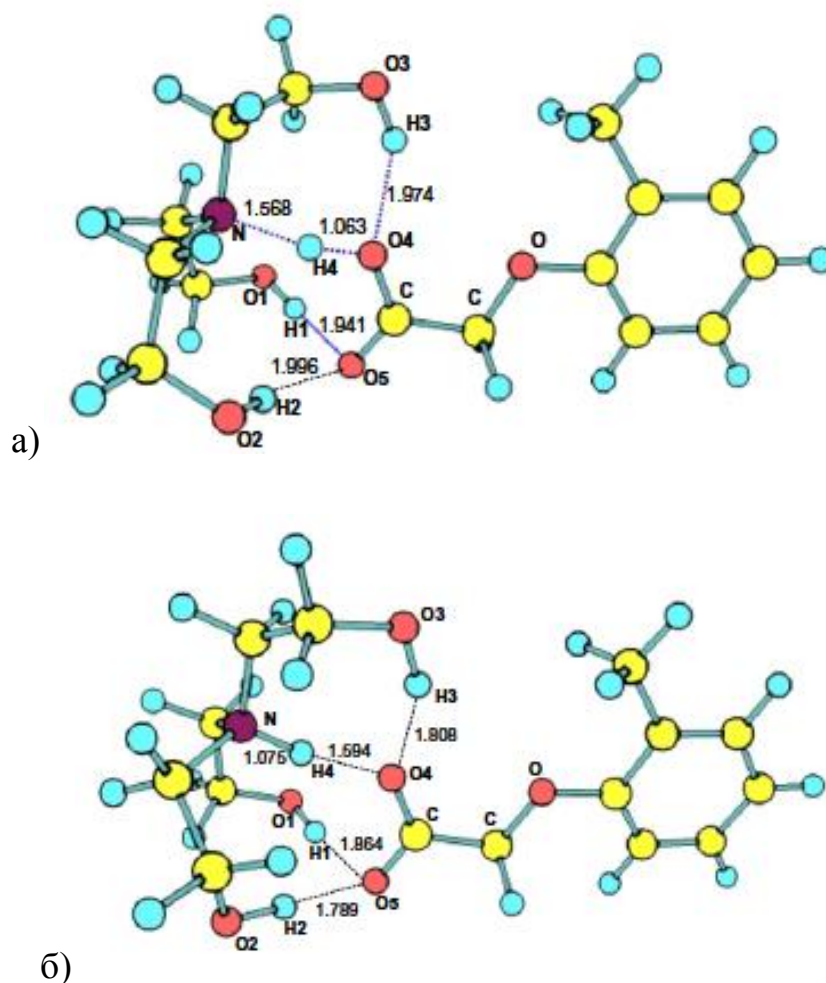
катиона в соли фторида трис(2-гидроксиэтил)аммония отличается от характерной для большинства *эндо*-конформации катиона. В этой соли два атома кислорода гидроксиэтильных групп сдвинуты в сторону атомов углерода катиона и находятся в плоскости трех атомов углерода, таким образом, три атома углерода и два атома кислорода лежат практически в одной плоскости, а отклонение третьего атома кислорода от нее составляет 2.11 Å (рисунок 3 в) [33]. Внутримолекулярные расстояния между атомом азота и тремя атомами кислорода сильно различаются (таблица 1). Это указывает на асимметрию протатранового скелета, и как следствие, индуктивное взаимодействие атома азота лишь с одним атомом кислорода гидроксиэтильной группы [33]. Следует отметить, что фторид трис(2-гидроксиэтил)аммония – это единственная соль, в которой присутствует межмолекулярное водородное связывание между аммонийным водородом (H-N) и анионом (фторидом), и *эндо-экзо*-конформация не реализуется (рисунок 4 в). Таким образом, данную конформацию можно рассматривать как «среднее» между *эндо*- и *эндо-экзо*-конформацией.



**Рисунок 4.** Водородные связи в трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солях: с *эндо*-конформацией (а); с *эндо-экзо*-конформацией [41] (образование димеров) (б); во фториде трис(2-гидроксиэтил)аммония [33] (в).

Чипанина с соавторами [47] исследовали природу водородных связей в комплексах 2-гидроксиэтиламинов с арилгетероуксусными и уксусными кислотами, используя квантовохимические расчеты и методы. ТЕА может образовывать с карбоновыми кислотами два типа комплексов: водородно-связанные комплексы (рисунок 5 а) и комплексы с переносом протона (рисунок 5 б). Высокое сродство к протону ТЕА и наличие бифуркированных связей  $N-H^+ \cdots O^- \cdots H-O$  и  $O-H \cdots O \cdots H-O$  между катионом и анионом способствуют образованию комплексов с переносом протона. Основным фактором, влияющим на устойчивость водородно-связанного комплекса, является  $O-H \cdots O-H \cdots N$  и  $O-H \cdots O \cdots H-O$  взаимодействия (рисунок 5 а). В этих комплексах ТЕА выступает и как донор, и как акцептор протона. Сильные  $N-H^+ \cdots O^-$  и  $O-H \cdots N$  водородные связи частично ковалентного характера образуются в комплексах обоих типов. Согласно данным  $^{15}N$  ЯМР спектроскопии комплексы 2-гидроксиэтиламинов с карбоновыми кислотами,

исследованные в  $CD_3OD$ , относятся к комплексам с переносом протона, стабилизированными полярным растворителем [47].



**Рисунок 5.** Рассчитанные структуры водородно-связанного комплекса (а) и комплекса с переносом протона (б) для 2-метилфеноксиацетата трис(2-гидроксиэтил)аммония [47]

Simijonovic с соавторами [48], используя теоретический подход, исследовали взаимодействия катион – анион и ион – растворитель в солях трис(2-гидроксиэтил)аммония. Полученные результаты показали, что сольватация оказывает значительное влияние на катион-анионные взаимодействия. Энергии связи катион-анион, рассчитанные в различных растворителях (вода, ДМСО, ацетонитрил, метанол, этанол, ТГФ, хлороформ, диэтиловый эфир и тетрахлорметан), показали, что в полярных



растворителях трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли существуют как отдельные сольватированные ионы, а в растворителях с более низкой диэлектрической проницаемостью – в виде связанной ионной пары. [48].

### 1.3.3. Реакционная способность

Как уже было отмечено выше, большинство протатранов характеризуются уникальной трициклической структурой катиона, поэтому их взаимодействие с различными соединениями может привести к образованию новых внутрикомплексных соединений ТЕА атранового ряда.

Адамович с соавторами [49] исследовали реакцию метилтрихлорсилана и тетраметоксисилана с 2-метилфеноксиацетатом трис(2-гидроксиэтил)аммония в ТГФ и бензоле. Продукты реакции представляли собой нерастворимые тугоплавкие бесцветные порошки, содержащие Si, в ИК спектрах которых присутствует полоса с  $\nu = 1580 \text{ см}^{-1}$  (C=O). Возможное строение продуктов реакции представлено на схеме 6.

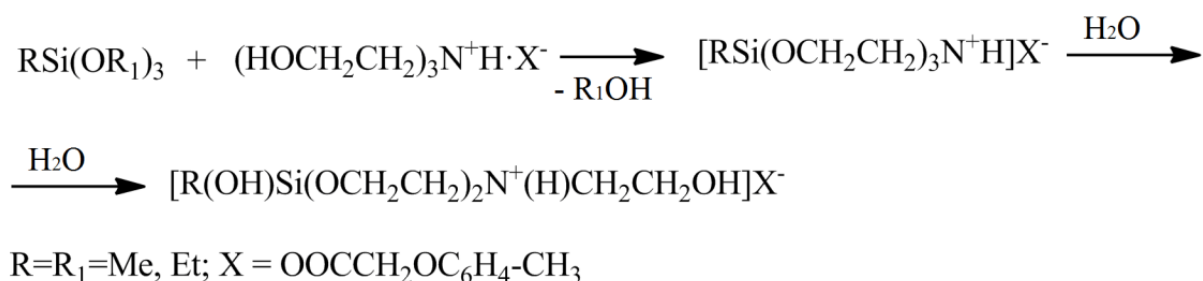


Схема 6 [49]

При этом согласно работе [50] взаимодействие фторида трис(2-гидроксиэтил)аммония с тетраэтоксисиланом привело к образованию 1-фторсилатрана. Образование 1-фторсилатрана было подтверждено данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР и ИК спектроскопии. При реакциях других галогенидов трис(2-гидроксиэтил)аммония с тетраэтоксисиланом образование соответствующих 1-галогенсилатранов  $\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_3\text{SiX}$  (X=Cl, Br, I) не наблюдалось. Очевидно, это вызвано меньшей энергией образования связей Si-X (менее 92

ккал/моль), по сравнению со связью Si-O (111 ккал/моль), в то время как энергия образования связи Si-F составляет 140 ккал/моль. Образование 1-фторсилатрана протекает согласно схеме 7.

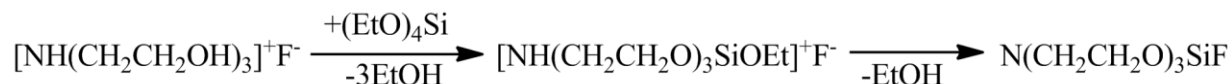
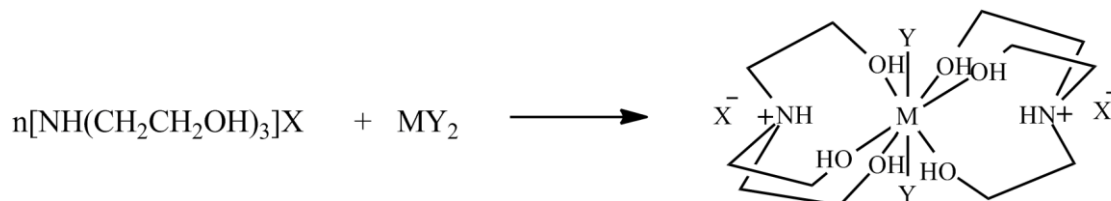


Схема 7 [50]

С целью получения новых биологически активных соединений атрановой структуры в работах [51, 52] было исследовано взаимодействие трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей сульфанил- и ароксисукусных кислот с солями переходных металлов. Взаимодействие *n*-хлорфенилсульфанилацетата трис(2-гидроксиэтил)аммония с солями  $\text{MCl}_2$  ( $\text{M} = \text{Zn}, \text{Ni}, \text{Ca}$ ) приводит к образованию порошкообразных соединений, которые согласно данным элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии состоят из двух молекул кислоты, двух молекул ТЕА и соли  $\text{MCl}_2$ . При попытке перекристаллизации из водного метанола комплекс разлагается с образованием  $(n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{COO})_2\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и хлорида трис(2-гидроксиэтил)аммония [51]. В работе [52] предложено строение комплексов трициклического атранового строения – продуктов взаимодействия протатранов ароксисукусных кислот с солями переходных металлов (схема 8). Однако их структура не была подтверждена данными РСА.

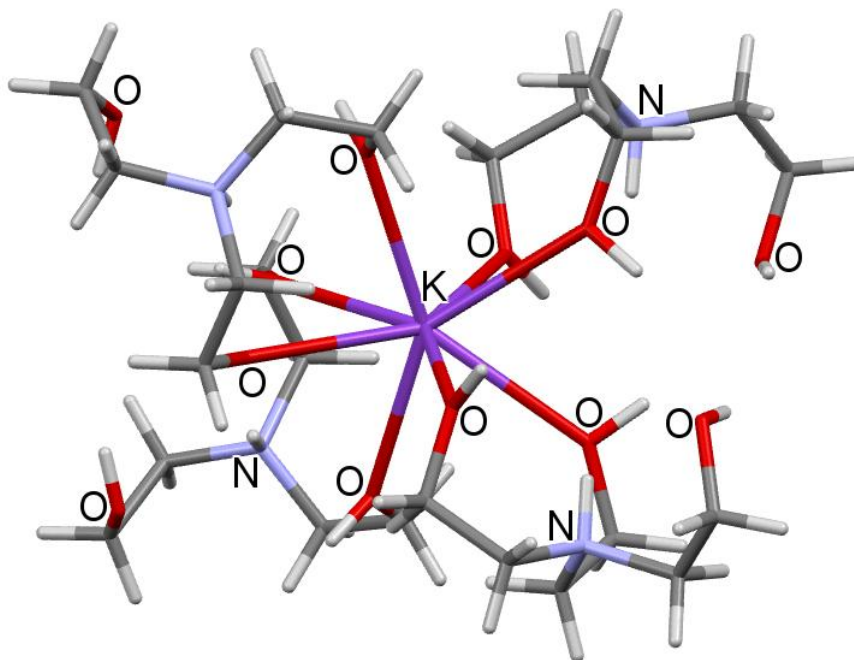


$n = 1-2$ ;  $\text{M} = \text{Zn}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{др.}$ ;  $\text{Y} = \text{Hal}, \text{CH}_3\text{COO}$ ;  $\text{X} = \text{OOCR}$  ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-OH}$ )

Схема 8 [52]

Единственную кластерную структуру  
 $\{[\text{K}(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3)_4][\text{K}(\text{H}_2\text{W}_{12}\text{O}_{40})]\}_\infty$ , в которой ТЕА сохраняет

протонированную форму (т.е. структуру протатрана), удалось обнаружить в работе [53]. В этом кластере катион  $[\text{K}(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3)_4]^{5+}$  состоит из четырех молекул протатрана, которые связаны с калием через гидроксильные атомы кислорода (рисунок 6). Несмотря на такое связывание, *эндо*-конформация всех четырех трис(2-гидроксиэтил)аммониевых фрагментов сохраняется. Данный кластер был получен взаимодействием ТЕА,  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в кислом ( $\text{pH} = 2$ ) водном растворе с последующим нагреванием и добавлением избытка хлорида калия к реакционной смеси [53].



**Рисунок 6.** Фрагмент молекулярной структуры (только катион) кластера  $\{[\text{K}(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3)_4][\text{K}(\text{H}_2\text{W}_{12}\text{O}_{40})]\}_\infty$  [53]

#### 1.3.4. Биологическая активность

Как уже отмечалось, большой интерес представляют трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли биологически активных карбоновых кислот. Однако биологическая активность широко исследована только нескольких трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей, в основном солей ароксисукусных кислот. К ним относятся, прежде всего, 2-метилфеноксиацетат трис(2-гидроксиэтил)аммония или трекрезан (крезацин) и его аналоги - 2-метил-4-

хлорфеноксиацетат трис(2-гидроксиэтил)аммония (хлоркрезацин), соли органилсульфанил(сульфонил)уксусных кислот и другие.

Следует также отметить, что исследования биологической активности протатранов начались сразу после открытия их уникального строения, и их широкие исследования проводились исключительно в России (СССР) под руководством академика РАН М. Г. Воронкова. Кратко рассмотрим основные результаты многолетних исследований биологической активности трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей.

**Трекрезан (крезацин).** Высокая специфическая биологическая и фармакологическая активность трекрезана обусловлена сочетанием в его молекуле фрагментов аниона ароксидуксусной кислоты и протатранового катиона (рисунок 7 а). По спектру физиологического действия трекрезан подобен природным адаптогенам (женьшень, элеутерококк, золотой корень и др.), однако его эффективность значительно выше [54].

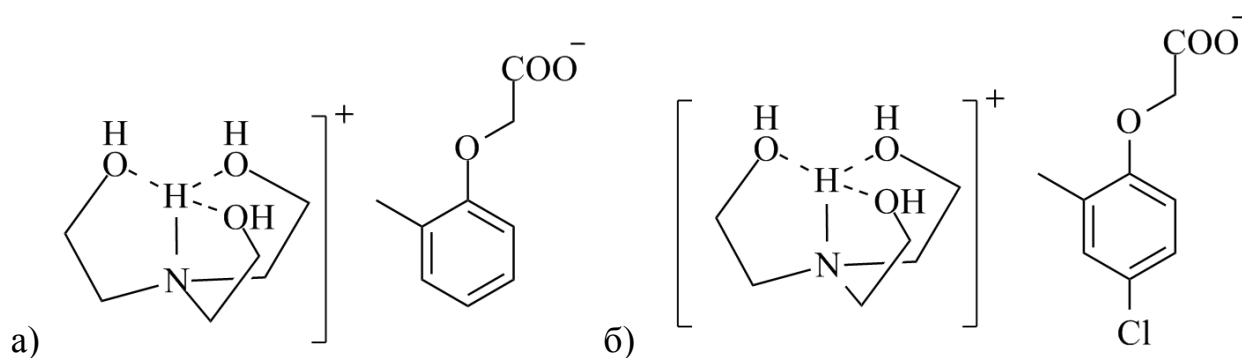
Трекрезан в экспериментальных условиях обладает низкой токсичностью (IV класс токсичности, или малотоксичное вещество) и выраженными иммуномодулирующими свойствами, проявляемыми в отношении клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза и способности стимулировать интерферогенез [6].

Трекрезан можно рекомендовать в составе комплексной терапии больным с инфарктом миокарда, гепатитом, лучевой болезнью, а также при лечении панкреонекрозов. Трекрезан стимулирует пролиферативно-репаративные процессы, что делает перспективным его применение в хирургической практике для ускорения заживления гнойно-некротических поражений и послеоперационных ран [4, 5].

Трекрезан не вызывает осложнений, хорошо сочетается с большинством других лекарственных средств и не имеет противопоказаний, к нему нет привыкания. Трекрезан разрешен к применению в медицине как адаптоген широкого спектра действия [55-57] и в сельском хозяйстве (под

названием крезацин) как регулятор продуктивности и адаптивных свойств растений, а также для повышения репродуктивности и продуктивности животных, птиц и полезных насекомых [58, 59].

Фармакодинамические эффекты трекрезана сводятся, в основном, к следующим видам активности: 1) адаптогенная, 2) иммуностимулирующая, 3) энергостабилизирующая (антиастеническая), 4) противовоспалительная, 5) антиоксидантная, 6) антитоксическая [5, 6, 60].



**Рисунок 7.** а) Трекрезан (крезацин); б) Хлоркрезацин

**Хлоркрезацин.** Трис(2-гидроксиэтил)аммониевая соль 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты является ближайшем аналогом трекрезана. Хлоркрезацин обладает адаптогенными, гемо- и иммуномодулирующими свойствами, защищает организм при кардиогенном шоке, токсическом стрессе, отравлении алкоголем, тяжелыми металлами, воздействии облучения, проявляет противоопухолевую активность. Один из возможных механизмов защитного действия хлоркрезацина может быть связан с его антиоксидантной активностью [7, 61, 62].

Хлоркрезацин тормозит рост аденокарциномы 755 (93-97%) и карциномы толстой кишки (33 %) и достоверно подавляет пролиферацию опухолевых клеток мастоцитомы P815, меланомы B16, лимфомы L1210 и гепатомы Г27, тормозит процесс метастазирования клеток гепатомы Г27 в легкие и меланомы B16. По защитной активности и эффективности он превышает известный противоопухолевый препарат 5-фторурацил [63].

Хлоркрезацин более эффективно по сравнению с трекрезаном ингибирует агрегацию тромбоцитов, усиливает антитромбогенные свойства сосудистой стенки, тормозит перекисное окисление липидов и повышает толерантность клеточных элементов крови к действию дезинтегрирующих агентов [64].

**Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли органилсульфанил(сульфонил)уксусных кислот** являются серосодержащими аналогами трекрезана и хлоркрезацина и проявляют адаптогенную, гемопоез- и иммуномодулирующую, противоопухолевую, антиметастатическую, антиагрегационную активность, повышают устойчивость организма животных при гипоксии, гипер- и гипотермии, воздействию ультразвука и  $\gamma$ -облучения. Наиболее активными из них являются соли индол-3-илсульфанилуксусной кислоты (индацетамин),  $[3\text{-Ind-S-CH}_2\text{COO}]^- \cdot [\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$ , и соль 1-бензил-индол-3-илсульфанилуксусной кислоты (вилим),  $[1\text{-Benz-3-Ind-S-CH}_2\text{COO}]^- \cdot [\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$ . Отличительная особенность индацетамина и вилима состоит в том, что они обладают выраженной антипролиферативной активностью в культуре *in vitro* и иммунодепрессивными свойствами *in vivo* при относительно низкой токсичности [65-68].

Протатраны органилсульфанил(сульфонил)уксусных кислот могут найти широкое применение в качестве стимуляторов роста при культивировании полезных бактерий, дрожжей, грибов, используемых в промышленных биотехнологических процессах получения кормовых и хлебопекарных дрожжей, лимонной кислоты, в технологии проращивания ячменя для получения пивоваренного солода и выкармливания тутового и дубового шелкопрядов [69].

**Другие трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли.** В работе [70] получены жидкие водорастворимые производные аспирина на основе 2-гидроксиэтиламмониевых солей *O*-ацетилсалициловой кислоты, пригодные для внутривенного введения и проявляющие противовоспалительную

активность. Противовоспалительная активность *O*-ацетилсалицилата трис(2-гидроксиэтил)аммония оказалась наиболее высокой.

В работе [71] исследовано противомикробное действие 2-гидроксиэтиламмониевых солей. Высокая активность ацетата трис(2-гидроксиэтил)аммония по отношению к грибам рода *Aspergillus* позволяет рассматривать данную соль в качестве перспективных фунгицидных средств.

Таким образом, полученные результаты показывают, что перевод биологически активной кислоты в трис(2-гидроксиэтил)аммониевую соль существенно увеличивает и расширяет спектр ее действия. Высокая биологическая активность протатранов, вероятно, связана с уникальным строением трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона  $[\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$ : наличием связи  $\text{N}\rightarrow\text{H}$ , а также внутримолекулярных водородных связей  $\text{HO}\cdots\text{H}$ , в результате которых реализуется структура «трехлепестковый бутон».

### 1.3.5. Протонные алканоламмониевые ионные жидкости

Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли, состоящие из объемных органических катионов  $[\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$  и неорганических или органических анионов, относятся к классу протонных алканоламмониевых ионных жидкостей (ПААИЖ).

Ионные жидкости (ИЖ) — это расплавы органических солей, находящиеся в жидком состоянии в широком интервале температур. Несимметричность строения, а также пространственная изолированность зарядов препятствует организации кристаллической структуры и обуславливает ионный (а не молекулярный) характер жидкой фазы [72]. Большой интерес ИЖ вызывают благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам. К ним относятся: широкий интервал жидкого состояния (для большинства  $> 300$  °С) и низкие температуры плавления ( $<100$  °С), практическое отсутствие давления насыщенных паров, высокая полярность и растворяющая способность и другие свойства [72-76].

Возможность использования ИЖ в определенных областях науки и техники зависит главным образом от их физико-химических свойств (плотность, вязкость, электрическая проводимость, термостабильность и др.). В этом разделе рассмотрены основные свойства и аспекты применения ПААИЖ, катионы которых содержат одну или несколько гидроксильных групп  $\text{RON}$ , связанных с  $\text{NH}^+$  группой.

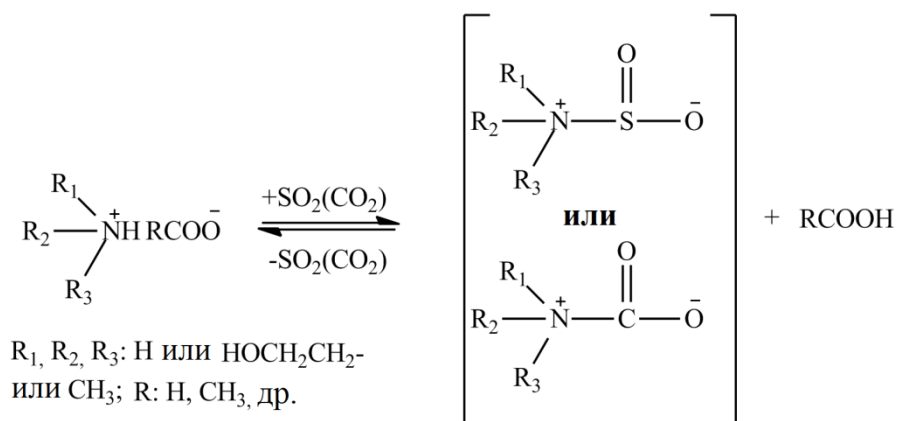
Число гидроксильных групп в составе катиона ПААИЖ значительно влияет на их свойства. Как правило, чем больше  $\text{OH}$  групп в катионе, тем выше вязкость, температура плавления и гигроскопичность ПААИЖ [77].

Электрохимические свойства ПААИЖ сильно зависят от комбинации катион – анион. Из-за относительно высокого уровня взаимодействия ПААИЖ имеют слабую ионную проводимость по сравнению с более изученными апротонными ИЖ. Как правило, ионная проводимость максимальна для ИЖ с низкой вязкостью и молярным объемом [78].

Благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам ИЖ могут быть использованы в качестве растворителей для поглощения  $\text{CO}_2$  и  $\text{SO}_2$ . В работах [79-83] исследован процесс адсорбции  $\text{CO}_2$  и  $\text{SO}_2$  в ПААИЖ. Растворимость газа в ПААИЖ зависит от температуры, давления, природы ИЖ и газа. Растворимость  $\text{CO}_2$  и  $\text{SO}_2$  увеличивается с ростом давления и уменьшается с ростом температуры. Однако все исследованные ПААИЖ могут растворять  $\text{CO}_2$  до определенной степени. Растворимость сильно ограничена по сравнению с водным раствором исходных аминов, поэтому ПААИЖ не могут быть использованы в промышленности как растворители для  $\text{CO}_2$ .

Напротив, ПААИЖ обладают большим потенциалом применения в качестве растворителей для адсорбции и десорбции  $\text{SO}_2$ . Механизм адсорбции газов ПААИЖ заключается в том, что молекула  $\text{SO}_2$  или  $\text{CO}_2$  подходит к группе  $\text{NH}$  катиона и образует  $\text{H-S(C)}$  связь (интермедиат – цвиттер-ион) и одновременно карбоксилат-анион переходит в карбоновую кислоту, согласно схеме 9 [82].





**Схема 9.** Предполагаемый механизм адсорбции  $SO_2$  и  $CO_2$  ПААИЖ [79, 80, 82]

ПААИЖ также обладают высокой способностью к адсорбции  $H_2S$  и высокой селективностью для разделения смеси  $H_2S/CO_2$ , которая выше, чем у ИЖ на основе солей имидазолия, а также органических жидкостей. Растворение  $H_2S$  в ПААИЖ термодинамически более выгодно, чем растворение  $CO_2$  [84].

ПААИЖ оказывают значительное влияние на равновесие смеси жидкость-пар (вода + этанол), что проявляется повышением относительной летучести этанола к воде и разрушением азеотропа вода + этанол. Это позволяет проводить разделение близкокипящих компонентов более эффективно [85-87].

В органическом синтезе ПААИЖ могут эффективно использоваться в качестве катализаторов и растворителей, например:

1) в качестве катализаторов в реакции конденсации Кнёвенагеля. В этом случае продуктами реакции являются только *E*-изомеры (схема 10). Используемый катализатор (ацетат 2-гидроксиэтиламмония) в дальнейшем (после удаления воды) может быть повторно использован до пяти раз без заметного снижения каталитической активности [88].

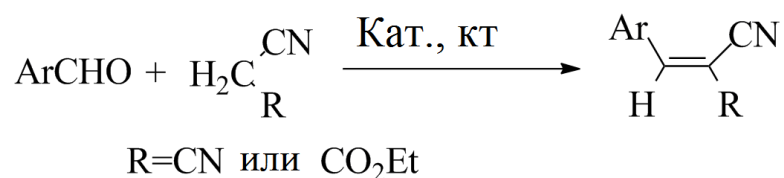


Схема 10 [88]

2) в качестве восстанавливаемых катализаторов и растворителей в реакциях синтеза β-нитростиренов. Такой подход обеспечивает получение в одну стадию чистых производных нитроалкенов с высокими выходами и без образования побочных продуктов (схема 11) [89].

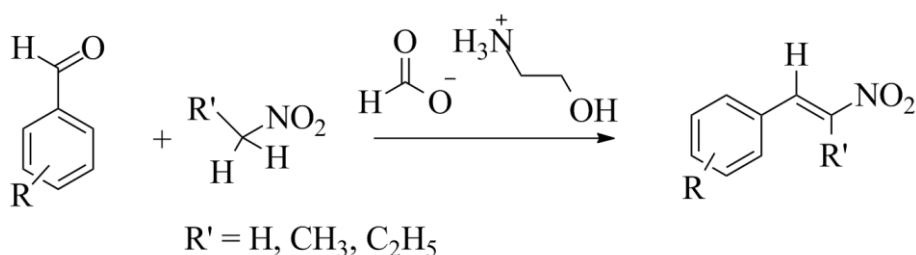


Схема 11 [89]

3) в качестве катализаторов и растворителей в реакциях синтеза биологически активных 3,4-дигидропиримидинонов. Реакции можно проводить с использованием, как обычного нагревания, так и с микроволновой энергией (схема 12) [90].

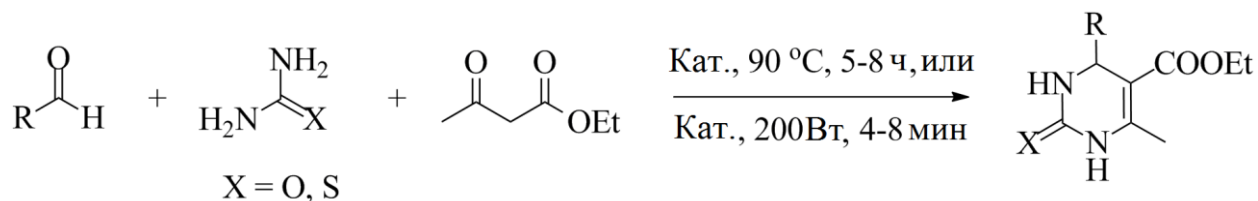


Схема 12 [90]

4) в качестве зеленых растворителей и катализаторов в гетеро-реакциях Михаэля серо- и азотсодержащих нуклеофилов с активированными олефинами (схема 13) [91].



срок благодаря содержанию гидроксильных и карбоксильных функциональных групп [95].

Протонные ИЖ могут играть важную роль в повышении активности и стабильности ферментов, которые, в свою очередь, можно использовать в качестве неводных сред для ферментативных реакций [97].

#### 1.4. Комплексы трис(2-гидроксиэтил)амин с солями переходных металлов

Трис(2-гидроксиэтил)амин, содержащий три атома кислорода и атом азота, относится к полидентатным *N,O*-донорным лигандам и легко образует комплексы с ионами металлов. Взаимодействие ТЕА с солями металлов в зависимости от ряда факторов (природа металла и аниона соли, соотношение исходных реагентов, способ получения и др.) может привести к образованию моноядерных катионных комплексов, состоящих из  $[M(N(CH_2CH_2OH)_3)_m]^{n+}$  катионов и анионов протонных кислот ( $X^-$ ), моноядерных комплексов смешанного типа, а также би- и полиядерных комплексов смешанного типа, образование которых сопровождается диссоциацией ТЕА.

В данном разделе представлены основные методы получения, строение, биологическая активность и аспекты применения комплексов ТЕА с солями переходных металлов.

##### 1.4.1. Синтез и строение

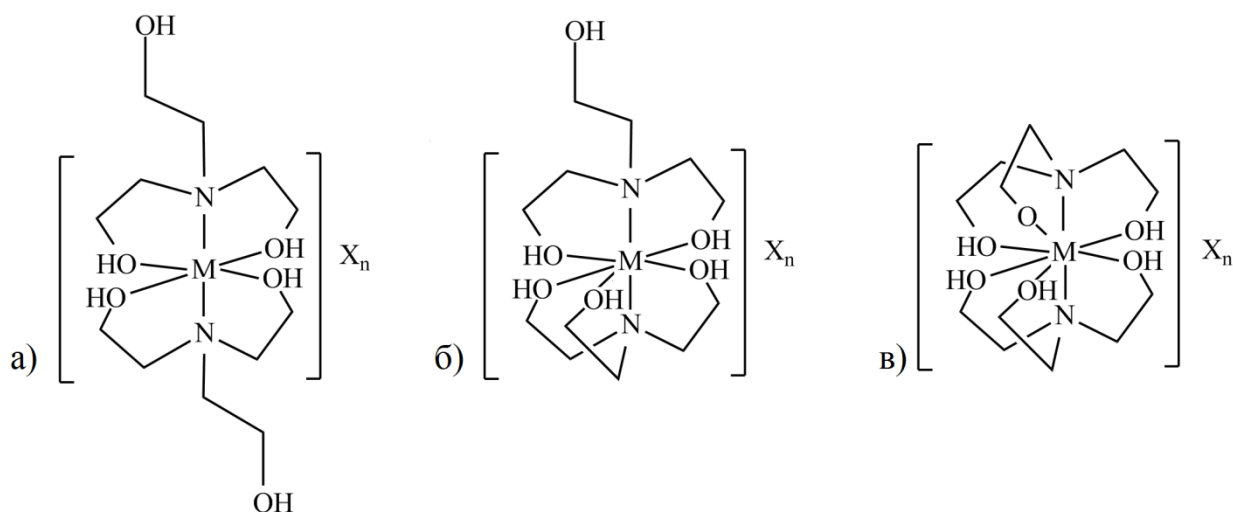
**Моноядерные катионные комплексы.** В большинстве случаев взаимодействие ТЕА с солями  $MX_n$  ( $X$  – анион неорганической или органической кислоты) в полярном растворителе (вода, спирты и др.) приводит к образованию катионных комплексов, содержащих  $[M(N(CH_2CH_2OH)_3)_2]^{m+}$  катионы, в которых ион металла координирован сразу двумя молекулами ТЕА. В таких комплексах ТЕА, как правило, действует как тридентатный (*N,O,O'*) лиганд (рисунок 8 а) и связан с атомом металла через два атома кислорода гидроксиэтильных групп и атом азота.

Третья гидроксипропиловый группа ТЕА не участвует в координации и направлена от координационного центра. Таким образом, металл координирован четырьмя атомами кислорода и двумя атомами азота от двух ТЕА лигандов. Координационный полиэдр центрального атома соответствует слегка искаженному октаэдру  $MN_2O_4$  типа. Такие комплексы легко получаются взаимодействием ТЕА с солями  $Ni^{2+}$  ( $X=SO_4$  [98],  $X=C_6H_4(COO)_{2-1,4}$  [99],  $X=C_7H_4NO_3S$  [100],  $X=C_4O_4$  [101],  $X=Cl$  [102],  $X=CH_3COO$  [103],  $X=ClC_6H_4SCH_2COO$  [104]),  $Co^{2+}$  ( $X=C_6H_4(OCH_2COO)_{2-1,4}$  [105],  $X=C_7H_4NO_3S$  [106],  $X=CH_3COO$  [107]),  $Zn^{2+}$  ( $X=C_7H_4NO_3S$  [108]),  $Cu^{2+}$  ( $X=C_4O_4$  [109],  $CH_3COO$  [110]). В целом длина связи М-О в катионах варьируется в интервале от 2.0 Å до 2.3 Å, а длина связи М-Н – от 2.0 Å до 2.2 Å.

При взаимодействии ТЕА с солями металлов могут образовываться катионные комплексы, в которых ТЕА действует только как тетрадентатный или как три- и тетрадентатный лиганд (рисунок 8 б, в). Три- и тетрадентатная координация двух молекул ТЕА была обнаружена в комплексах  $Cd(II)$  [111, 112],  $Mn(II)$  [113, 114] и  $Hg(II)$  [111]. Различная координация двух молекул ТЕА приводит к увеличению координационного числа (КЧ) иона металла до 7, что является относительно редким для  $Cd(II)$ , необычным для  $Hg(II)$  и абсолютно нетипичным для  $Mn(II)$ , поскольку  $Cd(II)$  и  $Hg(II)$ , как правило, обладают октаэдрической, а также тетраэдрической геометрией. Геометрию центрального металла в таких комплексах можно описать как искаженную тригональную призму.

Исключительно тетрадентатное поведение ТЕА было обнаружено в катионных комплексах  $Sr(II)$  [115-117],  $Pb(II)$  [118],  $Y(II)$  [119],  $Cd(II)$  [119],  $Yb(II)$  [120],  $Eu(II)$  [121]. В таких комплексах ион металла с КЧ = 8 координирован двумя атомами азота и шестью атомами кислорода от двух ТЕА лигандов. Координационная геометрия центрального иона в таких

комплексах наиболее близка к искаженной двухвершинной тригональной призме [115, 120].

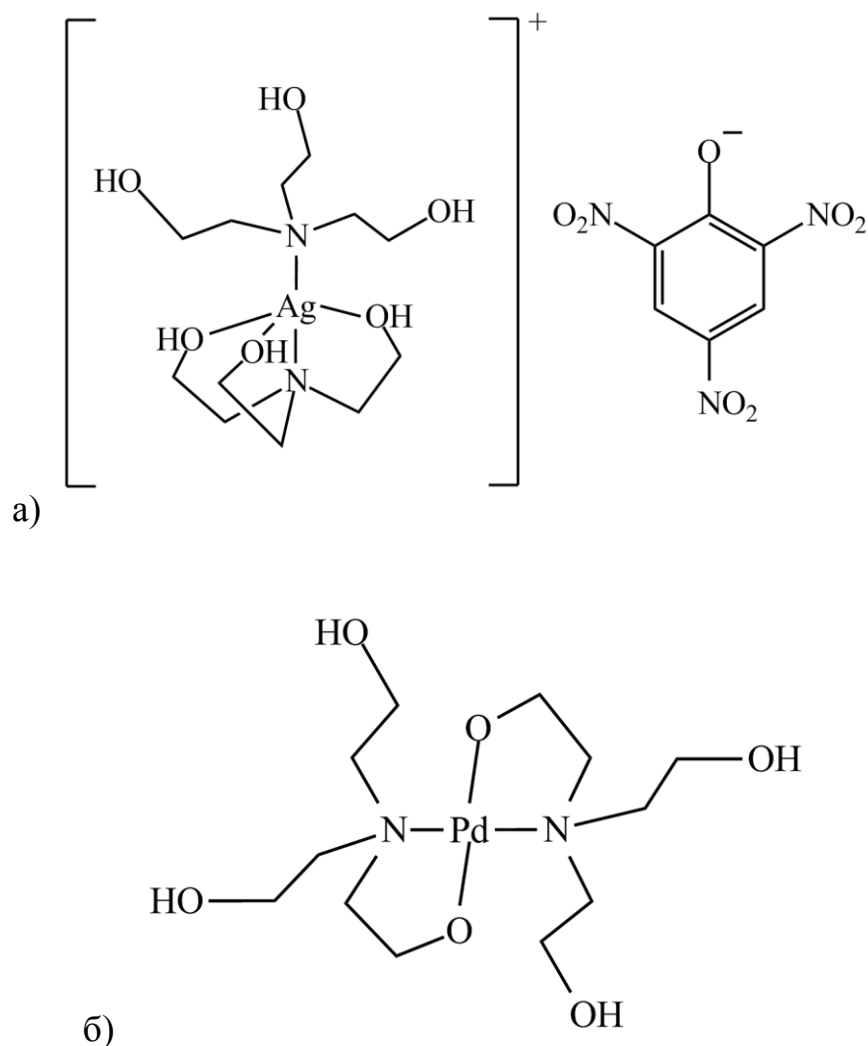


**Рисунок 8.** Катионные моноядерные комплексы ТЕА с солями  $MX_n$  ( $M = Ni(II), Co(II), Zn(II)$  и др.,  $X$  – анион протонной кислоты ( $n=1, 2$ ))

Следует отметить, что в крайне редких случаях ТЕА может действовать и как  $N$ -моно- или  $N,O$ -бидентатный лиганд. В работе [122] получен серебросодержащий катионный комплекс, в котором  $Ag(I)$  координирован двумя молекулами ТЕА. Причем один ТЕА действует как тетрадентатный лиганд, используя все свои  $N$  и  $O$  донорные атомы, а второй – как монодентатный, связываясь с металлом только через атом азота (рисунок 9 а). Геометрия иона серебра с  $KЧ = 5$  наиболее близка к искаженной тригональной бипирамиде [122]. Следует также отметить, что образование данного комплекса уникально, поскольку в ряде работ [123, 124] указано на протекание окислительно-восстановительной реакции, в которой ионы серебра при действии ТЕА восстанавливаются до металлического серебра, а  $CH_2CH_2OH$  группы ТЕА окисляются до альдегидных групп.

Бидентатная ( $N,O$ ) координация ТЕА была обнаружена в нейтральном комплексе палладия (рисунок 9 б). Образование комплекса сопровождается депротонированием одной из гидроксильных ветвей ТЕА, которая вместе с

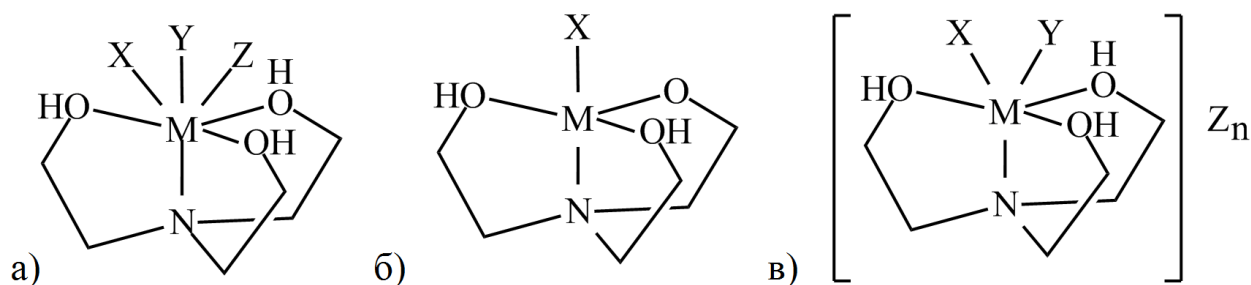
атомом азота участвует в координации с палладием. Координационная геометрия палладия наиболее близка к плоско-квадратной [125].



**Рисунок 9.** *N*-моно- и *N,O*-бидентатная координация ТЕА в комплексах а)  $[\text{Ag}(\text{TEA})_2](\text{PIC})$  (PIC - пикрат) [122] и б)  $[\text{Pd}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2)_2]$  [125], соответственно.

**Моноядерные смешанно-лигандные комплексы.** Взаимодействие ТЕА с солями металлов  $\text{MX}_n$  также часто приводит к образованию комплексов, в которых металл координирован не только атомами ТЕА, но и атомами других лигандов (анионы кислот, молекулы растворителя и др.) (рисунок 10). ТЕА в таких комплексах, как правило, действует как

тетрадентатный лиганд, используя все свои донорные атомы, и гораздо реже проявляет тридентатную координацию через атом азота и два атома кислорода. Тридентатная координация ТЕА была обнаружена в нейтральном моноядерном комплексе  $[\text{Ni}(\text{HOr})(\text{H}_2\text{O})(\text{TEA})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  [126]. Образующиеся комплексы могут быть нейтральными (рисунок 10 а), нейтральными с депротонированным ТЕА (рисунок 10 б) или катионными (рисунок 10 в). Нейтральные комплексы  $\text{Cd}(\text{II})$ ,  $\text{Zn}(\text{II})$  и  $\text{Cu}(\text{II})$  с тетрадентным лигандом ТЕА получены в работах [127-130]. Депротонирование ТЕА по одной ветви наблюдалось в комплексах  $[\text{Zn}(\text{TEA})\text{Cl}]$  [131] и  $[\text{Cu}(\text{TEA})\text{SCN}]$  [129], что приводило к более коротким длинам связей  $\text{M}-\text{O}_{\text{депрот.}}$ . Катионные смешанно-лигандные комплексы  $\text{Cu}(\text{II})$ , состоящие из катионов  $[\text{Cu}(\text{TEA})\text{XY}]^{2+}$  и анионов протонных кислот ( $\text{Z}$ ) (рисунок 10 в), были получены в работах [132-134].

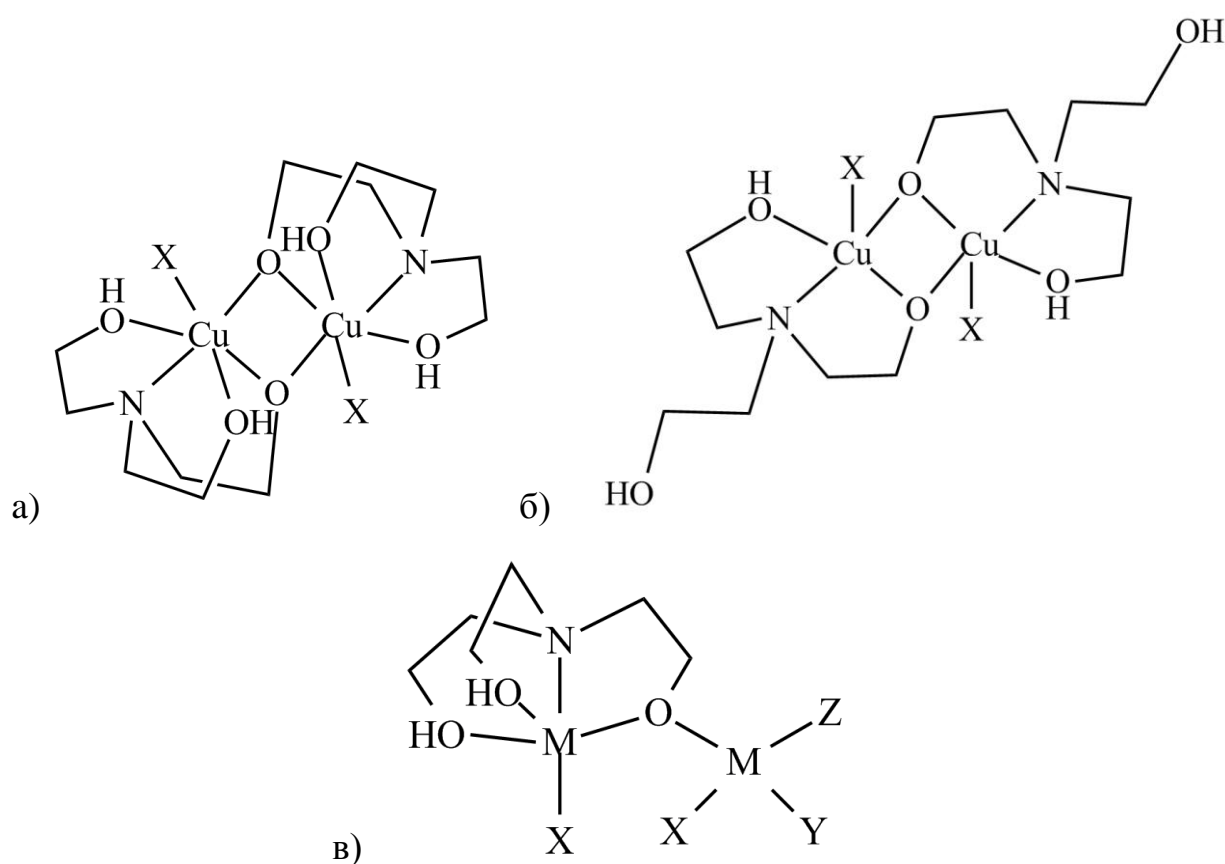


**Рисунок 10.** Моноядерные смешанно-лигандные комплексы: а) нейтральные; б) нейтральные с депротонированным ТЕА; в) катионные

**Би- и полиядерные комплексы.** Депротонирование ТЕА часто приводит к образованию би- и полиядерных комплексов, в которых депротонированные этанольные атомы кислорода действуют мостиковыми лигандами. Триэтаноламинат-анионы действуют аналогично ТЕА, т.е. являются полидентатным ( $\text{N}, \text{O}, \text{O}', \text{O}''$  или  $\text{N}, \text{O}, \text{O}'$ ) лигандами. Биядерные комплексы могут содержать две молекулы ТЕА и, как правило, характеризуются димерной структурой (рисунок 11 а, б). Биядерные димерные комплексы  $\text{Cu}(\text{II})$  с ТЕА были получены в работах [106, 135, 136],



геометрию ионов меди (II) можно описать как искаженную квадратную пирамиду (тридентатная координация TEA) [106] или как искаженный октаэдр (тетрадентатная координация TEA) [135, 136]. Биядерные катионные комплексы Cu(II), содержащие депротонированный TEA,  $[\text{Cu}_2(\text{TEA})(\text{NBA})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NBA})(3\text{H}_2\text{O})$  и  $[\text{Cu}_2(\text{TEA})_2(4,4'\text{-bipy})](\text{ClO}_4)_2(3\text{H}_2\text{O})$ , а также биядерный нейтральный комплекс  $[\text{Zn}_2(\text{TEA})(\text{HPO}_3)]$  с дважды депротонированным тетрадентатным лигандом TEA ( $\text{TEA}^{2-}$ ) были получены в работах [127], [137] и [138], соответственно, их общее схематическое строение представлено на рисунке 11 в.

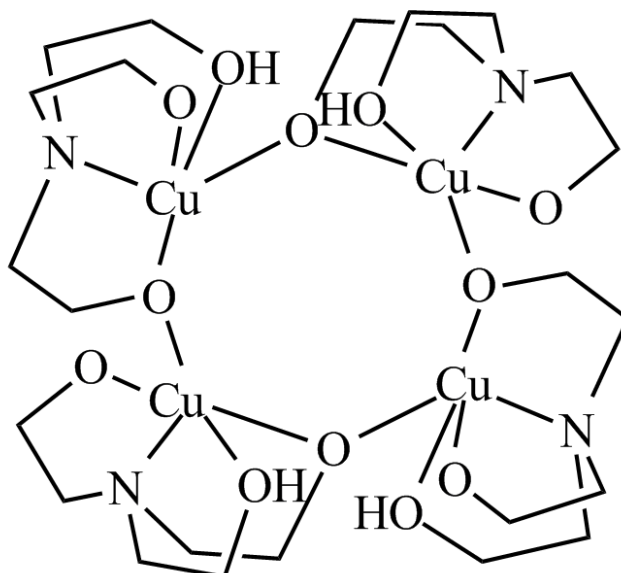


**Рисунок 11.** Строение биядерных комплексов TEA ( $M=\text{Cu}$ ,  $\text{Zn}$  и др.,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$  –  $\text{OOCR}$ ,  $\text{Hal}$  и др.)

Полиядерные комплексы TEA, содержащие три и более атомов металла, получены в работах [139-145]. К ним относятся триядерные катионные или нейтральные Cu(II)-содержащие комплексы общей формулы  $[\text{Cu}_3(\text{RCOO})_4(\text{TEA})_2]$  или  $[\text{Cu}_3(\text{TEA})_2(\text{RCOO})_2](X)_n$  с депротонированным тетрадентатным лигандом TEA [139-141], полимерные гомо- и

гетероядерные комплексы, например, гомоядерные комплексы  $[\text{Cu}_2(\text{TEA})_2(\mu_4\text{-pma})]_n$  [142] и  $\{[\text{Cu}_2(\text{TEA})_2(\text{DPE})] \cdot (\text{ClO}_4)_2\}_n$  [143], гетероядерные Na, Cu(II)–содержащие комплексы  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-TEA})_2\{\mu_3\text{-Na}_2(\text{H}_2\text{O})_4\}(\mu_6\text{-pma})]_n \cdot 10n\text{H}_2\text{O}$  [144] и  $[\text{NaCu}(\text{CF}_3\text{COO})_3(\text{TEA})]_n$  [140].

К. Whitmire с соавторами [145] получили комплекс  $\{[\text{Cu}(\text{TEA})]_4\}$  взаимодействием TEA с  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  в водной среде. Структура комплекса состоит из тетрамерных атрановых звеньев  $[\text{CuNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2]_4$  с дважды депротонированным TEA (рисунок 12). Последний действует как тетрадентатный лиганд и связывает соседние ионы  $\text{Cu}^{2+}$  через один из депротонированных атомов кислорода. Координационная геометрия атомов меди наиболее близка к квадратной пирамиде. Следует отметить, что комплекс  $\{[\text{Cu}(\text{TEA})]_4\}$  может быть использован как прекурсор для получения комплексов меди (II) с TEA и COO – лигандами [140]. Однако при длительном хранении комплекс легко разлагается (особенно в виде растворов) с выделением продуктов разложения желто-коричневого цвета [145].



**Рисунок 12.** Структура комплекса  $\{[\text{Cu}(\text{TEA})]_4\}$  [145]

Таким образом, взаимодействие ТЕА с солями переходных металлов может привести к образованию катионных моноядерных комплексов, состоящих из  $[M(TEA)_2]^{n+}$  и анионов протонных кислот, моноядерных комплексов смешанного типа, би- и полиядерных комплексов смешанного типа, содержащих одну и более депротонированных гидроксипропановых групп ТЕА.

#### 1.4.2. Биологическая активность

В отличие от широких исследований биологической активности силатранов и протатранов, биологическая активность комплексов ТЕА изучена значительно меньше и отражена в нескольких работах, в основном относящихся к исследованиям их противомикробного действия [71, 122, 134]. Так, комплекс  $[Cu(TEA)(PIC)](PIC)(H_2O)$  обладает широким антибактериальным действием, его эффект сопоставим с антибактериальным препаратом ципрофлоксацином [134]. Противогрибковая активность комплекса  $[Ag(TEA)_2](PIC)$  по отношению к штаммам *Candida albicans*, *Aspergillus niger* и *Saccharomyces cerevisiae* сравнима с действием противогрибкового препарата флуконазол [122].

Только в работах научной группы под руководством академика М. Г. Воронкова впервые было показано, что:

1) Комплексы ТЕА с цинковыми солями неорганических и органических кислот являются антидотами смертельных и тяжелых отравлений этиловым спиртом и монооксидом углерода (угарным газом) [146, 147].

2) В ряду комплексных соединений ТЕА с солями биомикроэлементов (Mg, Ca, Zn, Mn, Cu, Fe, Co, Ni, Cd, Rh) в тестах *in vitro* и *in vivo* выявлены малотоксичные высокоэффективные вещества, обладающие иммуноактивными свойствами, причем как с иммуностимулирующими, так и с иммунодепрессивными свойствами [148].

3) В зависимости от концентрации и природы металла Zn(II)-, Cu(II)-, Mn(II)-, Ni(II)-содержащие комплексы ТЕА могут стимулировать или подавлять ростовую активность клеток суспензионной культуры сахарного тростника (*Saccharum officinarum*, сорт POJ2878) [149].

4) Введение комплекса ТЕА с 2-метилфеноксиацетатом цинка (крезоксидинкатрана) кроликам приводит к активации триптофанил-тРНК-синтетазы, что указывает на повышение устойчивости сосудистой системы к холестерину, в частности, при ожирении [150].

Таким образом, не смотря на ограниченность исследований в области биологической активности комплексов ТЕА, имеющиеся на сегодняшний момент литературные данные свидетельствуют о перспективности их дальнейшего исследования и использования в медицине и сельском хозяйстве.

### 1.4.3. Каталитическая активность

Рядом работ показано [8-12, 136, 142, 151, 152], что комплексы ТЕА с солями переходных металлов могут эффективно применяться как селективные катализаторы или прекурсоры катализаторов в различных химических реакциях, большинство из которых представляет значительный интерес для химической промышленности.

Так, в работе [8] исследованы фотокаталитические свойства систем, содержащих в качестве катализаторов комплексы  $[M(TEA)_2]Cl_2$  ( $M=Ni, Co$ ), образующиеся *in situ*, в реакциях получения  $H_2$ . Использование катализаторов на основе комплексов ТЕА имеет ряд преимуществ, главные из которых – это стабильность комплексов и хорошая растворимость в воде, позволяющая проводить реакции в водных растворах.

Моно- би- и полиядерные Cu(II) комплексы ТЕА показали себя как высокоактивные и селективные катализаторы в реакциях окисления циклогексана в смесь циклогексанола и циклогексанона водным раствором

перекиси водорода в кислой среде при комнатной температуре и атмосферном давлении. Катализаторы можно повторно использовать, активность тетраядерных комплексов Cu(II) остается практически неизменной даже после пяти циклов работы [9, 136, 142]. В работе [10] предложен механизм пероксидного окисления алканов с использованием катализатора на основе комплекса  $[\text{O}=\text{Cu}_4\{\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\}_4(\text{VOH})_4][\text{BF}_4]_2$ , который включает образование гидроксил-радикалов, атакующих молекулу алкана. Гидроксил-радикалы образуются взаимодействием перекиси водорода и каталитически активных Cu(I), последние обратимо образуются из катализатора под действием кислоты,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и воды.

Zhu с соавторами [151] исследовали окисление алкиларенов до фенилкетонов *трет*-бутилгидропероксидом с использованием катализатора на основе комплекса  $([\text{O}=\text{Cu}_4\{\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\}_4(\text{VOH})_4][\text{BF}_4]_2)$  (схема 15).

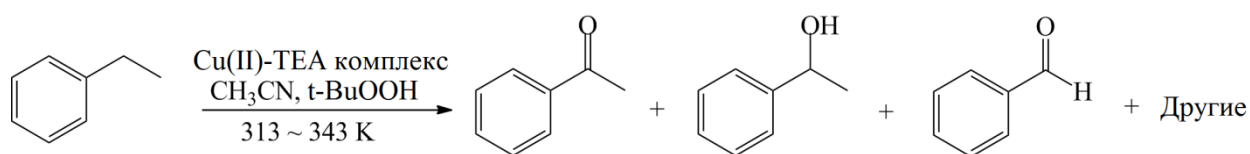


Схема 15 [151]

В работе [11] комплексы с общей формулой  $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}(\text{TEA})$  ( $\text{M} = \text{Ti}; \text{Zr}; \text{Hf}$ ) были использованы в качестве катализаторов в реакциях образования полиэтилена в присутствии сокатализатора - метилалюминоксана. Каталитическая активность комплексов уменьшалась в ряду: Ti комплекс /MAO > Zr комплекс /MAO > Hf комплекс /MAO.

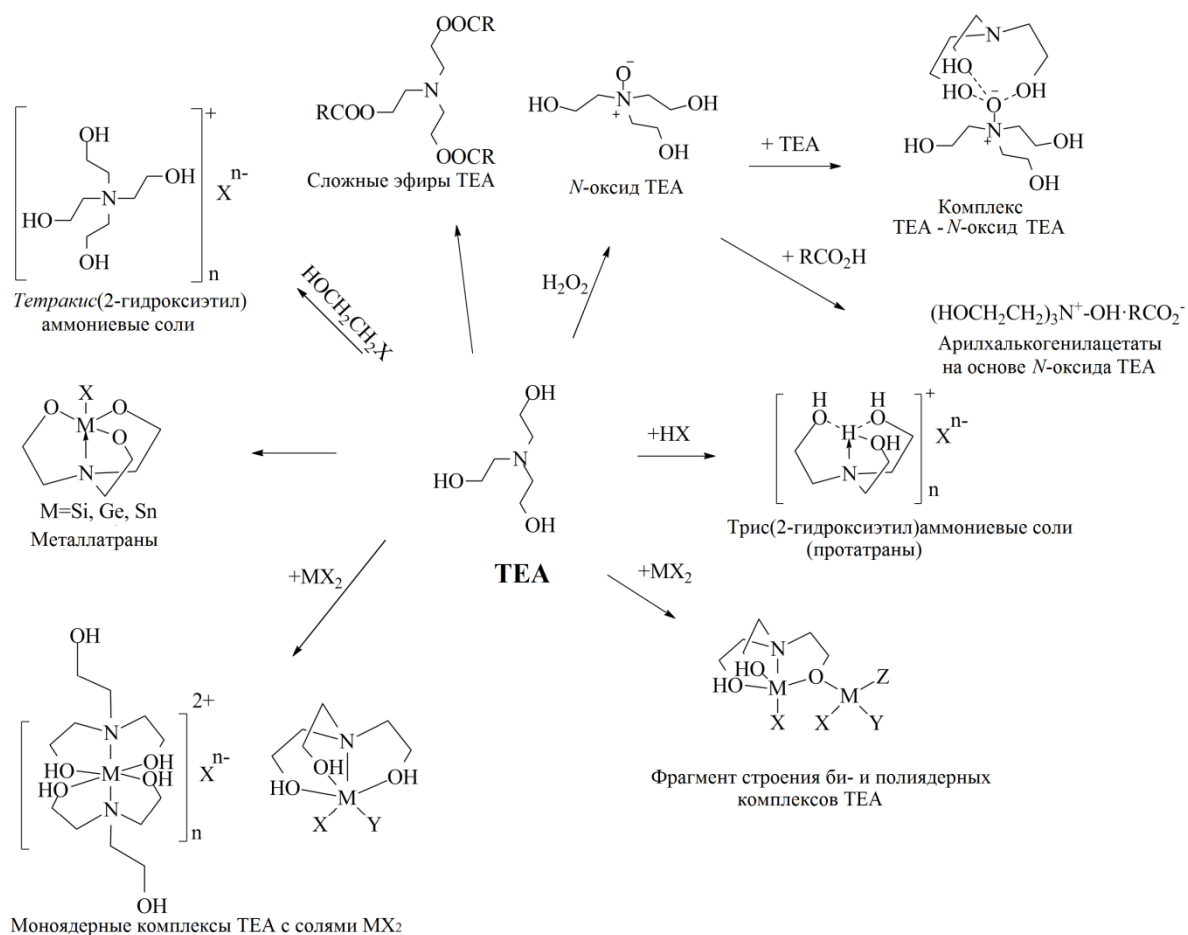
В работе [152] комплексы TEA с общей формулой  $[\text{nN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_m\text{M}]^{\text{p}+} \cdot \text{pCl}^-$  ( $\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Rh}; \text{n} = 1, 2; \text{m} = 1\text{-}3; \text{p} = 2, 3$ ) впервые были использованы как катализаторы в реакциях гидросилилирования фенилацетилена и стирола.

Wang с соавторами [12] использовали ТЕА в качестве простого и эффективного лиганда для прямого медь-катализируемого синтеза фенолов из серии арилиодидов и бромидов в воде.

### 1.5. Заключение

Таким образом, взаимодействие ТЕА с элементарноорганическими соединениями, протонными кислотами и солями переходных металлов приводит к образованию соединений уникального атранового строения (атранов), обладающих в большинстве случаев широким спектром биологической активности. Среди атранов, особое внимание привлекают силатраны, протатраны и координационные соединения переходных биометаллов.

Следует отметить, что ТЕА является прекурсором для получения и других соединений, например, малоизученных и труднодоступных *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммониевых солей [153-155] – апротонных ИЖ и перспективных растворителей в области биокатализа [156], сложных эфиров общей формулы  $(\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  [13], N-оксида ТЕА (оксатран),  $\text{O}^-\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$ , [157] и соединений на его основе [158, 159]. Таким образом, реакционную способность ТЕА в образовании новых соединений можно представить на рисунке 13.



**Рисунок 13.** Реакционная способность TEA в образовании новых соединений

Анализ литературных данных показывает, что внутрикомплексные соединения TEA представляют большой практический интерес для медицины, фармацевтики, сельского хозяйства, микробиологии и других областей. Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли относятся к классу протонных ионных жидкостей, обладающих огромными перспективами применения в различных областях науки и техники. Несмотря на наличие ряда публикаций, синтез, исследование строения и свойств ранее неизвестных трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей и комплексов TEA представляет немалый интерес для фундаментальной науки, а также большой практический интерес. Публикации, связанные с исследованиями биологической активности протатранов, относятся, в основном, к ряду

трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей ароксидуксусных и сульфанил(сульфонил)уксусных кислот, при этом биологическая активность других солей остается малоизученной. Кроме того, литература, посвященная комплексам 2-гидроксиэтиламинов, в основном, ограничена исследованием их структурных особенностей. Практически отсутствует информация относительно исследования их свойств, биологической активности, а также корреляции структура – свойство. В связи с этим цель настоящей работы заключалась в получении и исследовании строения и свойств ряда ранее неизвестных соединений ТЕА – трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей биологически активных карбоновых кислот, галогенидов *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммония и комплексов ТЕА с солями переходных биометаллов (Cu(II), Co(II) и Zn(II)).



## Глава 2. ВНУТРИКОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ТРИС(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)АМИНА (РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ)

### 2.1. Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли карбоновых кислот

#### 2.1.1. Синтез, идентификация и реакционная способность

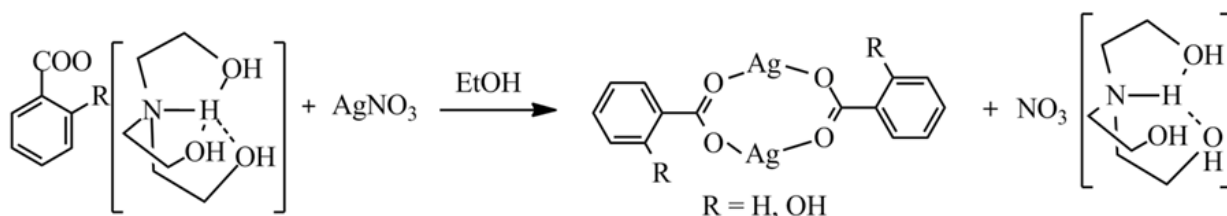
Для получения потенциально биологически активных соединений были синтезированы ранее неизвестные трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли (протатраны) карбоновых кислот – коричной,  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3](\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2)$  (**1**), бензойной,  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3](\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2)$  (**2**); салициловой,  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3](\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3)$  (**3**); щавелевой,  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3]_2(\text{C}_2\text{O}_4)$  (**4**) и  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3](\text{C}_2\text{HO}_4)$  (**5**); малоновой,  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3]_2(\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_4)$  (**6**) и  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3](\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_4)$  (**7**); янтарной,  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3]_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4)$  (**8**) и  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3](\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4)$  (**9**); яблочной,  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3]_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_5)$  (**10**) и  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3](\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_5)$  (**11**); лимонной,  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3]_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)$  (**12**),  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3]_2(\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7)$  (**13**) и  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3](\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_7)$  (**14**). Выбор исходных кислот обусловлен тем, что они в совокупности обладают широким спектром полезного действия (антибактериальное, антисептическое, антитоксическое, противоопухолевое и др.).

Протатраны **1–14** были синтезированы с высокими выходами взаимодействием ТЕА с соответствующей карбоновой кислотой в среде метанола или этанола [160]. Следует отметить, что только в случае протатранов **10–14** при проведении синтеза в этаноле наблюдалось расслоение реакционной смеси на две несмешивающиеся жидкие фазы. Полученные соединения были выделены в виде бесцветных или желтоватых порошков (**1–3**, **5**, **7–10**) или в виде вязких маслянистых жидкостей желтоватого оттенка (**4**, **6**, **11–14**), хорошо растворимых в воде, метаноле и ДМСО. Соединения охарактеризованы методами элементного анализа (С, Н,

N), ИК и ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) спектроскопии, термическим анализом (ТГ и ДСК). Структура солей **3**, **5**, **7-10** исследована методом РСА.

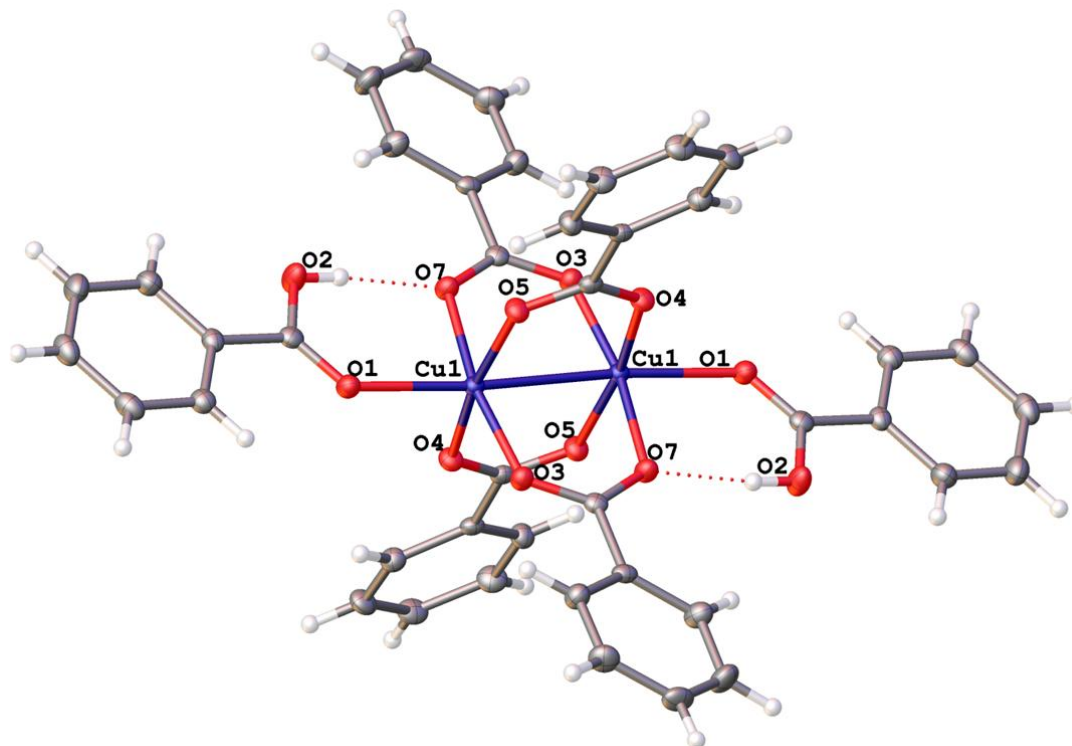
$^1\text{H}$  ЯМР спектры всех синтезированных протатранов характеризуются наличием двух триплетов, относящихся к сигналам протонов групп  $\text{NCH}_2$  и  $\text{OCH}_2$  трис(2-гидроксиэтил)аммониевых катионов, в области 2.64-3.28 м.д. и 3.46-3.77 м.д., соответственно (подробнее см. раздел 3.2.1.).

С целью получения новых координационных соединений, сохраняющих структуру трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона было исследовано взаимодействие протатранов с солями переходных металлов ( $\text{Ag(I)}$  и  $\text{Cu(II)}$ ) [160, 161]. Взаимодействие протатранов **1-3**, **5**, **8**, **9** с нитратом серебра (I) в среде спирта (этанола) при комнатной температуре привело к образованию бесцветных кристаллических или порошкообразных осадков, нерастворимых в воде и спиртах. Методом РСА удалось установить, что взаимодействие приводит к протеканию обменных реакций с образованием соответствующих карбоксилатов (салицилат, бензоат) серебра (I) (схема 16). Проведение реакций при нагревании способствует разложению продуктов с образованием осадков коричневого цвета – оксидов серебра (I). Следует отметить, что непосредственным взаимодействием ТЕА с нитратом серебра (I) комплексы также не удалось выделить из-за образования побочных продуктов разложения темно-коричневого цвета. На протекание окислительно-восстановительных реакций солей серебра (I) в присутствии ТЕА указано в работах [123, 124].



**Схема 16.** Взаимодействие протатранов **2**, **3** с нитратом серебра (I) [161, 162]

Взаимодействие протатранов с неорганическими солями меди(II) также приводило к протеканию обменных реакций. Образование соответствующих карбоксилатов меди (II) было подтверждено данными РСА (рисунок 14).



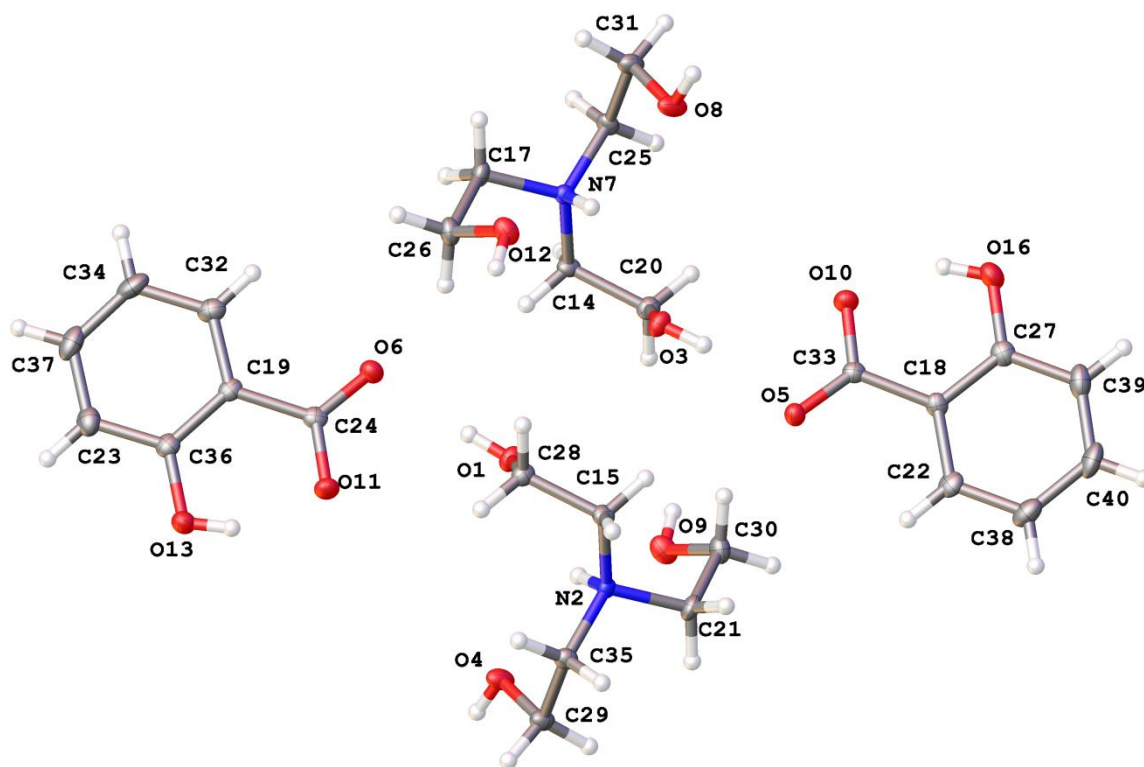
**Рисунок 14.** Строение бензоата меди (II) – продукта взаимодействия протатрана **2** с неорганическими солями меди(II) по данным РСА

### 2.1.2. Исследование структурных особенностей

Методами РСА и ИК спектроскопии исследованы конформация трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона и катион-анионные взаимодействия в синтезированных протатранах. Методом РСА установлена кристаллическая структура трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей **3**, **5**, **7-9** [162-165].

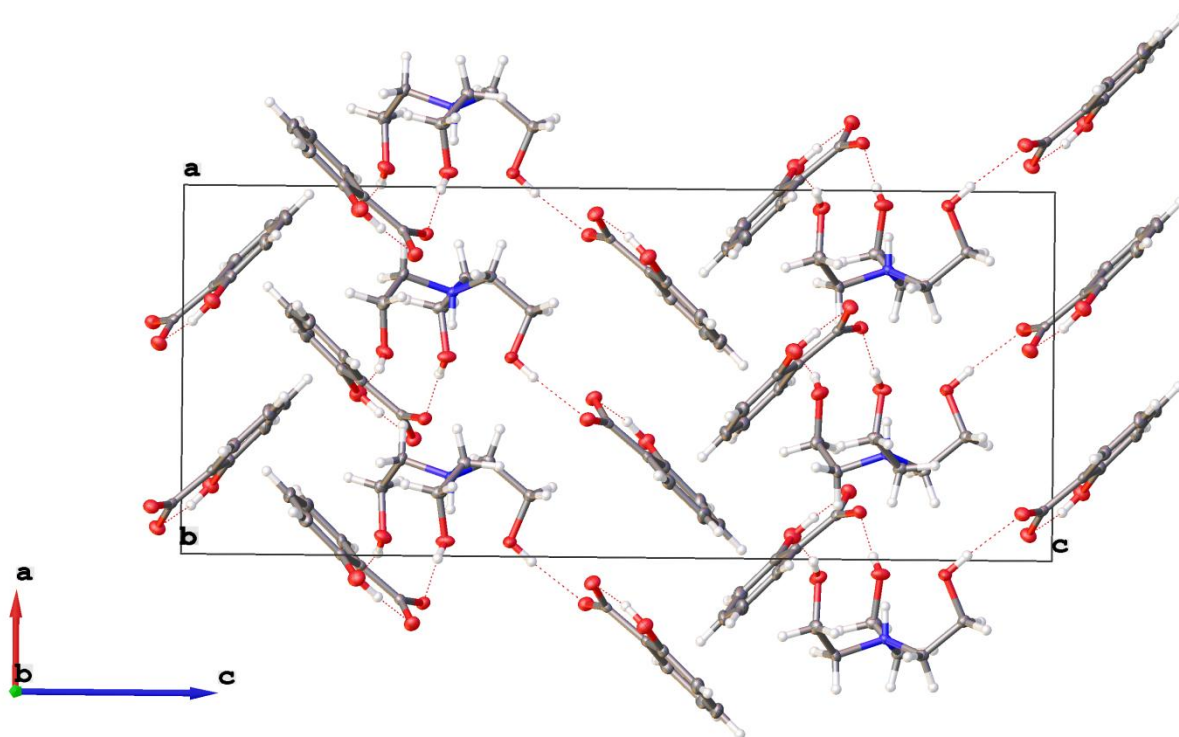
Элементарная ячейка трис(2-гидроксиэтил)аммониевой соли салициловой кислоты **3** содержит два катиона и два аниона (рисунок 15). Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые катионы  $[(\text{ОНСН}_2\text{СН}_2)_3\text{NH}]^+$  находятся в *эндо*-конформации: три атома кислорода гидроксиэтильных групп окружают аммонийный атом водорода  $\text{H}_\text{N}$  с образованием трех внутримолекулярных

водородных связей (структура «трехлепестковый бутон»). Следует отметить, что катион в соли  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3][2\text{-НОС-С}_6\text{H}_4\text{CO}_2]$  [41], анион которой так же, как и протатран **3**, содержит заместитель (группу  $\text{СОН}$ ) при втором атоме углерода ароматического кольца, характеризуется *эндо-экзо*-конформацией.



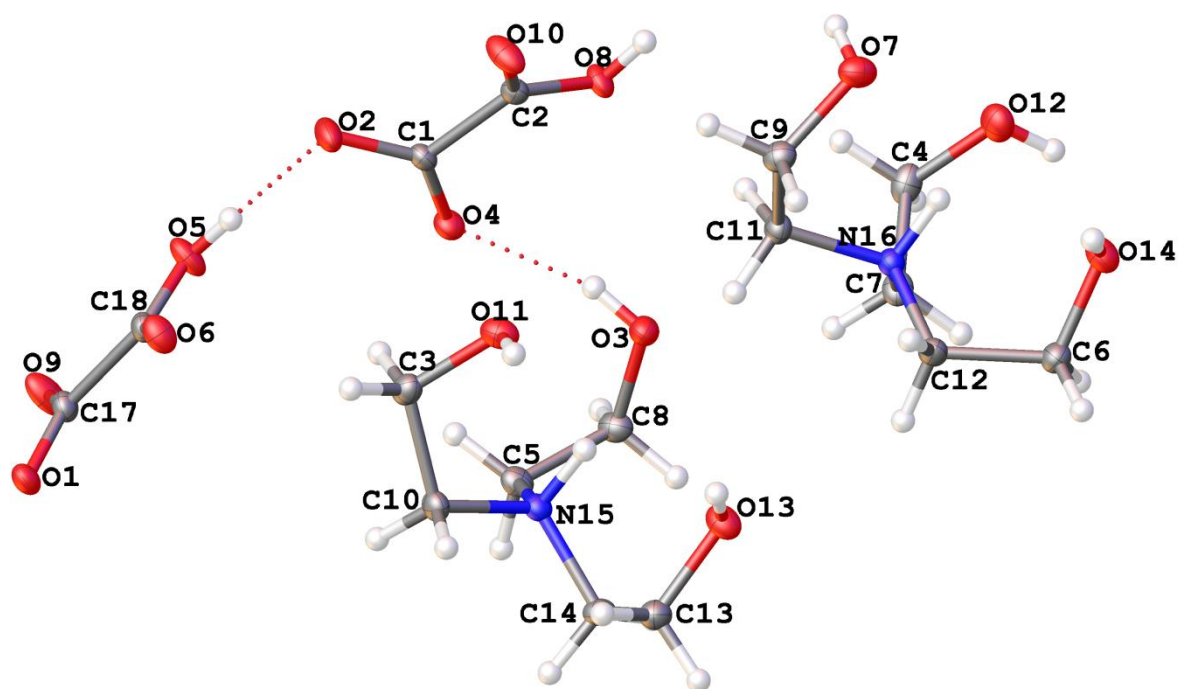
**Рисунок 15.** Молекулярная структура соли **3** с указанием нумерации атомов

Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые катионы и салицилат анионы связаны друг с другом межмолекулярными водородными связями с участием атомов кислорода  $\text{ОН}$  и  $\text{СОО}$  групп аниона. Один атом кислорода ( $\text{O5}$  и  $\text{O6}$ )  $\text{СОО}$ -группы салицилата образует две межмолекулярные водородные связи с  $\text{ОН}$ -группами двух катионов ( $\text{O3}$  и  $\text{O4}$ , а также  $\text{O1}$  и  $\text{O8}$ ), второй атом кислорода ( $\text{O10}$  и  $\text{O11}$ )  $\text{СОО}$ -группы участвует только во внутримолекулярном водородном связывании с  $\text{ОН}$ -группой аниона ( $\text{O16}$  и  $\text{O13}$ ), при этом атом кислорода этой гидроксильной группы ( $\text{O16}$  и  $\text{O13}$ ) салицилата действует и как акцептор протона, образуя межмолекулярную водородную связь с  $\text{ОН}$ -группой катиона ( $\text{O9}$  и  $\text{O12}$ ) (рисунок 16, таблица 3).



**Рисунок 16.** Фрагмент упаковки молекул протатрана **3** вдоль оси *b*  
[162]

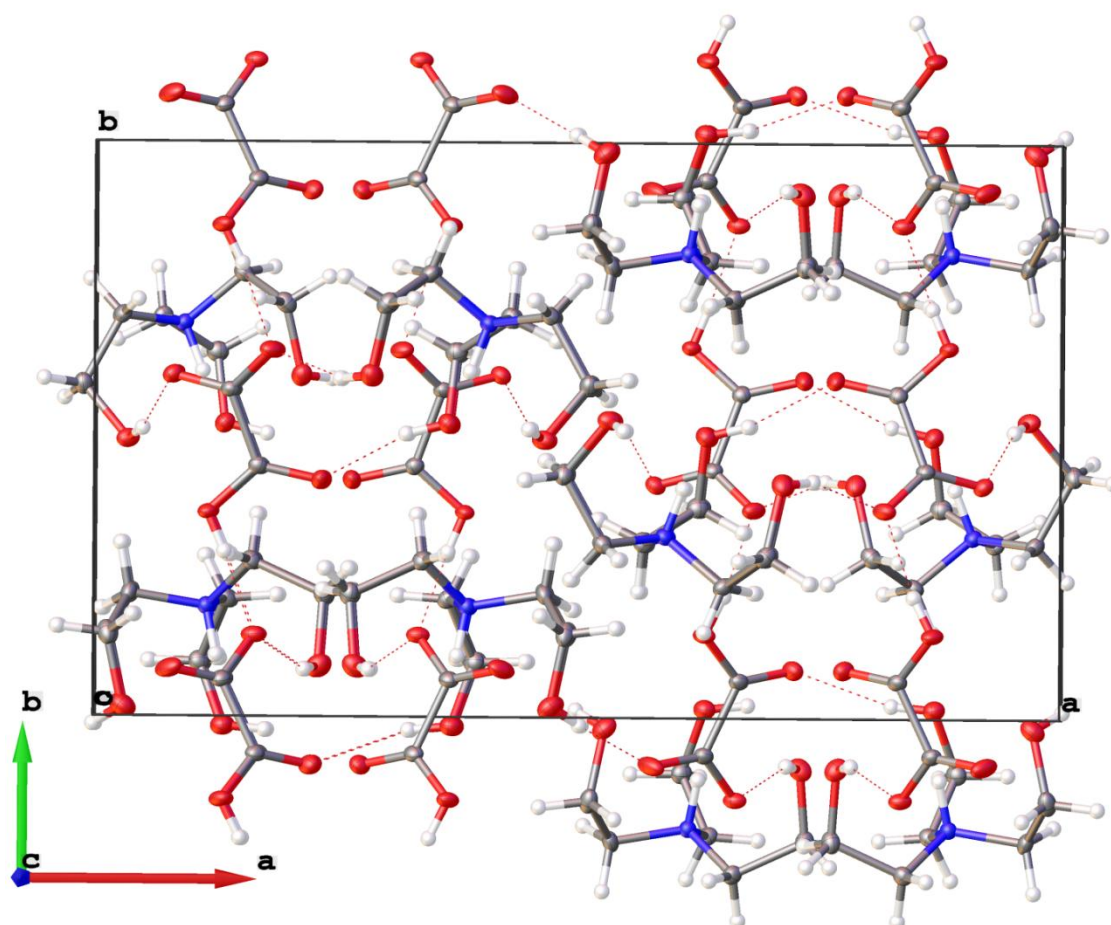
Элементарная ячейка протатрана **5** содержит два трис(2-гидроксиэтил)аммониевых катиона и два гидрооксалат-аниона  $[\text{HO}_2\text{CCO}_2]^-$  (рисунок 17). Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые катионы, как и в случае протатрана **3**, характеризуются трициклической *эндо*-конформацией.



**Рисунок 17.** Молекулярная структура протатрана **5** с указанием нумерации атомов

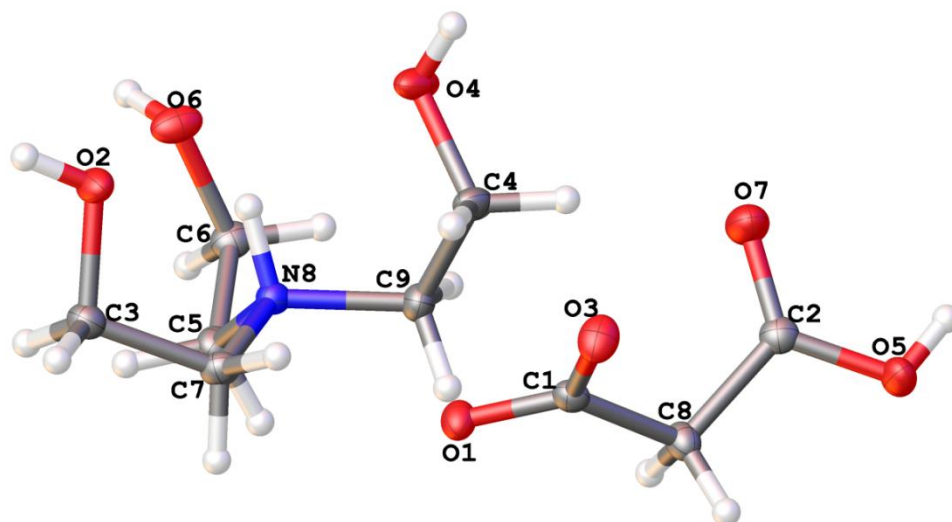
Благодаря содержанию свободной карбоксильной группы анионы выстроены в бесконечные цепи:  $\cdots\text{OOC}\text{COOH}\cdots\text{OOC}\text{COOH}\cdots$ . При этом катионы связаны друг с другом только через анионы и непосредственно между собой не взаимодействуют. Кристаллическая структура протатрана стабилизирована водородными связями между катионными колонками и анионными цепями. Все четыре атома кислорода гидрооксалата участвуют в водородном связывании: один как донор протона, а три других – как акцепторы протонов (рисунок 18). В группе  $\text{COOH}$  первый атом кислорода ( $\text{O}_6$  и  $\text{O}_{10}$ ) действует как акцептор протона, образуя единственную водородную связь с  $\text{OH}$ -группой катиона ( $\text{O}_{14}$  и  $\text{O}_{13}$ ), второй атом кислорода ( $\text{O}_5$  и  $\text{O}_8$ ) связан с соседним анионом ( $\text{O}_2$  и  $\text{O}_1$ ), действуя как донор протона. В карбоксилатной группе оба атома кислорода действуют как акцепторы протонов: один ( $\text{O}_1$  и  $\text{O}_2$ ) образует две связи с  $\text{OH}$ -группой катиона ( $\text{O}_7$  и  $\text{O}_{11}$ ) и карбоксильной группой соседнего аниона ( $\text{O}_8$  и  $\text{O}_5$ ), а второй ( $\text{O}_9$  и

O4) – только одну водородную связь с OH-группой катиона (O12 и O3) (рисунок 18, таблица 3).

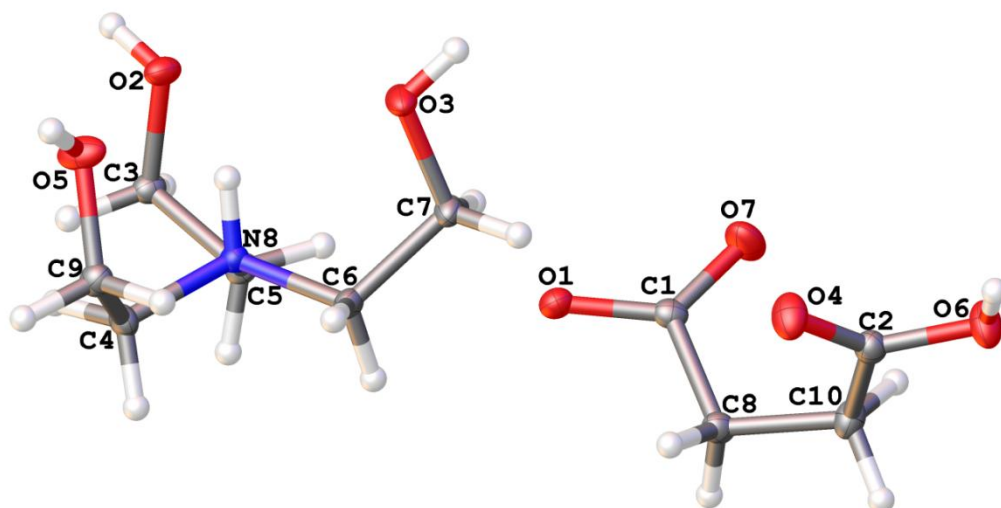


**Рисунок 18.** Фрагмент упаковки молекул протатрана **5** вдоль оси *c*

Протатраны **7** и **9**, состоящие из трис(2-гидроксиэтил)аммониевых катионов и гидромалонат (**7**) или гидросукцинат (**9**) анионов ( $\text{OOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ,  $n=1, 2$ ), характеризуются также *эндо*-конформацией катиона. Элементарная ячейка содержит одну катион-анионную пару (рисунок 19).



a)

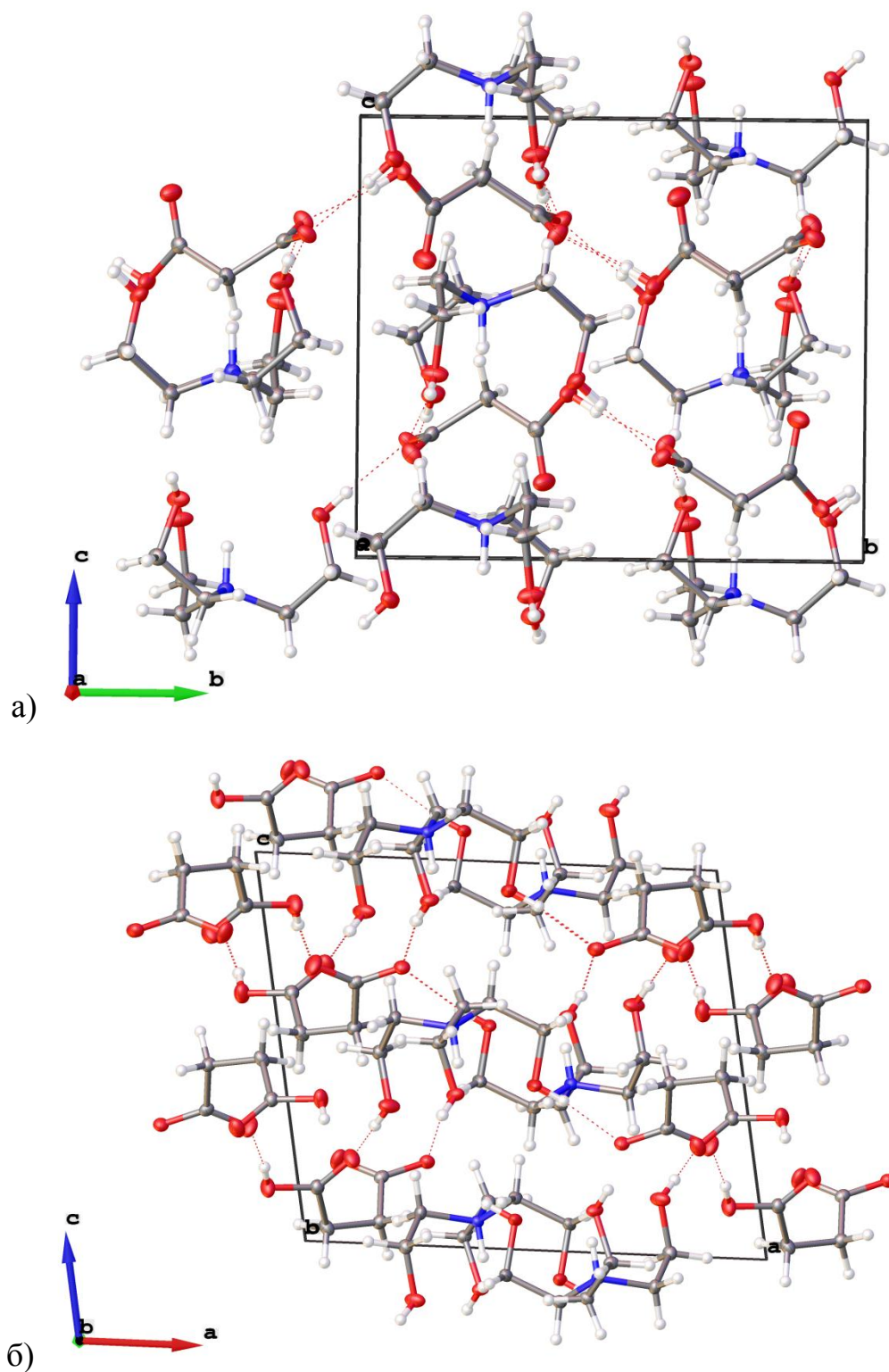


б)

**Рисунок 19.** Молекулярная структура протатранов **7** (а) и **9** (б) с указанием нумерации атомов

Аналогично протатрану **5** анионы  $[\text{OOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}]^-$  ( $n=1, 2$ ) в протатранах **7** и **9** содержат свободную карбоксильную группу и формируют бесконечные анионные цепи  $\cdots\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}\cdots\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}\cdots$ . Катионы непосредственно друг с другом не взаимодействуют, а связаны только через водородные связи между атомами кислорода  $\text{COO}$  и  $\text{COOH}$  групп анионов и  $\text{OH}$  группами катионов (рисунок 20, таблица 3).



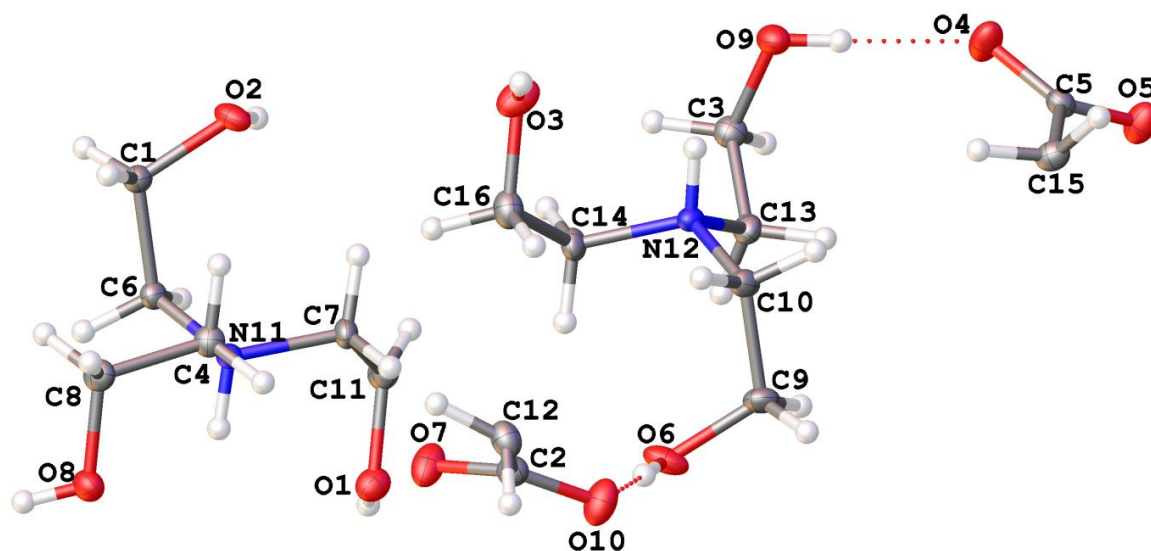


**Рисунок 20.** Фрагмент упаковки молекул протатранов **7** (а) и **9** (б)  
вдоль осей *a* и *b*

Взаимодействие ТЕА с янтарной кислотой при молярном соотношении реагентов 2:1, соответственно, привело к образованию трис(2-гидроксиэтил)аммониевой соли **8**, состоящей из двух  $[\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$

катионов и сукцинат аниона ( $[\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2]^{2-}$ ). Следует отметить, что взаимодействием ТЕА с другими двухосновными кислотами (щавелевая и малоновая) при молярном соотношении реагентов 2:1 не удалось выделить соли в твердом виде для исследования методом РСА (протатраны **4** и **6**).

Элементарная ячейка соли **8** содержит два  $[\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$  катиона и один анион (две половины двух разных анионов симметрично независимы) (рисунок 21). Структура протатрана **8** заметно отличается от описанных выше структур протатранов **3**, **5**, **7** и **9**, несмотря на сходство в строении анионов ( $\text{OOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  ( $n=0,1,2$ )). В отличие от протатранов **3**, **5**, **7** и **9** в катионе соли **8** две гидроксиэтильные ветви, как и в *эндо*-конформации, окружают аммонийный атом водорода, но в отличие от них третья  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ветвь обращена в противоположную сторону от атома водорода  $\text{N}^+\text{H}$  группы (рисунок 21). Таким образом, в катионе **8** трифуркированная водородная связь переходит бифуркированную, и реализуется *эндо-экзо*-конформация, крайне редкая для трис(2-гидроксетил)аммониевых солей. Если сравнить геометрические параметры в двух конформациях, то в катионе **8** длины связей и валентные углы отдельных гидроксиэтильных ветвей практически не отличаются от соответствующих значений в катионах **3**, **5**, **7**, **9** и других протатранов с «чистой» *эндо*-конформацией катиона (таблицы 1 и 2), при этом межатомные расстояния  $\text{O}\cdots\text{O}$  и  $\text{O}\cdots\text{H}_\text{N}$  значительно увеличиваются при переходе от *эндо*- к *эндо-экзо*-конформации. Торсионные углы  $\text{HNCC}$  в катионах **3**, **5**, **7** и **9** варьируются в интервале  $33.5^\circ$ -  $45.9^\circ$ , а в катионе **8** (*эндо*-ветви) - от  $36.3^\circ$  до  $58.0^\circ$  (*гош*-конформация; в независимой части элементарной ячейки содержится два катиона). Торсионные углы  $\text{HNCC}$  (*экзо*-ветвь) составляют  $-165.7^\circ$  и  $-171.0^\circ$  и близки к углам в *транс*-конформации. Значения торсионных углов  $\text{NCCO}$  в *эндо*-конформации (**3**, **5**, **7** и **9**) варьируются от  $47.5^\circ$  до  $57.8^\circ$ , а в случае *экзо-эндо*-конформера эти же углы превышают  $60^\circ$  ( $60.9$ - $67.1^\circ$ ) и аналогичны соответствующим углам в трис(2-гидроксиэтил)аммониевой соли 2-формилбензойной кислоты ( $59.6^\circ$ – $69.9^\circ$ ) [41].



**Рисунок 21.** Молекулярная структура протатрана **8** с указанием нумерации атомов

**Таблица 2.** Длины связи и межатомные расстояния (Å) в трис(2-гидроксиэтил)аммониевых катионах протатранов **3, 5, 7-9** (для *эндо*-конформации приведены усредненные значения)

СВЯЗЬ	3*		5*		7	8*		9*
	I <sub>ср</sub>	II <sub>ср</sub>	I <sub>ср</sub>	II <sub>ср</sub>	I <sub>ср</sub>	I	II	I <sub>ср</sub>
C-N	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.508, 1.511, 1.512	1.509, 1.514, 1.516	1.51
C-C	1.51	1.51	1.52	1.52	1.51	1.512, 1.513, 1.516	1.507, 1.509, 1.517	1.51
C-O	1.43	1.43	1.42	1.42	1.42	1.412, 1.414, 1.416	1.408, 1.419, 1.423	1.42
O···O	3.64	3.67	3.72	3.68	3.62	4.290, 4.936, 5.900	4.853, 5.050, 5.442	3.74
O···N	2.76	2.77	2.83	2.81	2.76	2.903, 2.928, 3.062	2.893, 2.947, 3.115	2.77
O···H <sub>N</sub>	2.28	2.29	2.31	2.28	2.25	2.53, 2.55, 3.93	2.36, 2.49, 3.31	2.31

\* в независимой части кристаллической ячейки содержится два катиона I и II

В отличие от протатранов **5**, **7** и **9**, анионы которых содержат свободную карбоксильную группу  $\text{OOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  ( $n = 0,1,2$ ), анионы в **8** полностью диссоциированы ( $\text{OOC}(\text{CH}_2)_2\text{COO}$ ), и поэтому образование анионных цепочек не наблюдается. Анионы и катионы выстроены в колонки, связанные друг с другом водородными связями (рисунок 22). Каждый атом кислорода двух  $\text{COO}$  групп аниона **8** образует водородные связи с  $\text{OH}$  группами катионов: один ( $\text{O4}$  и  $\text{O7}$ ) – с двумя  $\text{OH}$  группами (*эндо*-ветви) двух разных катионов ( $\text{O1}$ ,  $\text{O9}$  и  $\text{O3}$ ,  $\text{O8}$ ), а второй ( $\text{O5}$  и  $\text{O10}$ ) – только одну связь с  $\text{OH}$  группой *экзо*-ветви ( $\text{O2}$  и  $\text{O6}$ ) катиона (рисунок 22), действуя как акцепторы протонов. Только в протатране **8** катионы внутри колонки непосредственно связаны друг с другом водородными связями, образуя бесконечные цепи, через  $\text{NH}$  группу ( $\text{N11}$  и  $\text{N12}$ ), выступающую донором протонов, одного катиона и  $\text{OH}$  группу ( $\text{O2}$  и  $\text{O6}$ ) *экзо*-ветви соседнего катиона. При этом катионы из разных колонок связаны друг с другом только водородными связями через анионы. Следует отметить, что цепочечное связывание катионов наблюдается впервые в протатране **8**, в структуре 2-формилбензоата трис(2-гидроксиэтил)аммония [41] катионы образуют изолированные димеры. Возможно, именно из-за особенностей водородного связывания одна из гидроксиэтильных ветвей повернута вокруг  $\text{N-C}$  связи, и реализуется *эндо-экзо*-конформация [163]. Параметры водородных связей в протатранах **3**, **5**, **7-9** представлены в таблице 3.

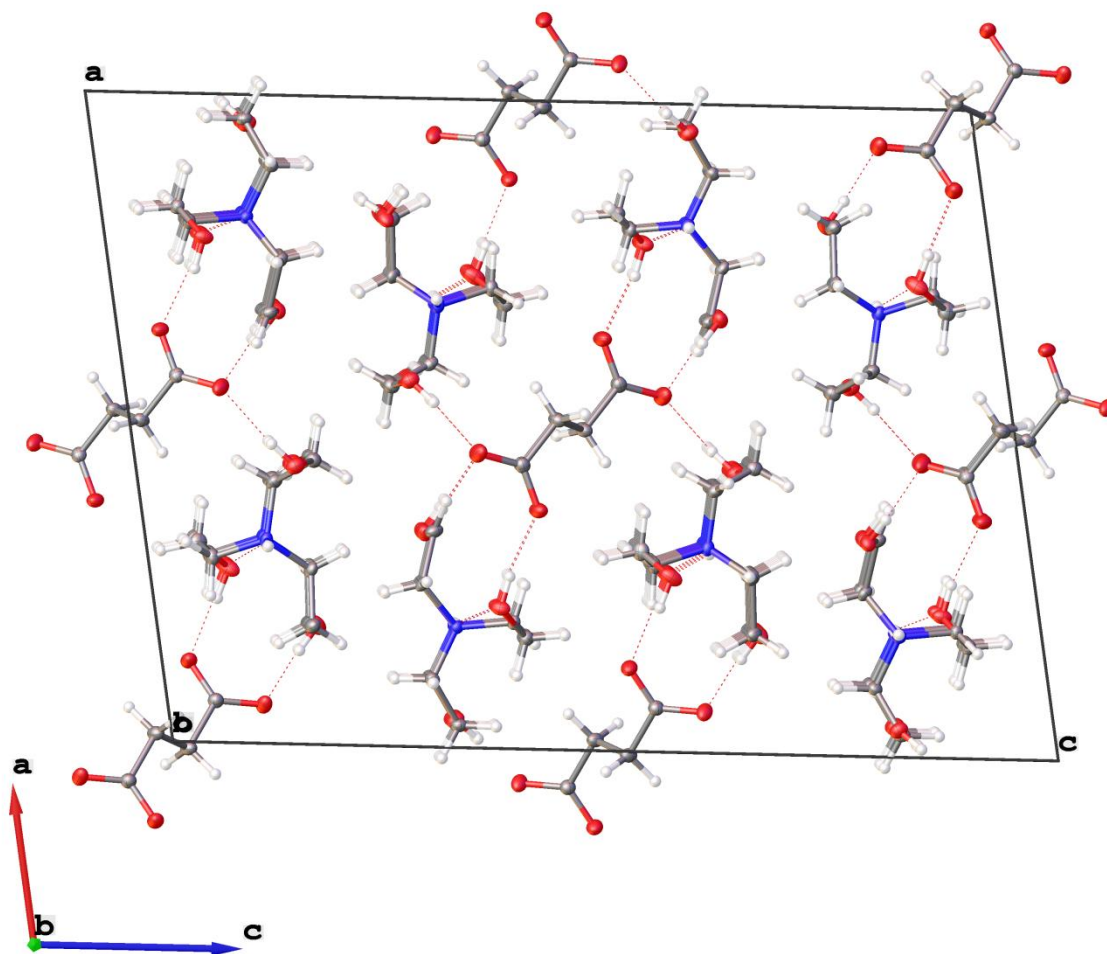


Рисунок 22. Фрагмент упаковки молекул протатрана **8** вдоль оси *b*

Таблица 3. Параметры водородных связей (Å, °) в протатранах **3**, **5**, **7-9**

<b>3</b>				
<b>D-H···A</b>	<b>D-H</b>	<b>H···A</b>	<b>D···A</b>	$\angle(\text{D-H}\cdots\text{A}),$ $^\circ$
O4-H4···O5a	0.82	1.88	2.699(2)	174.31
O9-H9···O16b	0.82	2.00	2.802(2)	165.75
O1-H1···O6	0.82	1.94	2.761(2)	175.51
O13-H13···O11	0.82	1.73	2.467(2)	148.87
O12-H12···O13c	0.82	1.95	2.767(2)	171.83
O8-H8···O6a	0.82	1.89	2.704(1)	173.49
O3-H3···O5	0.82	1.94	2.741(2)	167.10
O16-H16···O10	0.82	1.74	2.482(2)	149.26

Симметрические преобразования: (a)  $-1/2+x, -y, z$ ; (b)  $-1/2+x, 1-y, z$ ; (c)  $1/2+x, -y, z$

## 5

<b>D-H...A</b>	<b>D-H</b>	<b>H...A</b>	<b>D...A</b>	$\angle(\text{D-H...A}),$ °
O(3)-H(3)···O(4)a	0.82	1.95	2.745(2)	162.60
O(5)-H(5)···O(2)b	0.82	1.73	2.545(2)	172.04
O(7)-H(7)···O(1)a	0.82	2.04	2.808(3)	154.95
O(8)-H(8)···O(1)	0.82	1.69	2.508(2)	173.53
O(11)-H(11)···O(2)c	0.82	1.97	2.748(3)	159.81
O(12)-H(12)···O(9)d	0.82	1.93	2.754(3)	177.44
O(13)-H(13)···O(10)c	0.82	1.92	2.716(2)	163.01
O(14)-H(14)···O(6)c	0.82	1.99	2.785(2)	161.57

Симметрические преобразования: (a)  $-x+1, -y+1, z+1/2$ ; (b)  $x, y+1, z$ ; (c)  $x-1/2, -y+1, z$ ; (d)  $x, y-1, z$ ;

## 7

<b>D-H...A</b>	<b>D-H</b>	<b>H...A</b>	<b>D...A</b>	$\angle(\text{D-H...A}),$ °
O(2)-H(2)···O(1)a	0.82	1.88	2.697(2)	173.64
O(4)-H(4)···O(1)b	0.82	1.88	2.690(2)	168.79
O(5)-H(5)···O(3)c	0.82	1.79	2.598(2)	167.83
O(6)-H(6)···O(3)	0.82	1.91	2.726(2)	171.02

Симметрические преобразования: (a)  $1-x, 1-y, 1-z$ ; (b)  $x, 1/2-y, 1/2+z$ ; (c)  $2-x, -1/2+y, 3/2-z$ ;

## 8

<b>D-H...A</b>	<b>D-H</b>	<b>H...A</b>	<b>D...A</b>	$\angle(\text{D-H...A}),$ °
O(1)-H(1)···O(4)c	0.84	1.81	2.644(2)	171.71
O(2)-H(2)···O(5a)	0.84	1.87	2.698(1)	168.05
O(3)-H(3)···O(7)f	0.84	1.80	2.641(2)	175.80
O(6)-H(6)···O(10)c	0.84	1.79	2.627(2)	177.51
O(8)-H(8)···O(7)e	0.84	1.85	2.688(2)	174.26

O(9)-H(9)···O(4)b	0.93	1.86	2.692(1)	174.48
N(11)-H(11)···(O2) b	0.93	2.08	2.882(2)	143.88
N(12)-H(12)···O(6)b	0.84	1.99	2.818(2)	146.67

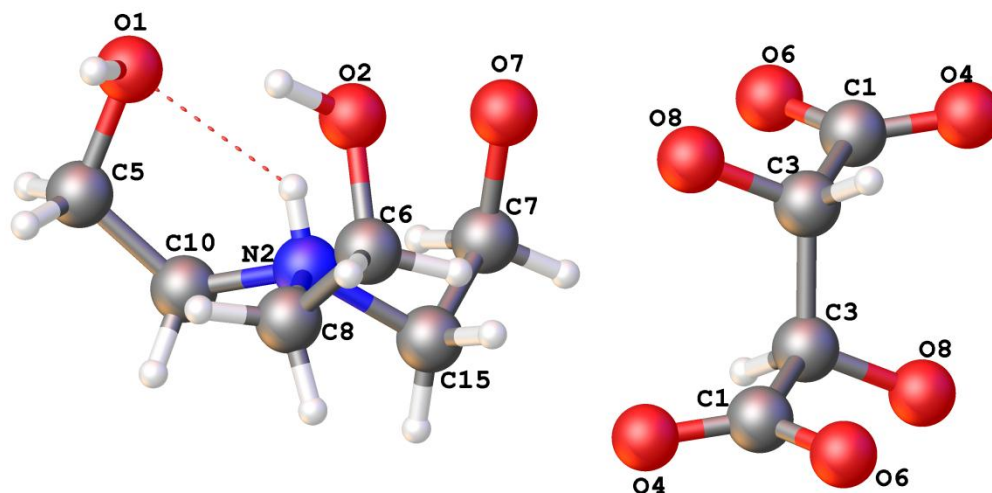
Симметрические преобразования: (a)  $1-x, 2-y, 1-z$ ; (b)  $x, y-1, z$ ; (c)  $1-x, 1-y, 1-z$ ; (d)  $x, y+1, z$ ; (f)  $-x+1, -y, -z+1$ ; (e)  $x-1, y, z$

## 9

<b>D-H···A</b>	<b>D-H</b>	<b>H···A</b>	<b>D···A</b>	$\angle(\text{D-H}\cdots\text{A}),$ °
O(5)-H(5)···O4d	0.82	1.98	2.7734(10)	162.7
O(2)-H(2)···O1b	0.86	1.91	2.7530(10)	167.0
O(3)-H(3)···O1c	0.79	1.79	2.5626(10)	168.8
O(6)-H(6)···O7a	0.79	1.66	2.4471(11)	171.5

Симметрические преобразования: (a)  $2-x, y+1/2, 3/2-z$ ; (b)  $x, 3/2-y, z+3/2$ ; (c)  $x, 1/2-y, z-1/2$ ; (d)  $1+x, 3/2-y, z+3/2$

Следует отметить, что структура протатрана **10** также была исследована методом РСА. Однако из-за низкого качества кристаллов уточнение кристаллической структуры в анизотропном приближении не проводилось. Расшифровка и уточнение в изотропном приближении показали, что протатран **10**, как и протатран **8**, содержит два  $[\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$  катиона и один анион  $([\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2]^{2-})$ , причем анионы отличаются только наличием заместителя (ОН группы) в протатране **10** при втором атоме углерода. Но, несмотря на сходство в строении анионной части и отсутствии свободной карбоксильной группы, катионы в протатране **10**, как и протатраны **3, 5, 7** и **9**, характеризуются трициклической *эндо*-конформацией (рисунок 23).



**Рисунок 23.** Эндо-конформация  $[\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+$  катиона в протатране **10**

Различие в структуре анионной части протатранов **5**, **7-10** также отражается в ИК спектрах, в первую очередь в спектральной области характеристических колебаний С-О групп анионов.

В ИК спектре протатрана **5** полосы с максимумами при  $1700$  и  $1720\text{ см}^{-1}$  относятся к валентным колебаниям С=О групп: C18-O6 ( $1.214(2)\text{ \AA}$ ) и C2-O10 ( $1.215(2)\text{ \AA}$ ), образующих слабые водородные связи с гидроксильными группами катионов. Интенсивная полоса при  $1630\text{ см}^{-1}$ , вероятно, относится к чуть более длинной С-О связи (C1-O4 ( $1.232(2)$ ) и C17-O9 ( $1.225(2)\text{ \AA}$ ), связанной с ОН-группой катиона водородной связью (таблица 3). Полосы в области  $1320\text{ см}^{-1}$  можно отнести к валентным колебаниям C1-O2 ( $1.266(2)\text{ \AA}$ ) и C17-O1 ( $1.269(2)\text{ \AA}$ ), а полосы при  $1280$  и  $1230\text{ см}^{-1}$  – к связям C2-O8 и C18-O5 длиной  $1.300(2)\text{ \AA}$ , участвующих в образовании анионных цепей (O(8)-H(8)···O(1) и O(5)-H(5)···O(2)). Полосу при  $3150\text{ см}^{-1}$  можно отнести к колебаниям  $\nu(\text{NH}^+)$ , а полосы в спектральной области  $2800\text{-}3200\text{ см}^{-1}$  и  $1400\text{-}1500\text{ см}^{-1}$  – к валентным и деформационным колебаниям  $\text{CH}_2$  групп гидроксиэтильных ветвей катионов, соответственно.

ИК спектры протатранов **7** и **9**, содержащие свободную карбоксильную группу в структуре аниона  $\text{OOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  ( $n=0,1,2$ ), в спектральной области  $3400\text{-}1200\text{ см}^{-1}$  содержат все характеристические особенности, наблюдаемые в спектре протатрана **5**. Так, в ИК спектре **7** полоса при  $1715$



$\text{см}^{-1}$ , вероятно, относится к самой короткой связи C2-O7 (1.213(2) Å), что близко к значениям соответствующей связи в **5** (1700-1720  $\text{см}^{-1}$ ). Аналогично и для полосы при 1650  $\text{см}^{-1}$  (1630  $\text{см}^{-1}$  в **5**). Единственное отличие между спектрами **5** и **7** наблюдается в области 1320-1230  $\text{см}^{-1}$ . В спектре **7** интенсивность полосы 1230  $\text{см}^{-1}$  существенно уменьшается, а интенсивность полосы 1320  $\text{см}^{-1}$  растет по сравнению со спектром **5**. Различная интенсивность полос может быть связана с разной длиной C-O связей, участвующих в анионном связывании (1.300(2) Å в **5** и 1.315(2) Å в **7**), и C-O связей в COO группе анионов (1.266(2)/1.269(2) Å в **5** и 1.256(2) Å в **7**).

ИК спектр протатрана **8** в области валентных колебаний C-O групп 1750-1200  $\text{см}^{-1}$  отличается от спектров протатранов **5**, **7** и **9**. Полосы в области 1700  $\text{см}^{-1}$  исчезают, и наблюдается интенсивная полоса при 1560  $\text{см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям C-O групп аниона (1.245(2)-1.268(2) Å).

ИК спектры других протатранов (таблица 4) также характеризуются наличием широких полос с максимумами в области 3360-3190  $\text{см}^{-1}$  валентных колебаний  $\nu(\text{OH})$  групп катионов, участвующих в водородном связывании с анионами или соседними катионами, а также отдельными пиками при 3150  $\text{см}^{-1}$  и в области 3100-2800  $\text{см}^{-1}$ , относящихся к валентным колебаниям  $\nu(\text{NH}^+)$  и  $\nu(\text{CH}_2)$  групп. ИК спектры протатранов, анионы которых содержат свободную COOH группу, имеют полосы в области 1720-1700  $\text{см}^{-1}$ . Область 1650-1360  $\text{см}^{-1}$  характеризуется интенсивными полосами валентных колебаний  $\nu(\text{COO})$  групп и полосами средней интенсивности деформационных колебаний  $\delta(\text{CH}_2)$  групп (1490-1410  $\text{см}^{-1}$ ). ИК спектры протатранов **1-14** представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** ИК спектры ( $\text{см}^{-1}$ ) протатранов **1-14** в спектральной области  $3600\text{-}1100\text{ см}^{-1}$

Протатран	ИК спектр ( $\text{см}^{-1}$ )
<b>1</b>	3350 (уш, с), 3150 (с), 3020 (сл), 2930 (ср), 2900 (сл), 2830 (сл), 1640 (ср), 1560 (с), 1490 (ср), 1450 (ср), 1410 (с), 1320 (сл), 1290 (сл), 1250 (сл), 1190 (сл)
<b>2</b>	3350 (уш, с), 3150 (ср), 3100 (уш, ср), 2930 (ср), 2900 (сл), 2860 (сл), 1600 (с), 1550 (с), 1490 (сл), 1400 (с), 1300 (сл), 1260 (сл), 1210 (сл)
<b>3</b>	3350 (уш, с), 3150 (с), 2930 (ср), 2900 (сл), 1640 (уш, ср), 1590 (с), 1490 (с), 1470 (ср), 1410 (с), 1320 (ср), 1290 (ср), 1250 (ср)
<b>4</b>	3200 (уш, ср), 2850 (уш, ср), 1560 (с), 1440 (ср), 1380 (ср), 1290 (с), 1210 (ср)
<b>5</b>	3360 (уш, с), 3150 (с), 3010 (сл), 2970 (сл), 2930 (ср), 2900 (сл), 2830 (сл), 1720 (ср), 1700 (ср), 1630 (уш, с), 1490 (ср), 1460 (ср), 1410 (с), 1320 (сл), 1280 (ср), 1230 (ср)
<b>6</b>	3190 (уш, ср), 2970 (ср), 2870 (ср), 1560 (с), 1430 (ср), 1340 (с), 1250 (ср)
<b>7</b>	3360 (уш, с), 3150 (с), 3010 (сл), 2970 (сл), 2930 (ср), 2900 (сл), 2830 (сл), 1715 (ср), 1650 (уш, с), 1490 (с), 1460 (с), 1410 (с), 1360 (с), 1320 (ср), 1290 (ср), 1270 (сл), 1260 (сл), 1230 (сл), 1190 (ср), 1170 (ср)
<b>8</b>	3350 (уш, с), 3150 (с), 3010 (сл), 2970 (сл), 2930 (ср), 2900 (сл), 2830 (сл), 1640 (ср), 1560 (с), 1490 (ср), 1460 (ср), 1440 (ср), 1410 (с), 1320 (ср), 1290 (ср), 1250 (ср), 1220 (сл), 1190 (сл)
<b>9</b>	3360 (уш, с), 3150 (ср), 3010 (сл), 2870 (сл), 2930 (ср), 2900 (сл), 1720 (уш, с), 1640 (уш, ср), 1490 (ср), 1460 (ср), 1410 (с), 1320 (ср), 1290 (ср), 1260 (ср), 1210 (ср)
<b>10</b>	3350 (уш, с), 3150 (с), 2930 (ср), 2900 (сл), 2830 (сл), 1590 (уш, с), 1490 (ср), 1460 (ср), 1410 (с), 1320 (ср), 1290 (сл), 1260 (сл), 1190 (сл)
<b>11</b>	3240 (уш, ср), 2880 (уш, ср), 1720 (ср), 1580 (с), 1380 (уш, с), 1250 (с), 1180 (с)
<b>12</b>	3220 (уш, ср), 2880 и 2820 (уш, ср), 1570 (с), 1370 (уш, с), 1270 (ср), 1210 (ср)
<b>13</b>	3240 (уш, ср), 2890 и 2830 (уш, ср), 1710 (ср), 1570 (с), 1370 (уш, с), 1200 (с)
<b>14</b>	3270 (уш, ср), 2940 и 2830 (уш, ср), 1700 (с), 1580 (ср), 1360 (уш, с), 1190 (с)

\* уш – уширенный, с – сильный, ср – средний, сл – слабый

### 2.1.3. Термическое поведение

Как уже было отмечено в разделе 1.3.5. трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли относятся к классу протонных ИЖ, области применения которых огромны и определяются их физико-химическими свойствами. Термическая стабильность ИЖ – это одно из наиболее важных свойств, определяющее возможности их использования в качестве катализаторов, электролитов и растворителей. Методом термического анализа в температурном интервале 30-400 °С была исследована термическая устойчивость синтезированных протатранов **1-3, 5, 7-10** [166]. ДСК кривые всех протатанов **1-3, 5, 7-10** характеризуются наличием эндотермических пиков с максимумами в области 41-92 °С (таблица 5), связанных с плавлением образцов. Плавление ниже 100 °С является характерным свойством любых ИЖ.

В исследуемом интервале температур на кривых ТГ можно выделить несколько заметных ступеней потерь масс. Начало процесса деструкции ( $T_n$ ) оценивалось по точке начала отклонения кривой ТГ от касательной к кривой. Начало деструкции всех исследуемых соединений наступает после полного расплавления образцов в интервале 129-182 °С (таблица 5). Если сравнить значения  $T_n$  протатранов **1-3, 5, 7-10**, то наиболее стабильными являются соли коричной, бензойной и салициловой кислот **1-3**, содержащие фенильную группу в структуре аниона. Для них основная стадия потерь масс начинается в интервале 169–182 °С. Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли двухосновных кислот **5, 7-10** начинают разлагаться при более низких температурах (122-151 °С). В целом, полученные значения температур начала деструкции трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей (таблица 5) ниже, чем соответствующие температуры ИЖ на основе, например, солей алкил(арил, алкенил)-имидазолия [167-169], бензимидазолия [170], бисимидазолия [171], пиридиния [172] и сопоставимы со значениями  $T_n$  солей гидрокси(амино)алкил-имидазолия [173], *N*-алкилэтилендиамина [174],

а также другими протонными ИЖ на основе 2-гидроксиэтиламмониевых солей [175, 176].

**Таблица 5.** Температуры плавления и начала деструкции протатранов 1-3, 5, 7-10

Протатран	T <sub>пл</sub> , °C	T <sub>н</sub> , °C
<b>1</b>	58	174
<b>2</b>	92	169
<b>3</b>	63	182
<b>5</b>	70	129
<b>7</b>	85	122
<b>8</b>	75	150
<b>9</b>	74	142
<b>10</b>	41	151

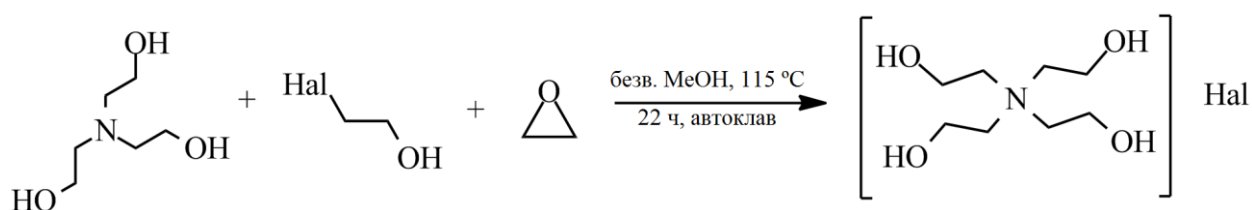
## 2.2. Галогениды тетракис(2-гидроксиэтил)аммония

### 2.2.1. Синтез и строение

С целью получения ранее неизвестных внутрикомплексных соединений 2-гидроксиэтиламинов были разработаны методы синтеза малоизученных тетракис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей – апротонных ИЖ. Основным методом синтеза галогенидов тетракис(2-гидроксиэтил)аммония, известным из литературы [154, 155], является взаимодействие ТЕА с соответствующим 2-галогенэтанолом в безводном метаноле. Основными недостатками данного метода являются образование побочных продуктов – галогенидов трис(2-гидроксиэтил)аммония (галогенпротатранов), необходимость разделения полученной смеси продуктов, и как следствие, низкий выход целевого продукта. Ранее в Лаборатории кремнийорганических соединений и

материалов ИХС РАН [153] было впервые обнаружено, что при дополнительном введении окиси этилена в реакционную среду, содержащую ТЕА и 2-хлорэтанол, образование протатрана не наблюдается.

С целью получения галогенидов *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммония с приемлемым выходом и без образования побочных продуктов была изучена реакция 2-галогенэтанолов (F, Cl) с ТЕА в среде безводного метанола при дополнительном введении окиси этилена в реакционную смесь в молярном соотношении окись этилена : ТЕА : 2-галогенэтанол – 0.25-0.5:1:1 согласно схеме 17. С помощью данного метода удалось получить и выделить целевые продукты в виде кристаллов, пригодных для исследования методом РСА, с выходами более 50 % и без образования побочных продуктов [177, 178].



**Схема 17.** Синтез галогенидов *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммония

Впервые методом РСА было исследовано строение хлорида (**15**) и фторида (**16**) *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммония. Молекулярное строение солей **15** и **16** представлено на рисунке 24. В случае соединения **15** при исследовании были обнаружены две полиморфные модификации (рисунок 24 а), обе принадлежащие к моноклинной сингонии. Но, несмотря на многочисленные попытки выращивания монокристаллов **15**, все они характеризовались низким качеством рентгеноструктурного эксперимента. В полиморфе I одна из гидроксиэтильных ветвей разупорядочена (частично в гош- и транс-конформации), две другие ветви находятся в гош-конформации (торсионные углы NCCO – 74.2(4) и 81.9(5)°) и четвертая ветвь – в транс-конформации (176.6(3)°). Разупорядоченность одной из гидроксиэтильных ветвей можно объяснить суперпозицией большого числа близких по ориентации молекул. В отличие от полиморфа I, в полиморфе II (**15**)

содержится четыре независимых катиона и аниона. Длины связи С-С, С-N и С-О в полиморфах I и II близки друг другу, а также к соответствующим расстояниям в трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солях. Однако *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммониевые катионы в полиморфе II отличаются конформацией гидроксиэтильных ветвей. В первой паре молекул две гидроксиэтильные ветви находятся в транс-конформации, а две другие – в гош-конформации. Торсионные углы NCCO находятся в интервале 72(1)-81.1(9) ° для гош-конформации и 178.5-178.8(7) ° для транс-конформации. В двух других молекулах три ветви имеют гош-конформацию с углами NCCO в интервале 73.4(9)-80.5(9) ° и одна – транс-конформацию (-176.2(8) и 174.1(7) °). Если сравнить конформации гидроксиэтильных ветвей в полиморфах I и II, то можно предположить, что конформация катиона с разупорядоченной гидроксиэтильной ветвью в I является суперпозицией двух конформаций катиона в модификации II.

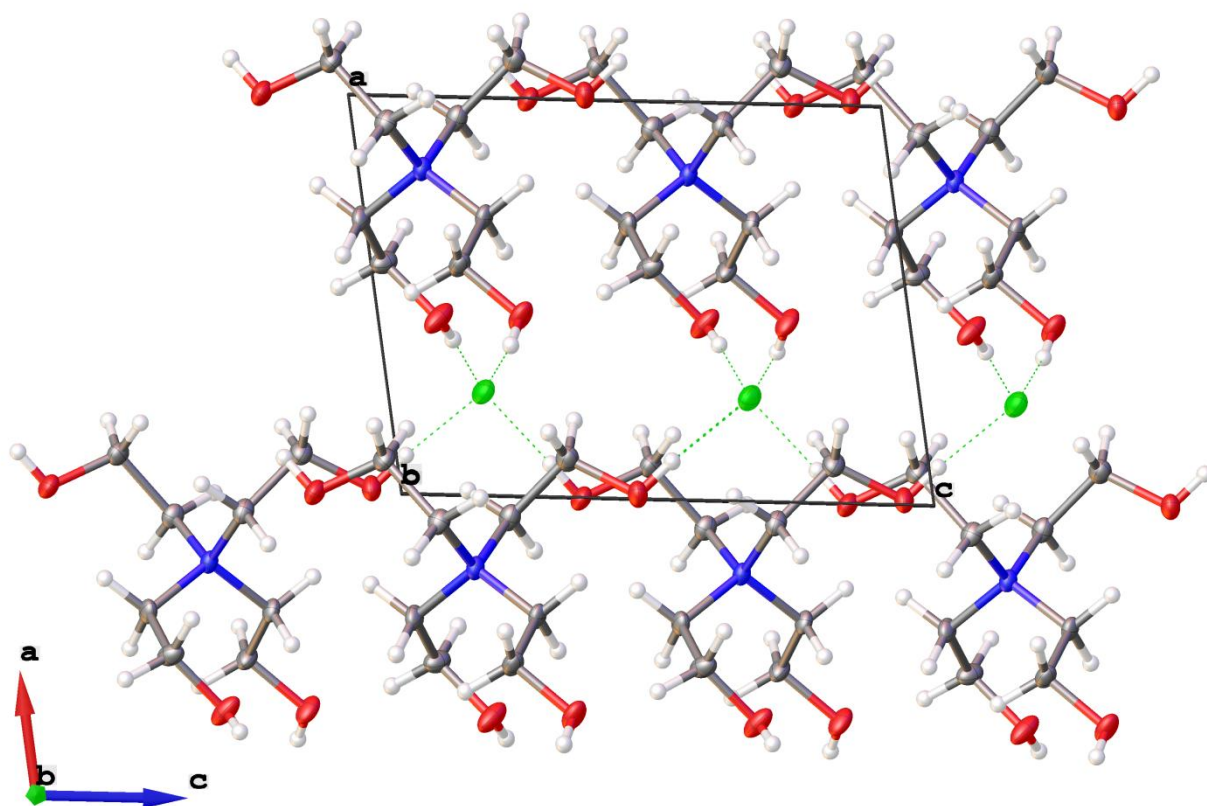
Элементарная ячейка соли **16** содержит одну катион-анионную пару. Торсионные углы NCCO в катионе составляют -66.0(3), -73.1(3), -75.6(3) и -167.0(2) °, т.е. конформация трех гидроксиэтильных ветвей близка к гош-конформации и одной ветви – к транс-конформации.

Если рассмотреть катион-анионные взаимодействия в солях **15** и **16**, то катионы выстроены в бесконечные колонки (рисунок 25 на примере **16**), соседние катионные колонки связаны друг с другом через водородные связи с соответствующим анионом (Cl, F). Параметры водородных связей в **16** представлены в таблице 6. В случае соли **15** катионы внутри колонок связаны водородными связями между ОН группами двух соседних катионов, в соли **16** катионы внутри колонок друг с другом не взаимодействуют (рисунок 25).



Таблица 6. Параметры водородных связей ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ ) в **16**

D-H $\cdots$ A	D-H	H $\cdots$ A	D $\cdots$ A	D-H $\cdots$ A
<b>N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>4</sub>·F<sup>-</sup></b>				
O1-H1 $\cdots$ F1	0.84	1.74	2.579(3)	173.5
O2-H2 $\cdots$ F1	0.84	1.76	2.592(3)	169.8
O3-H3 $\cdots$ F1	0.84	1.76	2.604(3)	177.1
O4-H4 $\cdots$ F1	0.84	1.77	2.608(2)	175.3

Рисунок 25. Фрагмент упаковки молекул соли **16** вдоль оси *b*

ИК спектры галогенидов *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммония **15** и **16** характеризуются уширенными интенсивными полосами в области 3550-3200  $\text{cm}^{-1}$ , относящихся к валентным колебаниям  $\nu(\text{OH})$  групп катионов, участвующих в водородном связывании с галогенидами. Полосы средней интенсивности с отдельными максимумами в области 2970-2870  $\text{cm}^{-1}$  относятся к валентным колебаниям  $\nu(\text{CH}_2)$  групп, а полосы с максимумами в



интервале 1480-1450  $\text{cm}^{-1}$  и 1370-1340  $\text{cm}^{-1}$  можно отнести к деформационным колебаниям  $\delta(\text{CH}_2)$  и  $\delta(\text{CO})$  групп катиона. У полос ниже 1200  $\text{cm}^{-1}$  смешаны вклады различных координат, и их отнесение довольно произвольное. Таким образом, спектры трис(2-гидроксиэтил)аммониевых (**1-14**) и *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммониевых солей (**15, 16**) отличаются областью 1720 –1410  $\text{cm}^{-1}$ , что связано в основном различием в строении анионов.

### 2.2.2. Термическое поведение

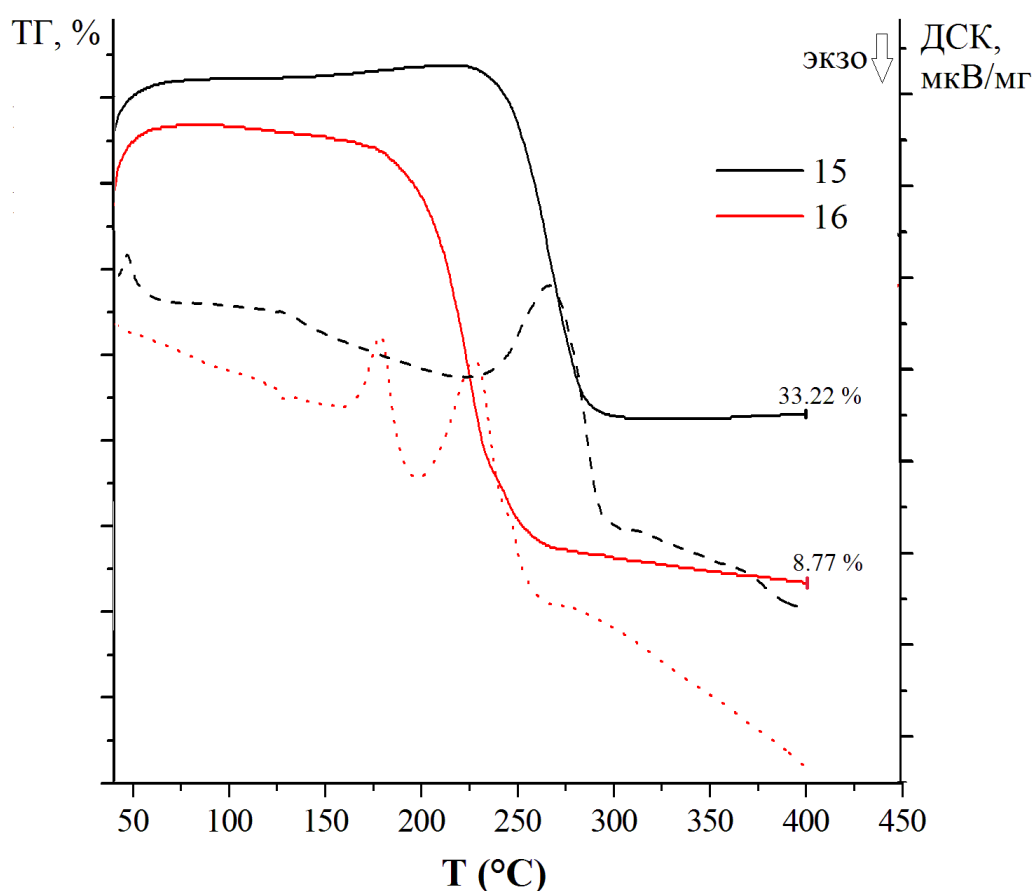
Методом комплексного термического анализа была исследована термическая устойчивость солей **15** и **16** в температурном диапазоне 40-400 °С.

В интервале от 40 до 225 °С на кривой ДСК соединения **15** наблюдается эндотермический эффект с максимумом при 46 °С без значимых потерь на кривой ТГ (рисунок 26), что, вероятно, соответствует процессу плавления образца. Активная стадия потерь масс начинается после 220 °С, которая сопровождается сильным эндотермическим эффектом с максимумом при 265 °С и одновременным выделением  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$  и  $\text{CO}_2$  в продуктах разложения. Потери на данной стадии 220-300 °С составляют 81.64 %. В интервале 300-310 °С (-0.95 %) на кривой ДСК появляется небольшой экзотермический эффект с максимумом при 304 °С. После 310 °С на кривых комплексного термического анализа никаких заметных эффектов не наблюдается.

В отличие от **15** активная деструкция **16** начинается сразу после процесса плавления, которое сопровождается сильным эндотермическим эффектом с максимумом при 177 °С. В этом интервале наблюдается значительное возрастание пиков для 18, 19 и 44 масс, что соответствует отрыву аниона (F), выделению воды и углекислого газа. На кривой ДСК появляется второй эндотермический эффект с максимумом при 226 °С (рисунок 26), продолжает активно выделяться вода. Потери в интервале 177-242 °С составляют 78.94 %. В интервале 242-276 °С наблюдается небольшой уширенный экзотермический эффект при 267 °С и заметное увеличение

содержания углекислого газа, потери составляют еще 14.48 %. В интервале 276-400 °С наблюдается монотонный участок потерь масс (-7.89%) без заметных эффектов на кривой ДСК.

Таким образом, деструкция галогенидов *тетракис*(2-гидроксиэтил)аммония **15** и **16** протекает в одну заметную стадию. Разное термическое поведение солей можно связать с различием в водородном связывании катионов и катион-анионных взаимодействиях.

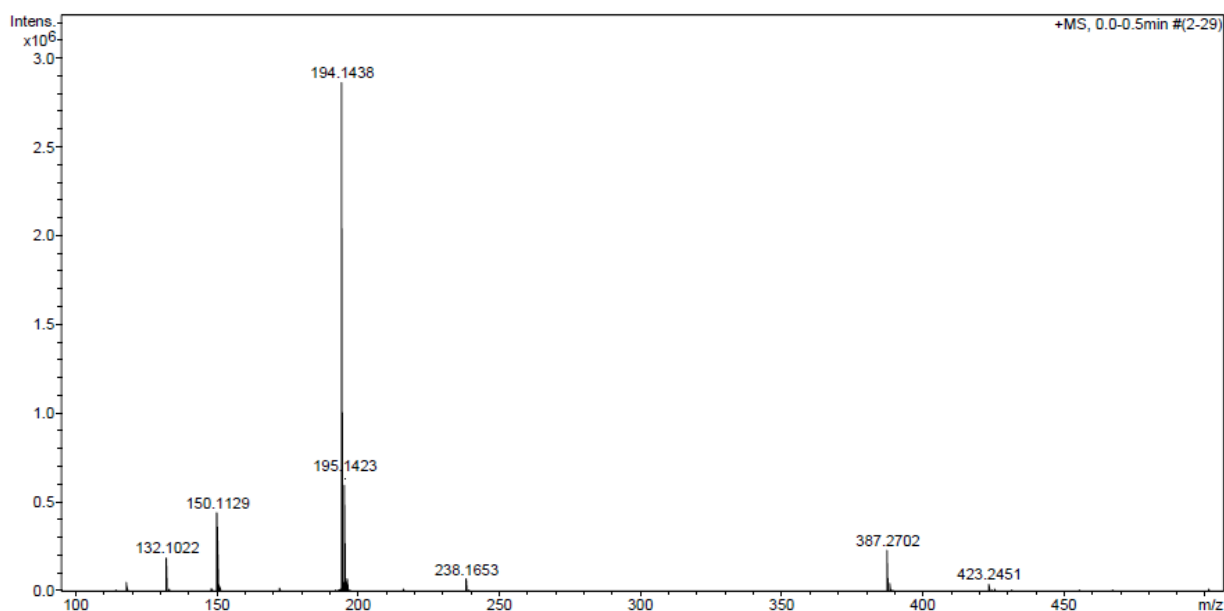


**Рисунок 26.** ТГ и ДСК кривые соединений **15** и **16** в интервале 40-400 °С

### 2.2.3. Реакционная способность

С целью получения внутрикомплексных соединений на основе солей *тетракис*(2-гидроксиэтил)аммония было исследовано их взаимодействие с этоксисиланами  $\text{RSi}(\text{OEt})_3$  ( $\text{R}=\text{CH}_3, \text{OEt}$ ) и солями переходных металлов  $\text{MX}_2$  ( $\text{Cu}(\text{II}), \text{Co}(\text{II}), \text{Zn}(\text{II})$ ). Взаимодействие с силанами было исследовано в

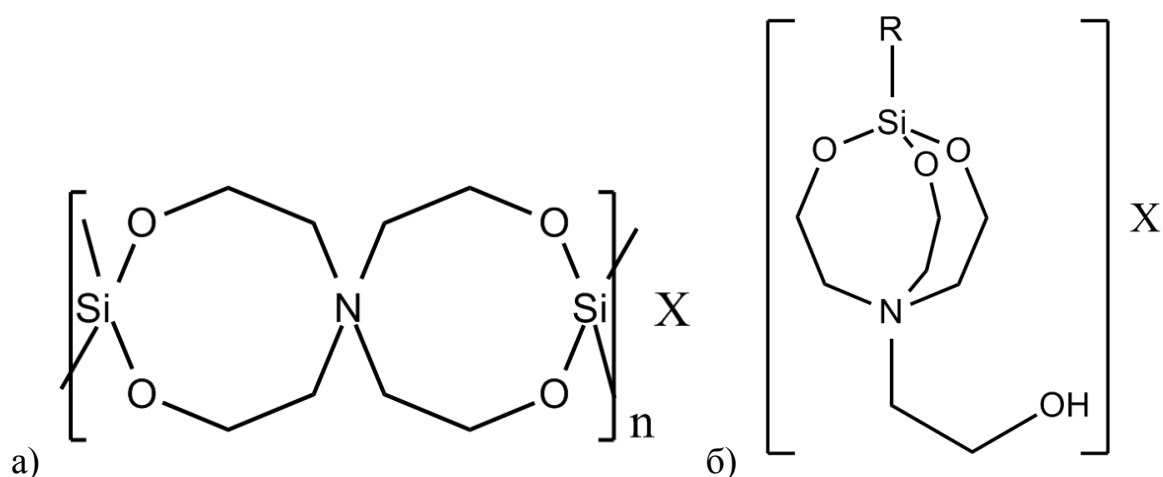
безводном метаноле и ДМСО, реакции проводили при молярном соотношении реагентов 1:1 и 2:1 и кипячении реакционной смеси в течение 6-22 ч. Во всех случаях наблюдалось образование бесцветных порошков, нерастворимых в большинстве растворителей. Строение продуктов реакции было исследовано методами ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. ИК спектры продуктов взаимодействия соединений **15** и **16** с  $\text{RSi}(\text{OEt})_3$  ( $\text{R}=\text{CH}_3, \text{OEt}$ ) характеризуются наличием уширенных полос в области  $3500\text{-}3250\text{ см}^{-1}$ , вероятно, связанных с валентными колебаниями  $\nu(\text{OH})$  групп, малоинтенсивными полосами с отдельными максимумами в области  $2930\text{-}2800\text{ см}^{-1}$ . В области  $1700\text{-}1200\text{ см}^{-1}$  появляются полосы при  $1650\text{ см}^{-1}$  и  $1450\text{ см}^{-1}$  (спектр продукта взаимодействия **16** с  $\text{Si}(\text{OEt})_4$ ). Область  $1200\text{-}800\text{ см}^{-1}$  характеризуется очень интенсивными полосами с максимумами при  $1050$  и  $1010\text{ см}^{-1}$ , которые можно отнести к валентным колебаниям  $\text{Si-O}$  связей. Масс-спектр продукта взаимодействия **16** с  $\text{Si}(\text{OEt})_4$  представлен на рисунке 27 и характеризуется наличием пиков с  $m/z$  194.1438 и 195.1423, соответствующих катиону  $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_4]^+$ .



**Рисунок 27.** Масс-спектр продукта взаимодействия **16** с  $\text{Si}(\text{OEt})_4$

Предполагалось, что взаимодействие солей **15** и **16** с этоксисиланами по аналогии с силатранами приведет к образованию их внутрикомплексных

кремнийорганических соединений, строение которых представлено на рисунке 28. Однако можно ожидать, что реакция сопровождается частичным гидролизом  $\text{RSi}(\text{OEt})_3$  с образованием малорастворимых солей состава  $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_4][\text{SiO}_x]_n$ . На образование солей  $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_4][\text{SiO}_x]_n$  указывает низкое процентное содержание углерода (менее 20 %) по данным элементного анализа (подробнее см. раздел 3.2.1) во всех продуктах взаимодействия, и появление очень интенсивных полос в ИК спектрах с максимумами в области  $1090\text{-}1000\text{ см}^{-1}$ . Наличие интенсивных полос в спектральной области  $1300\text{-}800\text{ см}^{-1}$  является характерным для кремнекислородных групп, причем положение максимумов в данной области указывает на образование силикатов каркасной структуры. Содержание в продуктах реакции катиона  $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_4]^+$  подтверждается данными масс-спектрометрии.



**Рисунок 28.** Предполагаемое строение продуктов взаимодействия **15**, **16** с этоксисиланами  $\text{RSi}(\text{OEt})_3$  ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{OEt}$ ) при молярном соотношении реагентов 1:2 (а) и 1:1 (б)

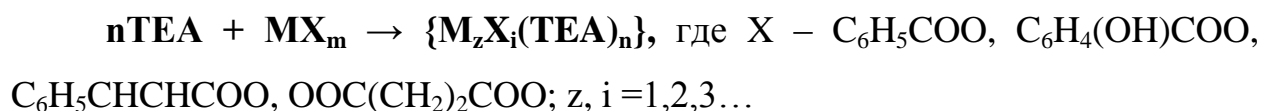
Взаимодействие **15** и **16** с солями переходных металлов ( $\text{Cu}(\text{II})$ ,  $\text{Co}(\text{II})$  и  $\text{Zn}(\text{II})$ ) также было исследовано в среде метанола. Добавление соответствующих солей ( $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{Co}(\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}_2)_2$ ;  $\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2)_2$ ;  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2)_2$ ) к раствору соединений **15** и **16** сопровождалось резким изменением цвета раствора. Продукты реакции были выделены в виде яркоокрашенных вязких жидкостей или порошков, хорошо растворимых в

полярных растворителях (вода, спирты, ДМСО, ацетон и др.). ИК спектры всех синтезируемых соединений характеризуются наличием уширенных полос валентных колебаний  $\nu(\text{OH})$  групп в области  $3430\text{-}3150\text{ см}^{-1}$  и полос средней интенсивности с максимумами в области  $3070\text{-}2855\text{ см}^{-1}$ , связанных с валентными колебаниями  $\nu(\text{CH}_2)$  и  $\nu(\text{CH})$  групп. В области  $1650\text{-}1380\text{ см}^{-1}$  появляются интенсивные полосы валентных колебаний  $\nu(\text{COO})$  и  $\nu(\text{C}_{\text{Ar}})$  (в случае продукта взаимодействия **15** с  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  интенсивная полоса при  $1384\text{ см}^{-1}$ ) и среднеинтенсивные полосы деформационных колебаний  $\delta(\text{CH}_2)$  групп. В целом, ИК спектры продуктов взаимодействия галогенидов *тетраakis*(2-гидроксиэтил)аммония с солями переходных металлов (Zn(II), Co(II), Cu(II)) аналогичны ИК спектрам комплексов ТЕА с солями металлов (подробнее см. раздел 2.3).

### 2.3. Комплексы трис(2-гидроксиэтил)аммина с солями переходных металлов

С целью получения новых потенциально биологически активных координационных соединений переходных биометаллов было исследовано взаимодействие ТЕА с Co(II), Cu(II) и Zn(II) солями неорганических и карбоновых кислот (бензойная, коричная, салициловая, янтарная). Синтез комплексов осуществлялся следующими способами:

1) Непосредственное взаимодействие ТЕА с соответствующими Zn(II), Co(II) и Cu(II) солями карбоновых кислот по следующей схеме (соотношение реагентов 1:1 ( $n=1$ ) или 2:1 ( $n=2$ )):



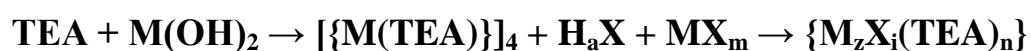
2) Взаимодействие ТЕА с неорганическими солями Zn(II), Co(II) и Cu(II) с последующим взаимодействием образующихся комплексов с

карбоновыми кислотами по следующей схеме (соотношение реагентов 1:1 (n=1) или 2:1 (n=2)):

$$n\text{TEA} + \text{MY}_m \rightarrow \{\text{M}_z\text{Y}_i(\text{TEA})_n\} + \text{H}_a\text{X} \rightarrow \{\text{M}_z\text{X}_i(\text{TEA})_n\},$$

где X – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)COO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCHCOO, OOC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COO, Y – SO<sub>4</sub>, NO<sub>3</sub>, Cl и др.; a, z, i = 1, 2, 3...

3) По способу, описанному в работе [145]: взаимодействием ТЕА с гидроксидами металлов M(OH)<sub>2</sub> с образованием комплексов {[M(ТЕА)]}<sub>4</sub> и их последующем взаимодействии с солями MX<sub>2</sub> и кислотами H<sub>m</sub>X по следующей схеме (a, z, n, i = 1, 2, 3...):



где X – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)COO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCHCOO, OOC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COO.

Используя данные способы синтеза был получен ряд новых Zn(II), Co(II) и Cu(II) комплексов ТЕА, которые были исследованы комплексом физико-химических методов.

### 2.3.1. Комплексы с солями Zn(II)

Взаимодействием ТЕА с бензоатом цинка в метаноле был получен малорастворимый комплекс **17** состава [Zn<sub>2</sub>(ТЕА)(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO)<sub>3</sub>] [179, 180]. Согласно данным РСА, комплекс является биядерным (рисунок 29). Первый атом цинка (Zn1) с КЧ = 6 координирован атомом азота (N10) и тремя атомами кислорода ТЕА (O4, O6 и O8), а также двумя атомами кислорода (O1 и O2) от двух бензоат-лигандов. Координационный полиэдр Zn1 соответствует искаженному октаэдру (ZnNO<sub>5</sub>), в котором длины связей Zn1-O лежат в интервале 2.0049(14) - 2.2151(15) Å, а расстояние Zn1-N10 составляет 2.1496(17) Å. При практически эквивалентных длинах связей Zn-O и Zn-N, валентный угол O1-Zn1-N10 составляет 170.48(6) °, что и приводит к искажению октаэдра. Следует отметить, что образование комплекса сопровождается диссоциацией ТЕА по одной ветви с образованием триэтаноламинат-аниона [OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, который действует как

тетраэдратный лиганд, используя все свои донорные атомы азота и кислорода. Второй атом цинка (Zn2) координирован одним атомом кислорода депротонированной гидроксиэтильной группы ТЕА (O4), а также двумя атомами кислорода одного бензоат-лиганда (O3 и O9) и двумя атомами кислорода от двух разных бензоат-лигандов (O7 и O5). Длины связей между атомом цинка Zn2 и атомами кислорода O3, O4, O5 и O7 составляют 1.9769(15) Å, 1.9818(14) Å, 1.9921(14) Å и 1.9478(15) Å, соответственно, а расстояние Zn2-O9 значительно больше – 2.561(2) Å. Параметр Эддисона для атома Zn2 составил 0.833. Включение в координацию атома кислорода O9 приводит к тригонально-бипирамидальной координации атома цинка. Валентный угол между аксиальными атомами, O9-Zn2-O4, равен 165.15(6) °. Таким образом, два атома цинка (Zn1 и Zn2) связаны через депротонированную ветвь ТЕА и две карбоксилатные группы двух C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO лигандов. Расстояние Zn1-Zn2 составляет 3.1850(5) Å. Два атома цинка демонстрируют разные КЧ – пять (для Zn2) и шесть (для Zn1).

Соседние молекулы [Zn<sub>2</sub>(ТЕА)(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO)<sub>3</sub>] связаны межмолекулярными водородными связями между двумя ОН группами ТЕА и атомами кислорода бензоат-лиганда, а также депротонированным атомом кислорода ТЕА соседней молекулы (O6···O9, 2.647(2) Å и O8···O4, 2.628(2) Å), образуя бесконечные цепи (рисунок 30).

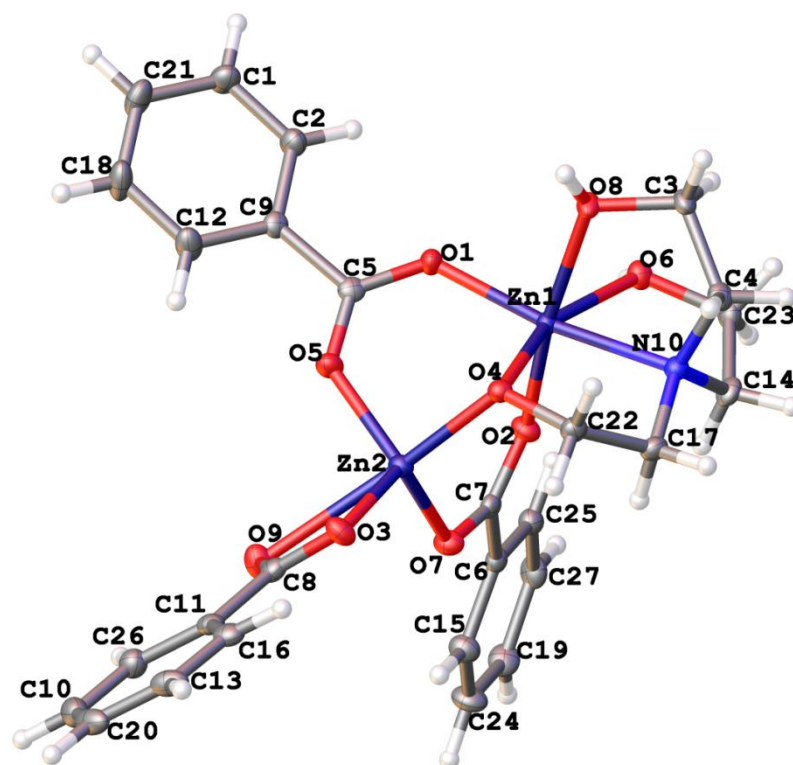


Рисунок 29. Молекулярная структура комплекса **17** с указанием нумерации атомов

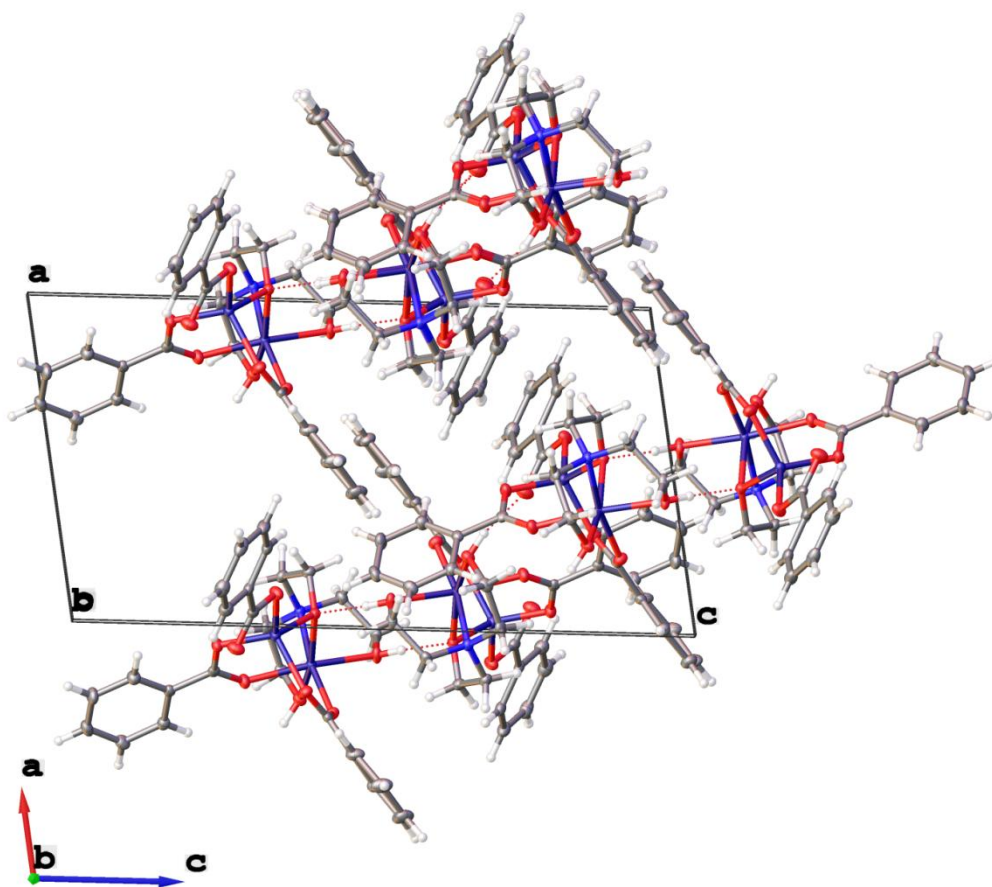


Рисунок 30. Фрагмент упаковки молекул **17** вдоль оси *b*





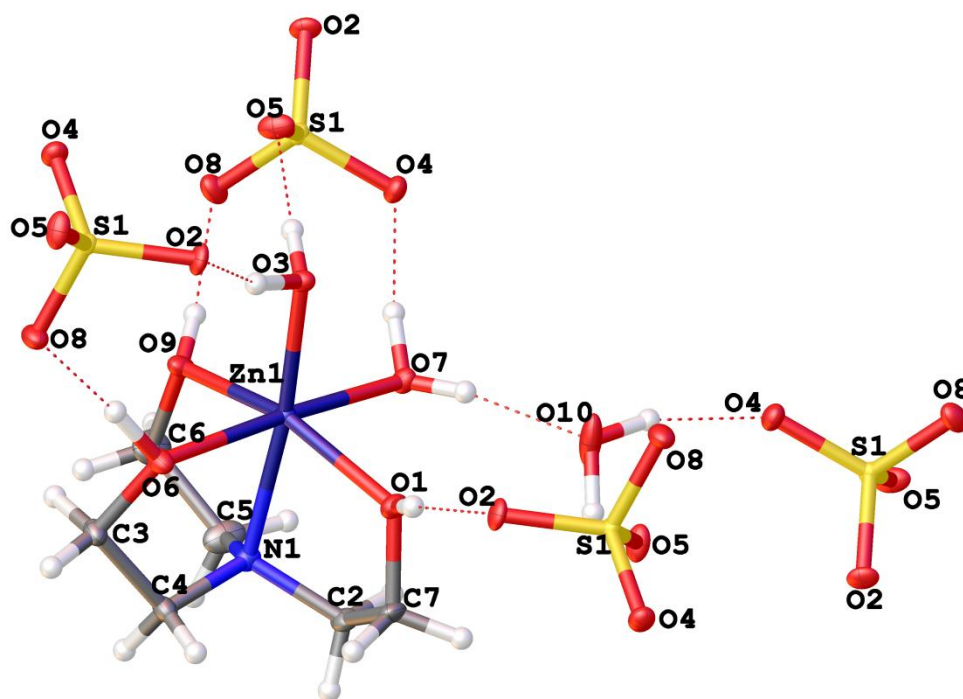
относятся к валентным колебаниям групп COO и ароматического кольца, а также к деформационным колебаниям CH и CH<sub>2</sub> групп.

С целью получения новых Zn(II) комплексов ТЕА и биологически активных карбоновых кислот было исследовано взаимодействие ТЕА с неорганическими солями Zn<sup>2+</sup> и карбоновыми кислотами [179]. В частности, взаимодействием ТЕА с сульфатом цинка (II) и лимонной кислотой был выделен из реакционной среды комплекс состава [Zn(ТЕА)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (**18**). Кристаллическая структура катионного комплекса **18** состоит из моноядерных [Zn(ТЕА)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> катионов, сульфат анионов и одной молекулы воды (рисунок 32). Молекула воды и сульфат анионы составляют внешнюю сферу комплекса. Цинк координирован атомом азота (N1) и тремя атомами кислорода (O1, O6 и O9) тетраэдрического ТЕА и двумя атомами кислорода (O3 и O7) двух молекул воды. Координационный полиэдр атома цинка соответствует искаженному октаэдру ZnNO<sub>5</sub>-типа. Длины связей Zn-O и валентные углы O-Zn-N лежат в интервале 1.998(2) - 2.170(3) Å и 80.05(8) - 95.72(8) °, соответственно. Длина связи Zn-N и валентный угол O3-Zn1-N1 равны 2.119(2) Å и 172.05(8) °, соответственно. В отличие от биядерного комплекса **17** ТЕА в комплексе **18** сохраняет все свои гидроксильные атомы водорода. Атомы кислорода сульфат анионов образуют водородные связи с OH группами двух молекул координированной воды (O3···O5, 2.678(3) Å и O7···O4, 2.724(3) Å) и одной OH группой ТЕА одного катиона (O8···O9, 2.712(3) Å), а также с OH группами ТЕА (O1···O2, 2.669(3) Å и O6···O8, 2.725(3) Å) и координированной H<sub>2</sub>O (O3···O2, 2.640(2) Å) от двух соседних катионов. Эти взаимодействия наряду с водородными связями между катионами и молекулами кристаллизационной воды (O7···O10, 2.668(4) Å), а также между H<sub>2</sub>O и сульфат анионами (O10···O5, 2.777(3) Å и O10···O4, 2.742(4) Å) формируют сложную трехмерную кристаллическую структуру комплекса (рисунок 32).

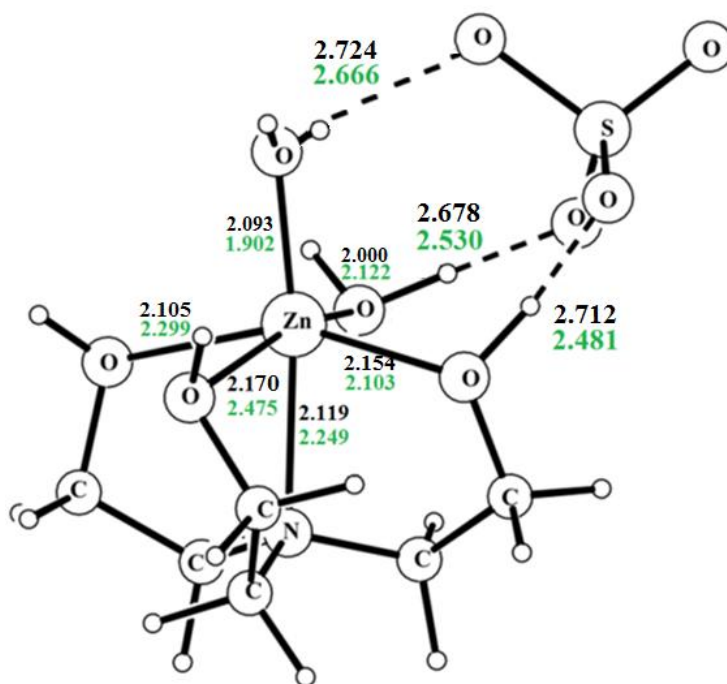
Методом B3LYP/aug-cc-pVDZ рассчитана равновесная структура модели [Zn(ТЕА)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] SO<sub>4</sub> с тремя водородными связями между катионом

и анионом (рисунок 33). Не смотря на отсутствие кристаллизационной воды, участвующей в образовании водородных связей, рассчитанные значения хорошо согласуются с экспериментальными длинами связей за исключением длины связи Zn1-O6 (эксп. – 2.170(3) Å, теор. – 2.475 Å) и водородной связи O8···O9 (эксп. – 2.712(3) Å, теор. – 2.481 Å).

В ИК спектре комплекса **18** область 4000-3000 см<sup>-1</sup> характеризуется наличием двух полос с максимумами при 3350 и 3150 см<sup>-1</sup>, которые, очевидно, связаны с валентными колебаниями гидроксильных групп воды и ТЕА, участвующих в водородном связывании с анионами. Длины водородных связей O-H···O лежат в интервале 2.64-2.68 Å и 2.71-2.79 Å. Две уширенные полосы в спектральной области 4000-3000 см<sup>-1</sup> можно отнести к этим двум типам OH-групп, участвующих в водородном связывании. В области 2950-2800 см<sup>-1</sup> расположены валентные колебания метиленовых групп ТЕА. Полосы в области 1700-1600 см<sup>-1</sup> относятся к деформационным колебаниям молекул воды, и полосы ниже 1600 см<sup>-1</sup> – к деформационным колебаниям метиленовых групп ТЕА.



**Рисунок 32.** Строение комплекса **18** с указанием нумерации атомов (пунктирными линиями обозначены водородные связи)



**Рисунок 33.** Равновесная геометрия и водородные связи, рассчитанные методом B3LYP/aug-cc-pVDZ (зелен. цвет) для комплекса **18** в сравнении с экспериментом (РСА, черн. цвет)

Взаимодействием ТЕА с циннатом цинка при соотношении 1:1 и 2:1 были получены и выделены Zn(II) комплексы с общей формулой  $Zn_n(TEA)(Cin)_m$  (**19**) и  $Zn_n(TEA)_2(Cin)_m$  (**20**), соответственно. Структуру комплексов **19** и **20** не удалось установить методом РСА, но образование комплексов различного строения было подтверждено данными ИК спектроскопии, ЯМР спектроскопии и элементного анализа. В ИК спектрах комплексов **19** и **20** присутствуют уширенные интенсивные полосы валентных колебаний  $\nu(OH)$  с отдельными максимумами в области  $3500-3150\text{ см}^{-1}$  и полосы средней интенсивности валентных колебаний  $\nu(CH_2)$  и  $\nu(CH)$  групп в области  $3100-2800\text{ см}^{-1}$ . Область  $1640-1200\text{ см}^{-1}$  характеризуется интенсивными полосами при  $1550$  и  $1410\text{ см}^{-1}$  в спектре **19** и при  $1560$  и  $1410\text{ см}^{-1}$  в спектре **20**, относящихся к валентным колебаниям групп  $\nu(COO)$ . Среднеинтенсивные полосы с максимумами при  $1490$  и  $1450\text{ см}^{-1}$  в спектре **19** и при  $1505$  и  $1468\text{ см}^{-1}$  в спектре **20** можно отнести к валентным

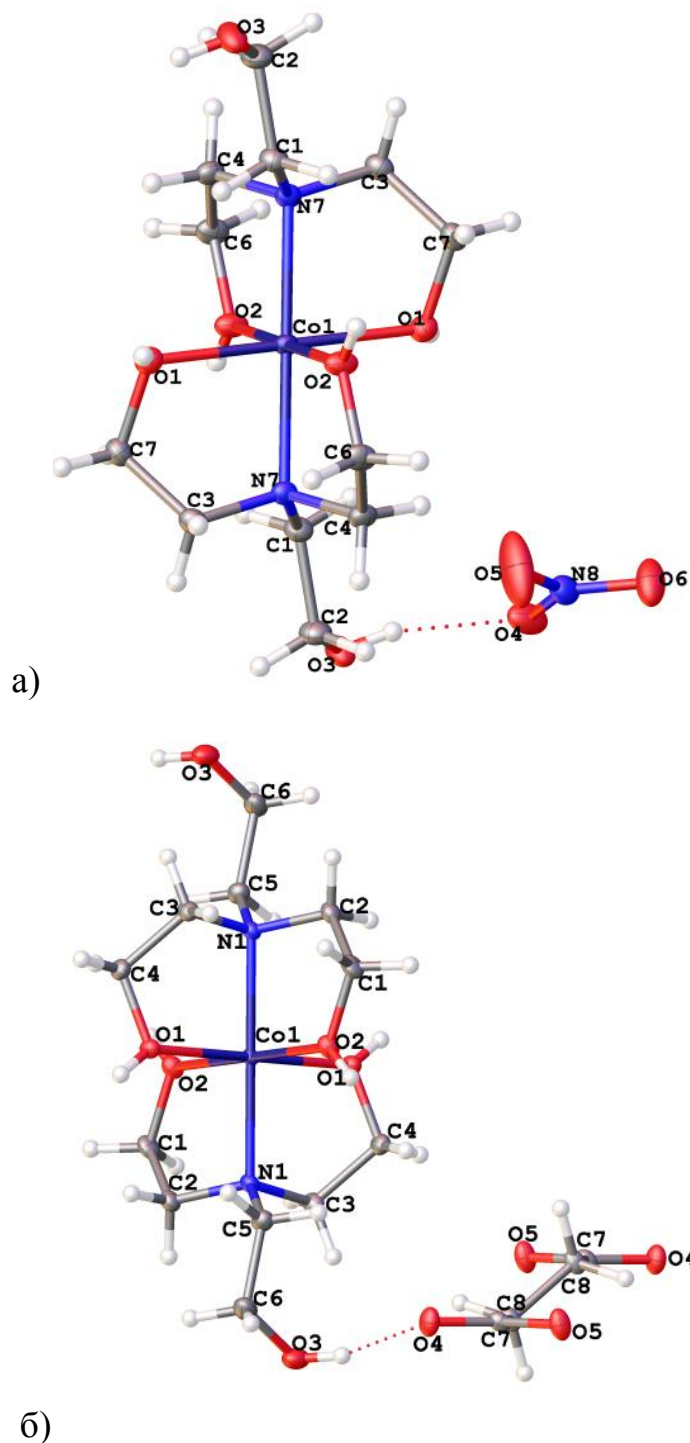
колебаниям ароматического кольца, а при  $1640\text{ см}^{-1}$  – к валентным колебаниям  $\nu(\text{C}=\text{C})$  алкильной цепи анионов.

Согласно литературным данным [181] комплексы ТЕА в растворе участвуют в лигандном обмене и существуют в виде равновесных моно-, би- и трициклических структур. Ввиду постоянных обменных процессов  $^1\text{H}$  ЯМР спектры комплексов ТЕА, снятые в  $\text{CD}_3\text{OD}$ , характеризуются уширенными сигналами  $\text{OCH}_2$  и  $\text{NCH}_2$ , а также отсутствием индивидуальных сигналов  $\text{OH}$  групп ТЕА [181].

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах комплексов **19** и **20**, снятых в ДМСО- $d_6$  при комнатной температуре, присутствуют уширенные сигналы в области 2.60-2.80 м.д. (**19**) и 2.55-2.79 м.д. (**20**), относящиеся к сигналам протонов  $\text{CH}_2\text{N}$  групп, а также в области 3.30-3.90 м.д. в спектре **19** и 3.30-4.00 м.д. в **20**, относящиеся к сигналам  $\text{OCH}_2$  групп ТЕА, соответственно. В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР **19** и **20** характеристичными являются два сигнала атомов углерода при 56.8 и 59.0 м.д., относящихся к сигналам групп  $\text{NCH}_2$  и  $\text{OCH}_2$  ТЕА, соответственно.

### 2.3.2. Комплексы с солями $\text{Co(II)}$

Взаимодействием ТЕА с солями кобальта был получен ряд катионных моноядерных комплексов  $[\text{Co}(\text{TEA})_2](\text{Sal})_2$  (**21**),  $[\text{Co}(\text{TEA})_2](\text{Cin})_2$  (**22**),  $[\text{Co}(\text{TEA})_2](\text{NO}_3)_2$  (**23**) и  $[\text{Co}(\text{TEA})_2](\text{Suc})$  (**24**), состоящих из  $[\text{Co}(\text{TEA})_2]^{2+}$  катионов и анионов соответствующих кислот. Во всех комплексах **21-24** катионы образованы металлом, связанным с двумя лигандами ТЕА через два атома кислорода и атом азота. Третья гидроксиэтильная ветвь ТЕА не участвует в комплексообразовании с металлом, т.е. ТЕА действует как тридентатный лиганд. Координационный полиэдр металла соответствует искаженному октаэдру ( $\text{MN}_2\text{O}_4$ ).



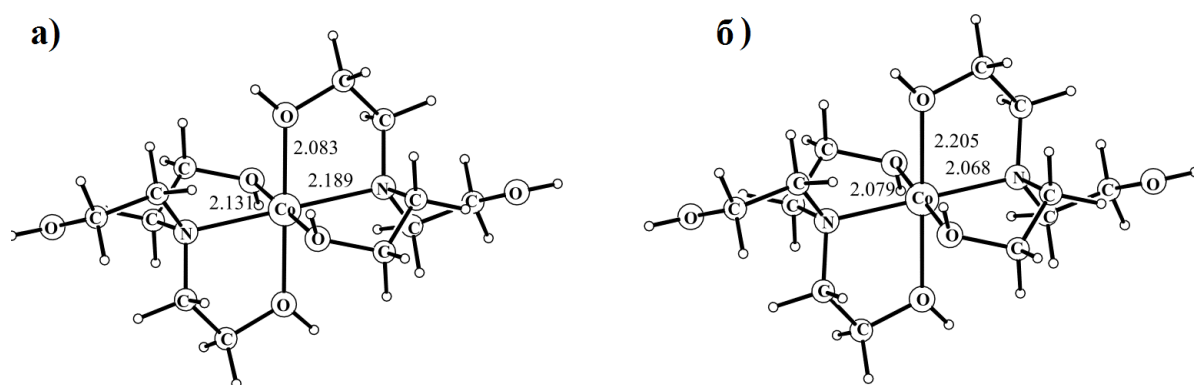
**Рисунок 34.** Молекулярная структура катионных моноядерных комплексов Co(II) на примере комплексов: **23** (а) и **24** (б) с указанием нумерации атомов

На рисунке 34 представлены молекулярные структуры комплексов **23** и **24** (из-за схожего строения катионов более подробно рассмотрены структуры только двух комплексов). Геометрию  $[\text{Co}(\text{TEA})_2]^{2+}$  катионов можно сравнить с геометрией *эндо-экзо*-конформации трис(2-гидроксиэтил)аммониевых

катионов в соли **8**. Торсионные углы  $\text{CoNCC}$  некоординированной ветви ТЕА в катионах **23** и **24** близки к значениям торсионных углов  $\text{HNCC}$  экзо-ветви в **8** и составляют  $-170.2^\circ$  и  $-166.2^\circ$ , соответственно. Значения других геометрических параметров также близки друг другу.

Комплексы **21-23** были получены непосредственным взаимодействием ТЕА с соответствующими солями  $\text{Co(II)}$ . Комплекс **24** был синтезирован взаимодействием комплекса **23** с янтарной кислотой в метаноле согласно схеме 18 и выделен из раствора в виде ярко-оранжевых кристаллов, малорастворимых в метаноле [182].

Методом UB3LYP/aug-cc-pVDZ рассчитана равновесная геометрия кватерного (а) и дублетного (б) электронного состояния  $[\text{Co(TEA)}_2]^{2+}$  катиона для комплекса **24** (рисунок 35). Если рассмотреть геометрию октаэдра  $\text{CoN}_2\text{O}_4$ , в кватерном электронном состоянии (рисунок 35 а) экваториальные связи  $\text{Co-O}$  короче аксиальных  $\text{Co-N}$  связей (вытянутая конфигурация). При этом в дублетном состоянии (рисунок 35 б) экваториальная плоскость более искажена, и аксиальные связи  $\text{Co-N}$  короче экваториальных  $\text{Co-O}$  связей (сжатая конфигурация). Экспериментальная геометрия (РСА) октаэдра  $\text{CoN}_2\text{O}_4$  наиболее близка к теоретическим расчетам для кватерного состояния (таблица 7) [183-185].

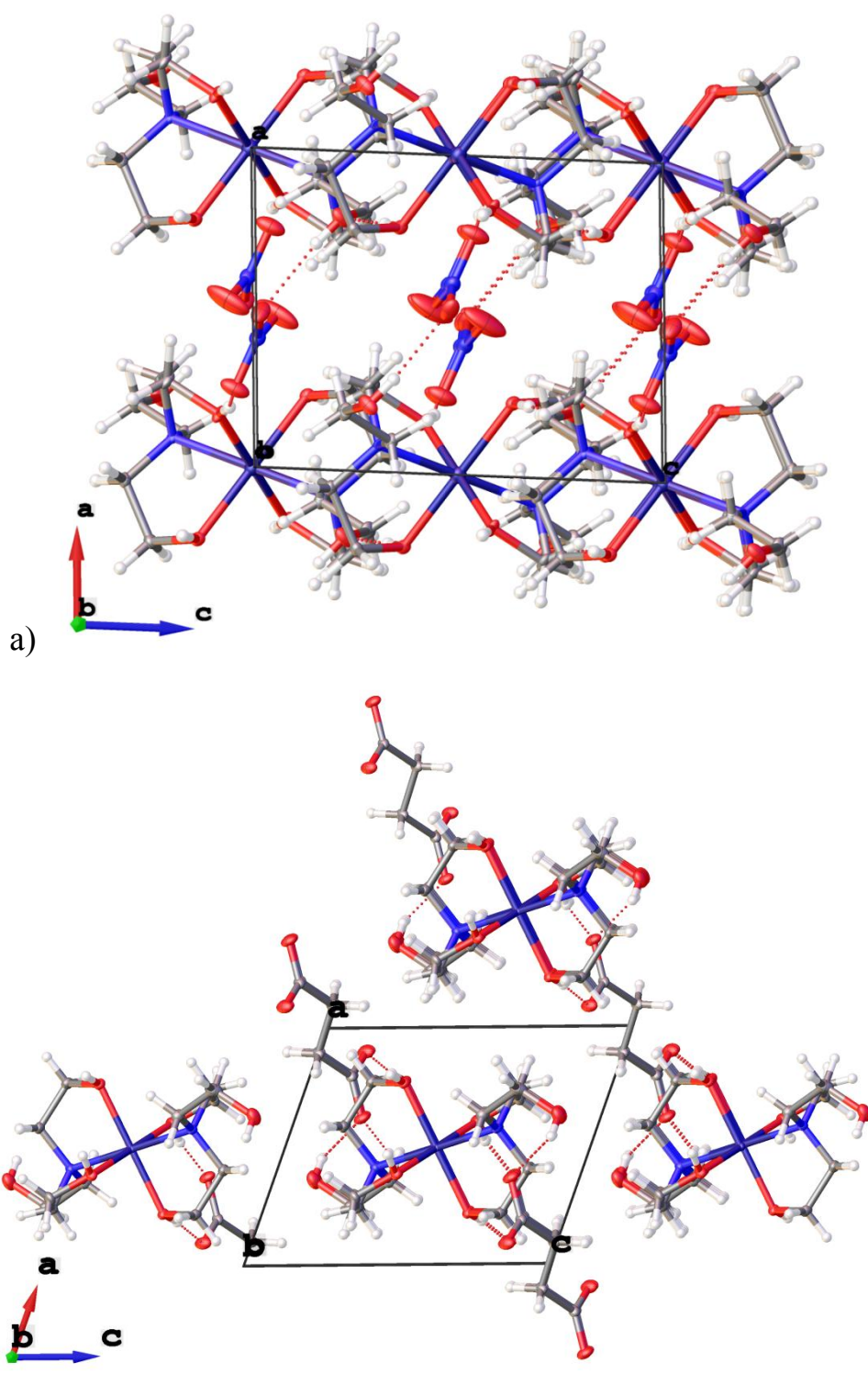


**Рисунок 35.** Равновесные структуры (UB3LYP/aug-cc-pVDZ) ( $^4A_g$ ) кватерного (а) и ( $^2A_g$ ) дублетного (б) электронного состояния катионов  $[\text{Co(TEA)}_2]^{2+}$  (длины связей указаны в Å)

Катионы  $[\text{Co}(\text{TEA})_2]^{2+}$  в комплексах **21-24** выстроены в колонки. В комплексе **23** (рисунок 36) внутри колонок катионы непосредственно друг другом не связаны, но связаны с соседними колонками водородными связями между ОН группами некоординированной и координированной ветви двух соседних катионов ( $\text{O1}\cdots\text{O3}$ , 2.636(3) Å). Катионы также связаны водородными связями между атомами кислорода  $\text{NO}_3$  и ОН группами катионов ( $\text{O6}\cdots\text{O2}$ , 2.676(3) Å;  $\text{O4}\cdots\text{O3}$ , 2.920(4) Å и  $\text{O5}\cdots\text{O3}$ , 3.003(4) Å).

В комплексе **24** катионные колонки связаны друг с другом только через водородные связи с анионами  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  ( $\text{O1}\cdots\text{O5}$ , 2.544(2) Å;  $\text{O2}\cdots\text{O4}$ , 2.535(2) Å;  $\text{O3}\cdots\text{O4}$ , 2.752(2) Å, рисунок 36). Аналогичное водородное связывание катионов через анионы наблюдалось в комплексах **21** и **22**.





**Рисунок 36.** Фрагмент упаковки молекул **23** (а) и **24** (б) вдоль оси *b*

В ИК спектрах катионных комплексов **21-24** наблюдаются уширенные полосы с максимумами в области  $3360-3350\text{ см}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями ОН-групп, участвующих в водородном связывании, а также

отдельные средне- и малоинтенсивные полосы валентных колебаний  $\nu(\text{CH}_2)$  и  $\nu(\text{CH})$  групп с отдельными максимумами в области 2970-2830  $\text{cm}^{-1}$ . Отличительной особенностью ИК спектра комплекса **23** в области 1800-1200  $\text{cm}^{-1}$  является очень интенсивная полоса при 1380  $\text{cm}^{-1}$ , вероятно, связанная с валентными колебаниями аниона  $\text{NO}_3^-$ . В спектре **24** в спектральной области 2600-1800  $\text{cm}^{-1}$  присутствуют две широкие и интенсивные полосы с максимумами при 2560 и 2460  $\text{cm}^{-1}$ , а также две менее интенсивные полосы при 2040 и 1860  $\text{cm}^{-1}$ . Эти полосы, вероятно, относятся к колебаниям атомов водорода между атомами кислорода O1 и O2 катионов и атомами O5 и O4 аниона с межатомными расстояниями  $\text{O}\cdots\text{O}$ , равными 2.544(2) Å и 2.535(2) Å. Применение эмпирической корреляции [186] между расстояниями  $\text{O}\cdots\text{O}$  и частотами колебаний OH групп дает значения 2554  $\text{cm}^{-1}$  для 2.535(2) Å и 2601  $\text{cm}^{-1}$  для 2.544(2) Å. Эти значения хорошо согласуются с наблюдаемыми значениями 2560 и 2460  $\text{cm}^{-1}$ . Однако данный подход не объясняет появление полос при 2040 и 1860  $\text{cm}^{-1}$ . Область 1700-1200  $\text{cm}^{-1}$  комплексов **21**, **22** и **24** характеризуется интенсивными полосами валентных колебаний  $\nu(\text{COO})$ , а также ароматического кольца в области 1500-1450  $\text{cm}^{-1}$  (в ИК спектрах комплексов **21** и **22**).

**Таблица 7.** Экспериментальные длины связей (Å) в катионах **22-24** и теоретические длины связей (Å) катиона в **24** (нумерация атомов указана на рисунке 34)

Связь	Эксперимент (РСА)			Расчеты	
	22	23	24	Катион 24	
				<sup>2</sup> A <sub>g</sub>	<sup>4</sup> A <sub>g</sub>
				сс-pVDZ	сс-pVDZ
Co1-O1	2.083	2.115	2.083	2.079	2.083
Co1-O2	2.093	2.061	2.082	2.205	2.131
Co1-N	2.158	2.160	2.152	2.068	2.189
N-C	1.485	1.491	1.476	1.514	1.500
N-C	1.490	1.497	1.491	1.501	1.491
N-C*	1.495	1.486	1.487	1.508	1.505
C-C	1.524	1.520	1.515	1.514	1.519
C-C	1.520	1.520	1.514	1.521	1.522
C-C*	1.522	1.525	1.526	1.532	1.532
C-O2	1.431	1.444	1.443	1.464	1.461
C-O1	1.441	1.450	1.436	1.450	1.457
C-O3*	1.382	1.438	1.419	1.416	1.416
N···O1	2.773	2.806	2.817	2.792	2.835
N···O2	2.806	2.715	2.748	2.741	2.723
N···O3*	3.159	3.769	3.147	2.936	2.938
* – некоординированная ветвь ТЕА					
<b>Катион-анионные взаимодействия в 24</b>					
O1···O5	2.544				2.667
O2···O4	2.535				2.540
O3···O4	2.752				

С целью получения новых комплексов ТЕА было исследовано взаимодействие двух катионных Co(II)-содержащих комплексов ТЕА. Было обнаружено, что взаимодействие комплексов **23** и **24** в метаноле приводит к образованию комплекса  $[\text{Co}_2(\text{TEA})_2(\text{NO}_3)_2(\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2)]$ , **25** (схема 18), кристаллическая структура которого была установлена методом РСА.

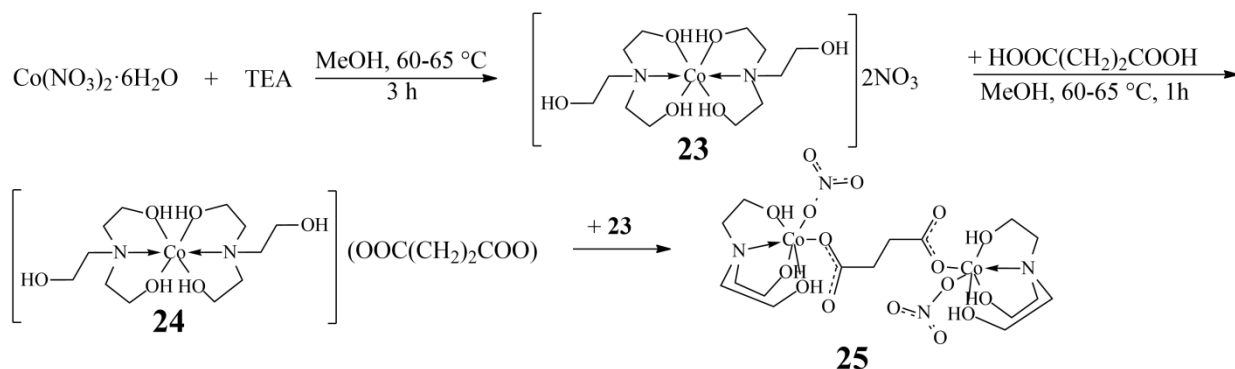
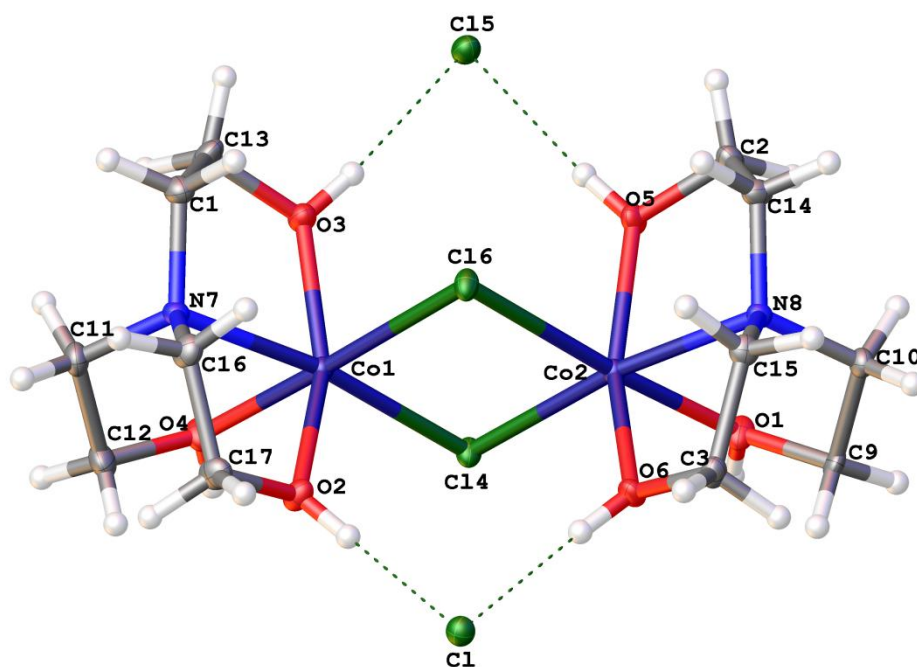


Схема 18. Получение комплексов **23**, **24** и **25**.

Биядерный, смешанно-лигандный комплекс **25** состоит из двух симметричных фрагментов, в которых каждый атом кобальта координирован атомом азота (N1) и тремя атомами кислорода (O1, O2 и O5) тетраденатного ТЕА, а также атомами кислорода нитрат (O6) и сукцинат (O4) лигандов (рисунок 37). Координационный полиэдр атомов кобальта соответствует искаженному октаэдру  $\text{CoNO}_5$ -типа. Сукцинат выступает мостиковым лигандом и связывает два  $[\text{Co}(\text{TEA})(\text{NO}_3)]$  фрагмента через связи Co1-O4 длиной 2.091(4) Å. Длины связей Co-N и Co-O в комплексе **25** составляют 2.155(5) Å и 2.113(5), 2.087(4), 2.172(5) Å, соответственно, и близки к соответствующим длинам связей в катионных комплексах **21-24**. Соседние молекулы связаны межмолекулярными водородными связями между атомами кислорода сукцината (O3) и OH группами ТЕА ( $\text{O}2 \cdots \text{O}3$ , 2.649(6) Å), а также между атомами кислорода (O6)  $\text{NO}_3$  лиганда и OH группами ТЕА ( $\text{O}5 \cdots \text{O}6$ , 2.796(7) Å). Внутримолекулярные Н-связи наблюдаются между атомами кислорода (O3) сукцината и OH группами ТЕА ( $\text{O}1 \cdots \text{O}3$ , 2.592(7) Å) (рисунок 37).

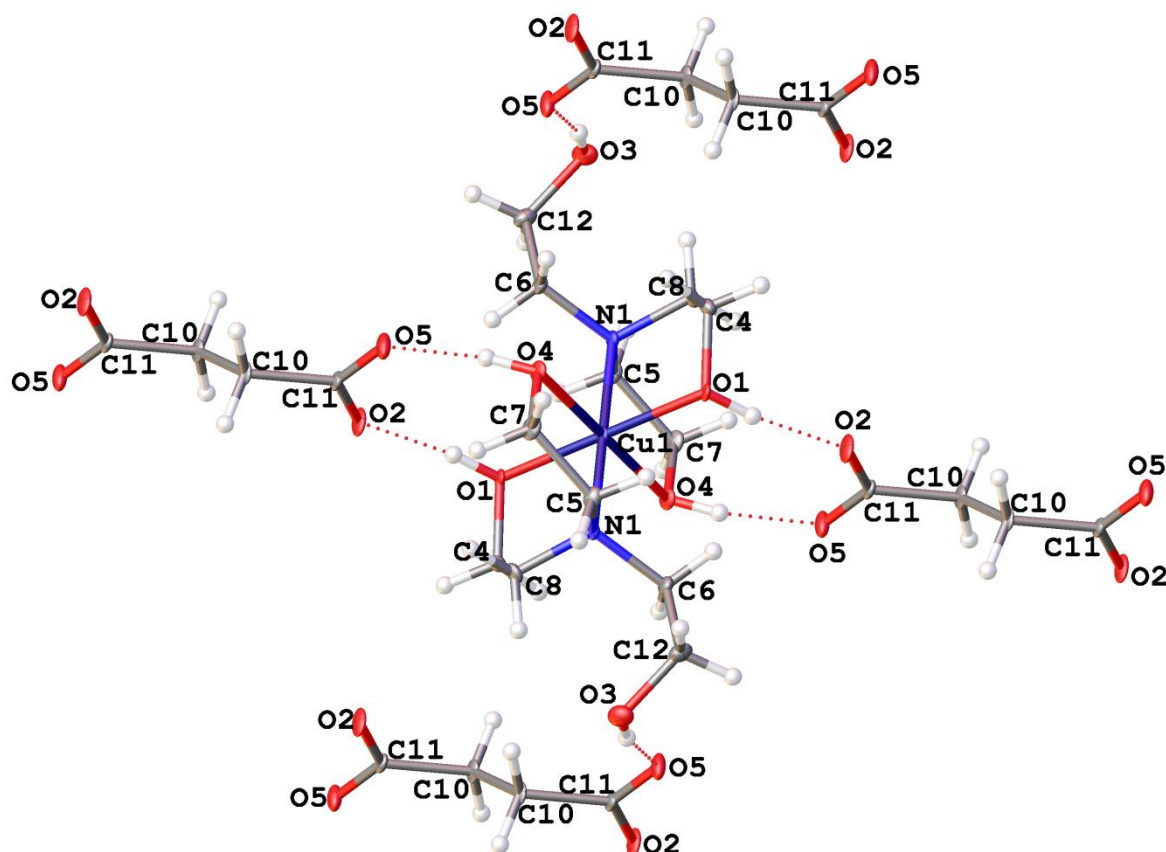




**Рисунок 38.** Молекулярная структура комплекса **26** с указанием нумерации атомов (пунктирные линии соответствуют водородным связям)

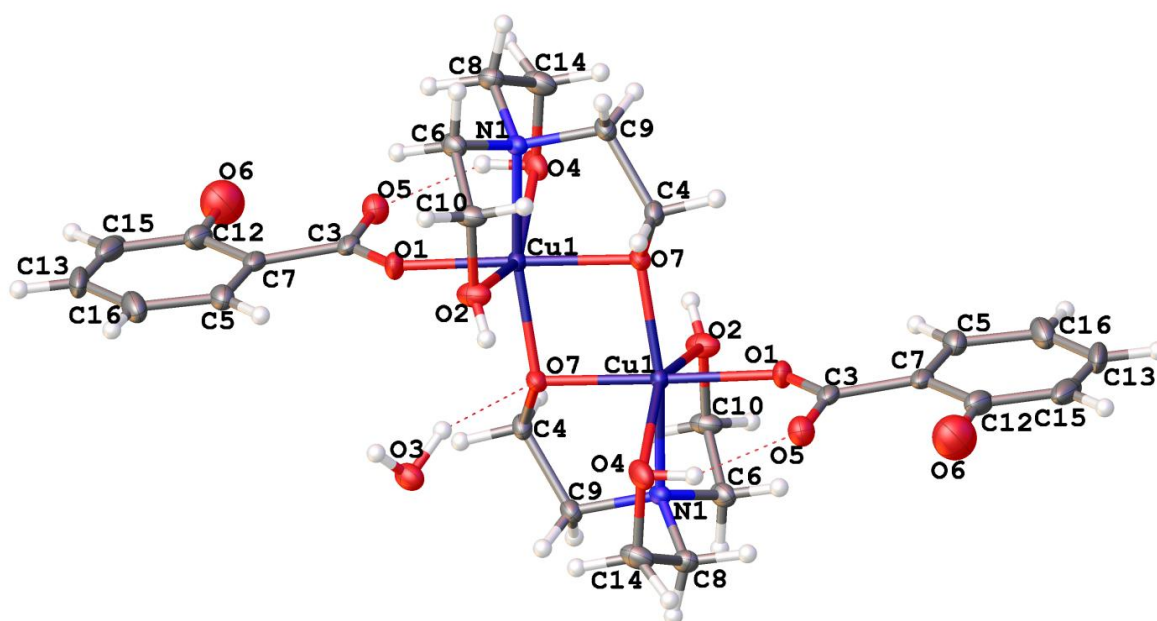
### 2.3.3. Комплексы с солями Cu(II)

Взаимодействием ТЕА с сукцинатом Cu(II) был получен катионный комплекс **27**, состоящий из  $[\text{Cu}(\text{TEA})_2]^{2+}$  катионов и  $[\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4]^{2-}$  анионов. Молекулярная структура комплекса **27** (рисунок 39) аналогична строению катионных комплексов Co(II) **21-24**, в которых центральный атом металла координирован двумя лигандами тридентатного ТЕА. Водородное связывание катионов и анионов идентично Co(II) комплексу **24** с  $[\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4]^{2-}$  анионом.

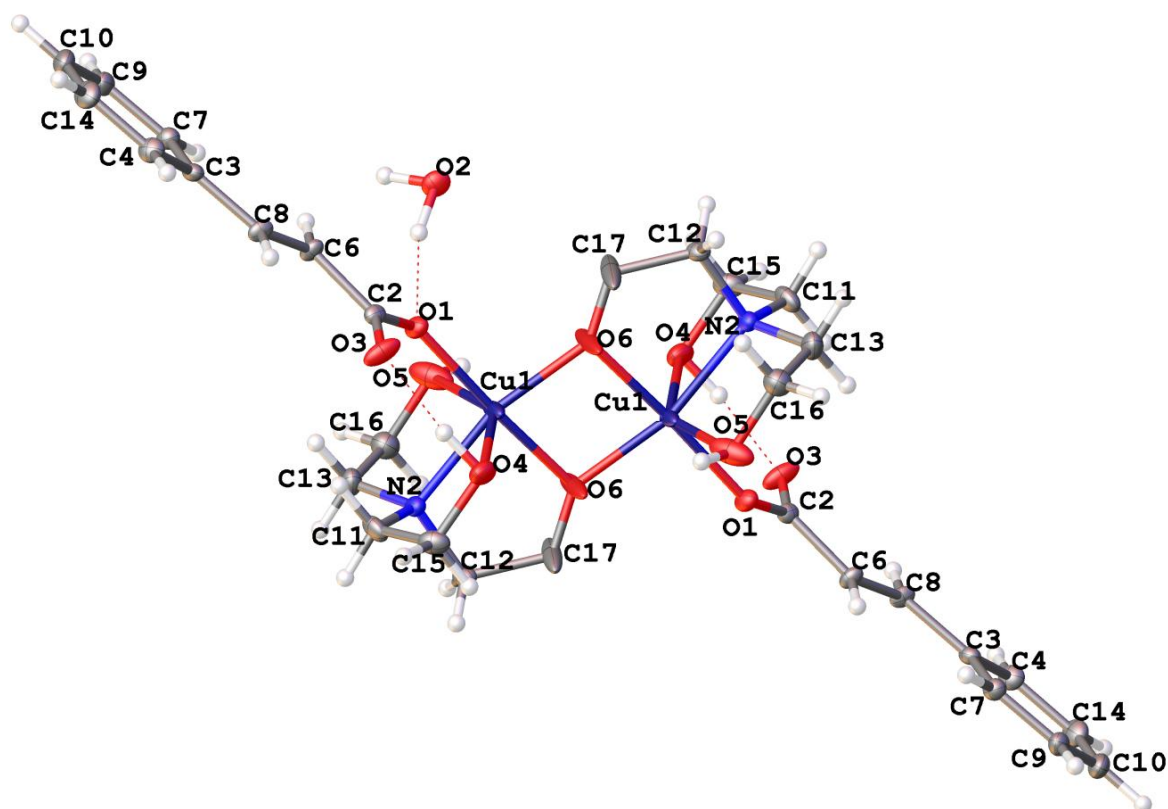


**Рисунок 39.** Молекулярная структура комплекса **27** с указанием нумерации атомов (пунктирные линии соответствуют водородным связям)

Взаимодействие ТЕА с салицилатом и циннаматом меди (II) в водно-метанольной смеси привело к образованию яркоокрашенных комплексов  $[\text{Cu}_2(\text{TEA})_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}_2)_2](\text{H}_2\text{O})$  (**28**) и  $[\text{Cu}_2(\text{TEA})_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCHCO}_2)_2](\text{H}_2\text{O})$  (**29**) [188]. Кристаллическая структура комплексов содержит димерный биядерный комплекс и одну молекулу кристаллизационной воды (рисунок 40). Большие тепловые колебания атомов C17 в структуре **29** и O6 в структуре **28** не позволили локализовать атомы водорода при них. Однако это не мешает рассмотреть геометрию центрального атома меди и молекулярную структуру комплексов **28** и **29**. Рассмотрим координацию атомов меди(II) на примере комплекса **28**.



a)



б)

**Рисунок 40.** Молекулярная структура комплексов **28** (а) и **29** (б) с указанием нумерации атомов



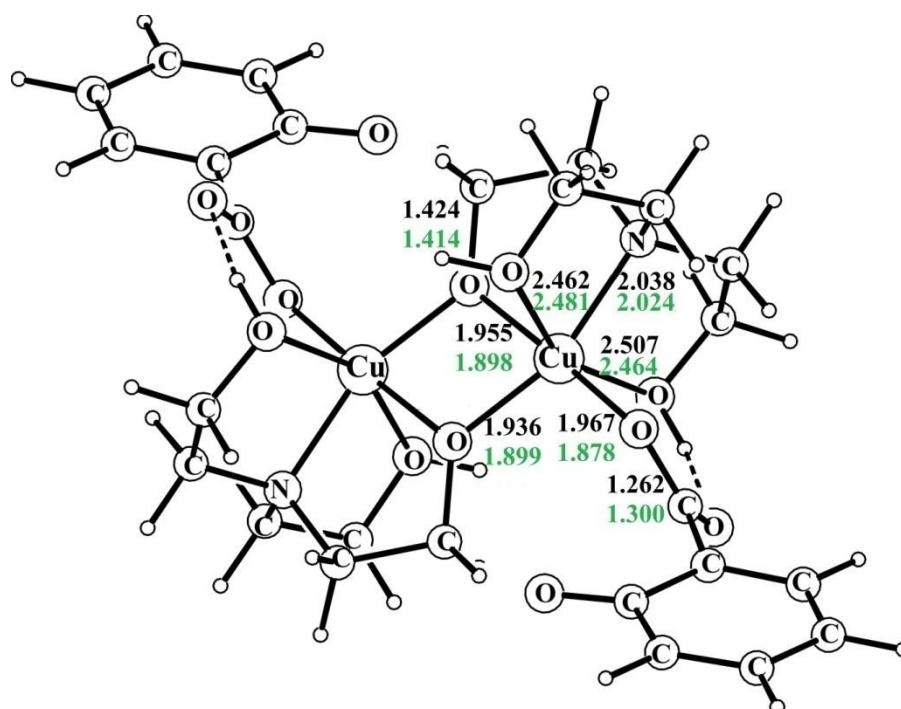
В обоих комплексах ТЕА диссоциирован по одной гидроксильной ветви и действует как тетрадентатный лиганд через атом азота (N1), депротонированный кислород (O7) и два гидроксильных атома кислорода (O2 и O4). Депротонированные атомы кислорода (O7) двух ТЕА действуют мостиковыми лигандами, образуя координационные связи Cu1-O7 длиной 1.955(3) и 1.936(3) Å. Расстояния Cu-O<sub>ТЕА</sub> и Cu-N<sub>ТЕА</sub> составили 2.462(5), 2.507(4) и 2.038(3) Å, соответственно, а длина связи Cu1-O1 равна 1.967(3) Å. Расстояние Cu-Cu составило 2.8998(8) Å, а угол Cu1-O7-Cu1 равен 96.4(1)°. Координационная геометрия Cu(II) соответствует искаженному октаэдру (CuNO<sub>5</sub>), *цис* углы лежат в интервале 83.6(1)- 114.6(1)°, а *транс* углы N1-Cu1-O7 и O1-Cu1-O7 составили 161.7(1) и 177.6(1)°, соответственно.

Все рассчитанные длины связей в комплексе **28** методом B3LYP/6-31(d) хорошо согласуются с данными РСА (рисунок 41).

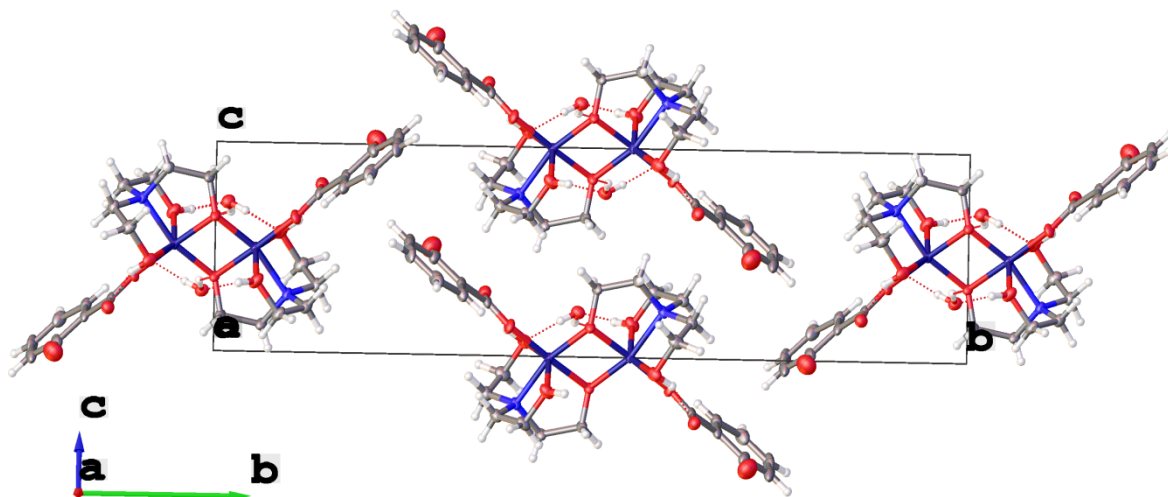
Упаковка комплексных молекул **28** представлена на рисунке 42. Молекула воды образует межмолекулярные водородные связи с тремя атомами кислорода этанольных групп ТЕА, действуя как донор (O3(H)···O4, 2.869(5) Å и O3(H)···O7, 2.900(4) Å) и акцептор протонов (O2(H)···O3, 2.692(5) Å). Гидроксильная группа ТЕА также участвует во внутримолекулярном водородном связывании с атомом кислорода салицилата (O4(H)···O5, 2.638(4) Å). Соседние молекулы связаны только через водородные связи с молекулами воды, формируя трехмерную бесконечную структуру (рисунок 42).

В ИК спектре комплекса **28** область 3500-3000 см<sup>-1</sup> характеризуется наличием полос с максимумами при 3350, 3200 и 3150 см<sup>-1</sup>, которые, вероятно, связаны с валентными колебаниями ν(OH) групп ТЕА и H<sub>2</sub>O, участвующих в водородном связывании (O2(H)···O3, O3(H)···O4, O3(H)···O7, O4(H)···O5). Полосы в области 2970-2870 см<sup>-1</sup> относятся к колебаниям ν(CH<sub>2</sub>) и ν(CH) групп катиона и аниона. Интенсивные полосы в области 1620-1390 см<sup>-1</sup> связаны с валентными колебаниями групп ν(COO) и ароматического кольца. ИК спектр комплекса **29** практически идентичен

спектру **28** (наличие полос при 3390 (уш) и 3150  $\text{см}^{-1}$ , в области 2980-2950  $\text{см}^{-1}$  и 1640-1390  $\text{см}^{-1}$ ).



**Рисунок 41.** Равновесная геометрия (метод V3LYP/6-31(d), Å, зелен. цвет) комплекса **28** в сравнении с экспериментальными данными (РСА, черн. цвет)



**Рисунок 42.** Фрагмент упаковки молекул **28** вдоль оси *a*

#### 2.3.4. Термическая устойчивость комплексов ТЕА

На рисунках 43 и 44 представлены кривые ТГ и ДСК комплексов **17**, **18**, **22-29**, полученные при нагревании образцов в интервале 40-650 °С в

динамической атмосфере воздуха. В температурном интервале до 100 °С на всех кривых ТГ наблюдается небольшое увеличение массы, что, вероятно, связано с конвекционными потоками воздуха в печи, которые сказываются на работе термовесов в начальной стадии разогрева печи.

На кривой ТГ комплекса **17** имеются шесть заметных ступеней потерь массы. В температурном интервале 40-190 °С на кривой ДСК отмечается четкий симметричный эндотермический эффект с максимумом при 189°С, соответствующий процессу плавления, а отсутствие потерь указывает, что плавление происходит без разложения. Основная стадия деструкции начинается после 289 °С, на участке 289-340 °С потери составляют 12.29 %, на кривой ДСК наблюдается экзотермический эффект с максимумом при 331°С. Одновременное выделение воды и углекислого газа, сопровождаемое выделением тепла, говорит о процессе горения образца. При нагревании образца выше 517 °С масса не меняется, на кривой ДСК отсутствуют заметные эффекты.

Термическое разложение комплекса **18** активно начинается сразу после его плавления, сопровождаемое эндотермическим эффектом с максимумом при 122 °С. В интервале температур 77-215 °С потери составляют 11.46 %, наблюдаются пики воды, что, вероятно, соответствует удалению кристаллизационной воды ( $\{[\text{Zn}(\text{TEA})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4\}\underline{\text{H}_2\text{O}}$ ). В интервале 215-298 °С наблюдается эндотермический эффект с максимумом при 257 °С, одновременно выделяются вода и углекислый газ (18 и 44 массы), происходит частичное сгорание вещества. Потери в интервале 527-635 °С составляют 23.26 %, стадия сопровождается сильным экзотермическим эффектом с максимумами при 567 и 589 °С, наблюдается сильный пик 44 массы с двумя максимумами, соответствующими максимумам на кривой ДСК. Кроме того, на данной стадии появляется пик 64 массы, что указывает на выделение сернистого газа. После 635 °С на кривых комплексного термического анализа никаких заметных эффектов не наблюдается.

Основная стадия термической деструкции катионных моноядерных комплексов  $[M(TEA)_2]X_n$  ( $n=1,2$ ) **22-24, 27** начинается после расплавления образцов, которое сопровождается эндотермическим эффектом с максимумами в интервале 136-154 °С на кривых ДСК. На кривых ТГ комплексов можно выделить две и более заметные ступени потерь масс. В случае комплекса **22** эндотермический эффект на кривой ДСК с максимумом при 146 °С соответствует процессу плавления. Основная стадия деструкции начинается после 150 °С. На первой ступени, в интервале 150 – 246 °С, потери составляют 39.04 %, на кривой ДСК наблюдается слабый эндотермический эффект с максимумом при 198 °С. На второй ступени 302 – 461 °С потери достигают 39.91 %. В этом температурном интервале на кривой ДСК наблюдается сильный экзотермический эффект с двумя максимумами при 384 и 429 °С, а также сильные пики выделения воды и углекислого газа.

Разложение катионных комплексов **23** и **24** протекает в две заметные стадии. На кривых ДСК комплексов **23** и **24** присутствует эндотермический пик плавления с максимумом при 148 °С и 154 °С, соответственно. Основная стадия разложения комплекса **23** начинается после 190 °С, на кривой ДСК появляются небольшие уширенные экзотермические эффекты с максимумами при 254 и 270 °С, наблюдаются сильные пики выделения воды и оксидов азота в интервале 194-300 °С. Потери на данной стадии составляют 38.7 %. На второй стадии в интервале 300-362 °С на кривой ДСК появляется сильный экзотермический эффект с максимумом при 322 °С, скорость разложения на данной стадии очень велика. Наблюдаются сильные пики воды, углекислого газа и оксида азота, потери в интервале 300-362 °С составляют 35.27 %. Основная стадия деструкции катионного комплекса **24** начинается сразу после плавления, которое сопровождается эндотермическим эффектом с максимумом при 154 °С. В интервале 168-258 °С наблюдаются широкие пики содержания воды без выделения углекислого

газа, потери соответствуют 28.10 %. На кривой ДСК можно заметить слабый уширенный экзотермический эффект с максимумом при 255 °С. На второй стадии в интервале 342-462 °С на кривой ДСК появляется сильный экзотермический эффект с двумя максимумами при 376 и 406 °С, возрастает содержание воды, углекислого газа и оксидов азота в продуктах разложения, потери соответствуют 63.50 %.

На кривой ТГ катионного Cu(II) комплекса **27** можно выделить четыре заметные ступени потерь массы. В первом интервале температур 149-215 °С потери соответствуют 21.71 %, на кривой ДСК появляется экзотермический эффект с максимумом при 193 °С, наблюдается значительный рост содержания воды и углекислого газа в продуктах разложения. На второй ступени 215–305 °С (-18.99 %) на кривой ДСК появляется слабый уширенный экзотермический эффект с максимумом при 275 °С, увеличивается содержание углекислого газа. Интервалу 342 - 396 °С (-16.57 %) на кривой ДСК соответствуют два отдельных небольших экзотермических эффекта с максимумами при 346 и 362 °С, а также резкое возрастание содержания 18 и 44 масс в продуктах разложения. На четвертой ступени в интервале 419 - 538 °С потери составляют 13.81 %, на кривой ДСК наблюдается сильный экзотермический эффект с двумя максимумами при 452 и 488 °С, увеличивается уровень содержания углекислого газа без изменения содержания воды в продуктах разложения. После 538 °С заметных эффектов на кривых ТГ и ДСК не наблюдается.

Деструкция биядерного комплекса **25** – продукта взаимодействия катионных комплексов **23** и **24**, протекает через две заметные ступени. В интервале 30-182 °С потери соответствуют 2.62 %, на кривой ДСК наблюдается сильный эндотермический эффект с максимумом при 178 °С, соответствующий процессу плавления образца. Основная стадия разложения начинается после 182 °С, в интервале 182-290 °С потери достигают 31.38 %. Данному интервалу соответствуют широкий экзотермический эффект с

двумя максимумами при 230 и 268 °С. На втором этапе 339 -459 °С на кривой ДСК наблюдается очень сильный уширенный экзотермический эффект с максимумом при 416 °С. Потери на второй ступени соответствуют 47.45 %. В интервале 459-600 °С никаких заметных эффектов не наблюдается, здесь монотонно теряется еще 1.67 % массы.

На кривых комплексного термического анализа соединения  $[\text{Co}_2(\text{TEA})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}_2$  (**26**) можно выделить три заметные стадии потерь массы. На кривой ДСК в температурном интервале 40-248 °С, можно заметить слабые уширенные эндотермические эффекты в интервале 151-186 °С, вероятно, связанные с плавлением образца. Основная стадия потерь масс начинается после 265 °С, в интервале 265-335 °С потери составляют 8.64 %. На второй стадии в интервале 335-378 °С (-6.82 %) на кривой ДСК появляются небольшие экзотермические эффекты с максимумами при 342 и 357 °С. На участке 378-415 °С наблюдается сильный пик содержания воды, монотонно теряется еще 1.82 % массы без проявления эффектов на кривой ДСК. На третьей стадии потерь 415-611 °С возрастает содержание воды (сильный пик в интервале 440-460 °С), на кривой ДСК в интервале 520-590 °С появляется заметный экзотермический эффект с двумя максимумами при 561 и 581 °С, возрастает содержание углекислого газа в продуктах разложения. Потери в интервале 415-611 °С составляют 36.36 %. В отличие от других комплексов Со(II), разложение комплекса **26** в исследуемом температурном интервале приводит к образованию большого количества остатка (69.09 %), который, вероятно, соответствует образованию смеси оксидов и хлоридов кобальта.

На кривых ТГ биядерных комплексов меди (II) **28** и **29** можно выделить три заметные ступени потерь массы. В интервале температур 95-184 °С на кривой ДСК комплекса **28** наблюдается три отдельных эндотермических эффекта с максимумами при 95, 133 и 176 °С, средний из которых (133 °С) связан с плавлением образца. В случае комплекса **29** в интервале 89-174 °С

на кривой ДСК наблюдается эндотермический эффект с двумя максимумами при 106 и 123 °С. Основная стадия деструкции комплексов **28** и **29** начинается после 184 °С и 174 °С, соответственно. На первой ступени деструкции комплекса **28** в интервале 184-229 °С потери соответствуют 24.55 %. На кривой ДСК наблюдается экзотермический эффект с максимумом при 203 °С, появляются заметные пики содержания воды и углекислого газа. В интервале 229-296 °С на кривой ДСК появляется небольшой симметричный эндотермический пик с максимумом при 256 °С, значительно возрастает уровень содержания воды и углекислого газа. Потери масс на второй ступени составляют 20.00 %. На третьей ступени в интервале 377-524 °С (-16.36 %) наблюдается интенсивный пик содержания углекислого газа, а на кривой ДСК – сильный экзотермический пик с максимумом при 464 °С. Кривые ТГ и ДСК комплекса **29** подобны кривым **28**. На кривой ДСК **29** в интервале 174 – 242 °С (- 34.40 %) наблюдается экзотермический эффект с максимумом при 210 °С. Однако вторая ступень деструкции 242-322 °С (-17.73 %) сопровождается слабым экзотермическим эффектом с максимумом при 288 °С. Сильный экзотермический эффект с двумя максимумами при 429 и 438 °С наблюдается на третьей ступени деструкции в интервале 366-450 °С.

На рисунке 45 представлены микрофотографии образцов до и после разложения комплексов Zn(II), Cu(II) и Co(II). Термическая деструкция цинк-содержащих комплексов **17** и **18** приводит к образованию оксидов цинка светло-желтоватого цвета (рисунок 45 а). В результате деструкции комплексов меди (II) на дне тигля формируется остаток черного цвета, что характерно для оксидов меди (II) (рисунок 45 б). Деструкция комплексов кобальта (II) (за исключением комплекса **26**) заканчивается образованием смешанного оксида,  $Co_3O_4$ , серо-черного цвета (рисунок 45 в).

Таким образом, исследования термической устойчивости Zn(II), Cu(II) и Co(II) комплексов ТЕА показывают, что деструкция большинства исследуемых комплексов начинается в интервале 150-190 °С. Наименее

термически устойчивым комплексом является комплекс **18**,  $[\text{Zn}(\text{TEA})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , деструкция которого наступает после 122 °С. Наиболее устойчивыми комплексами к термическому воздействию являются комплексы **17**,  $[\text{Zn}_2(\text{TEA})(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2)_3]$ , и **26**,  $[\text{Co}_2(\text{TEA})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}_2$ , с температурами начала деструкции 289 и 265 °С, соответственно. На основании полученных результатов можно предположить, что на устойчивость комплексов ТЕА влияет их структура и природа лигандов, участвующих в образовании координационных связей с металлом.

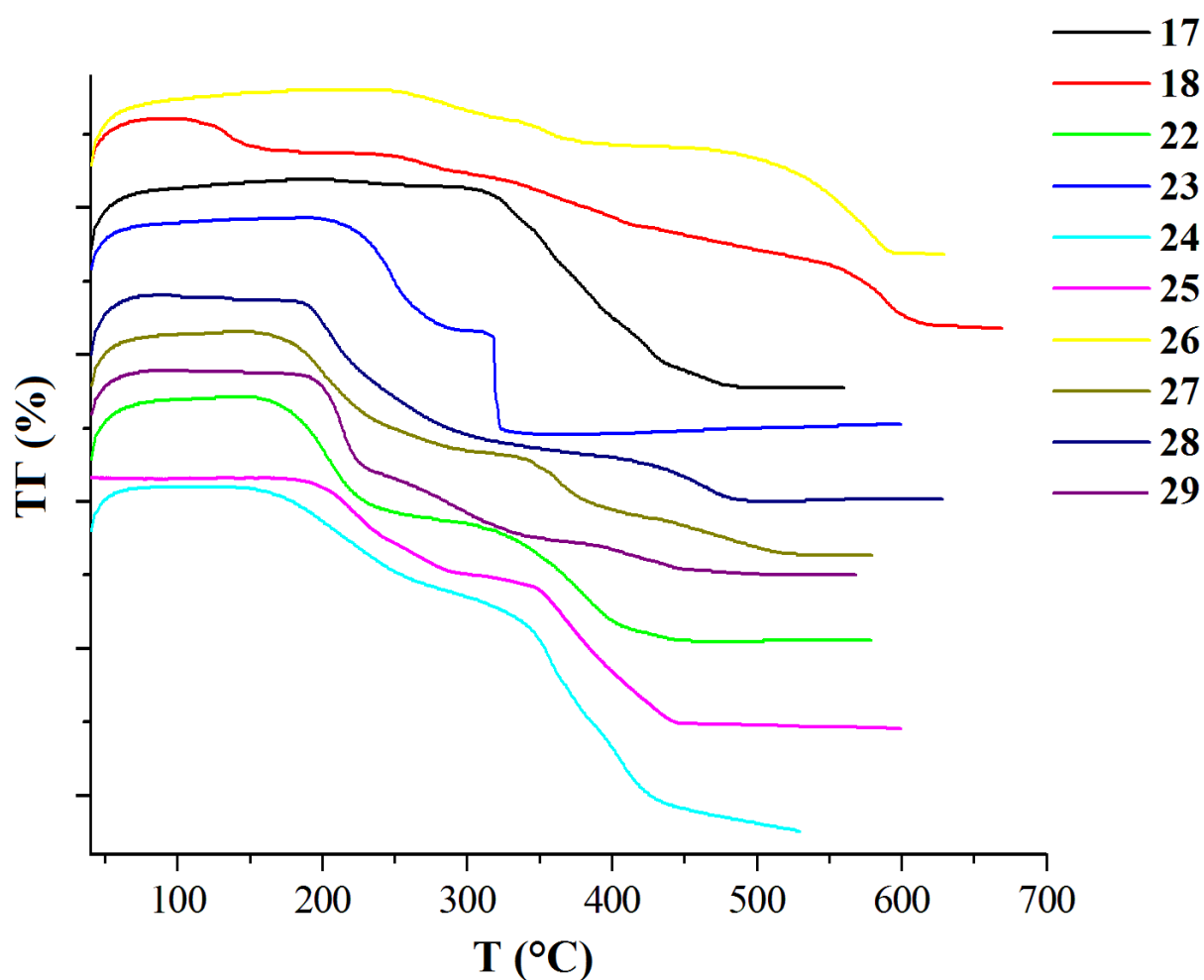
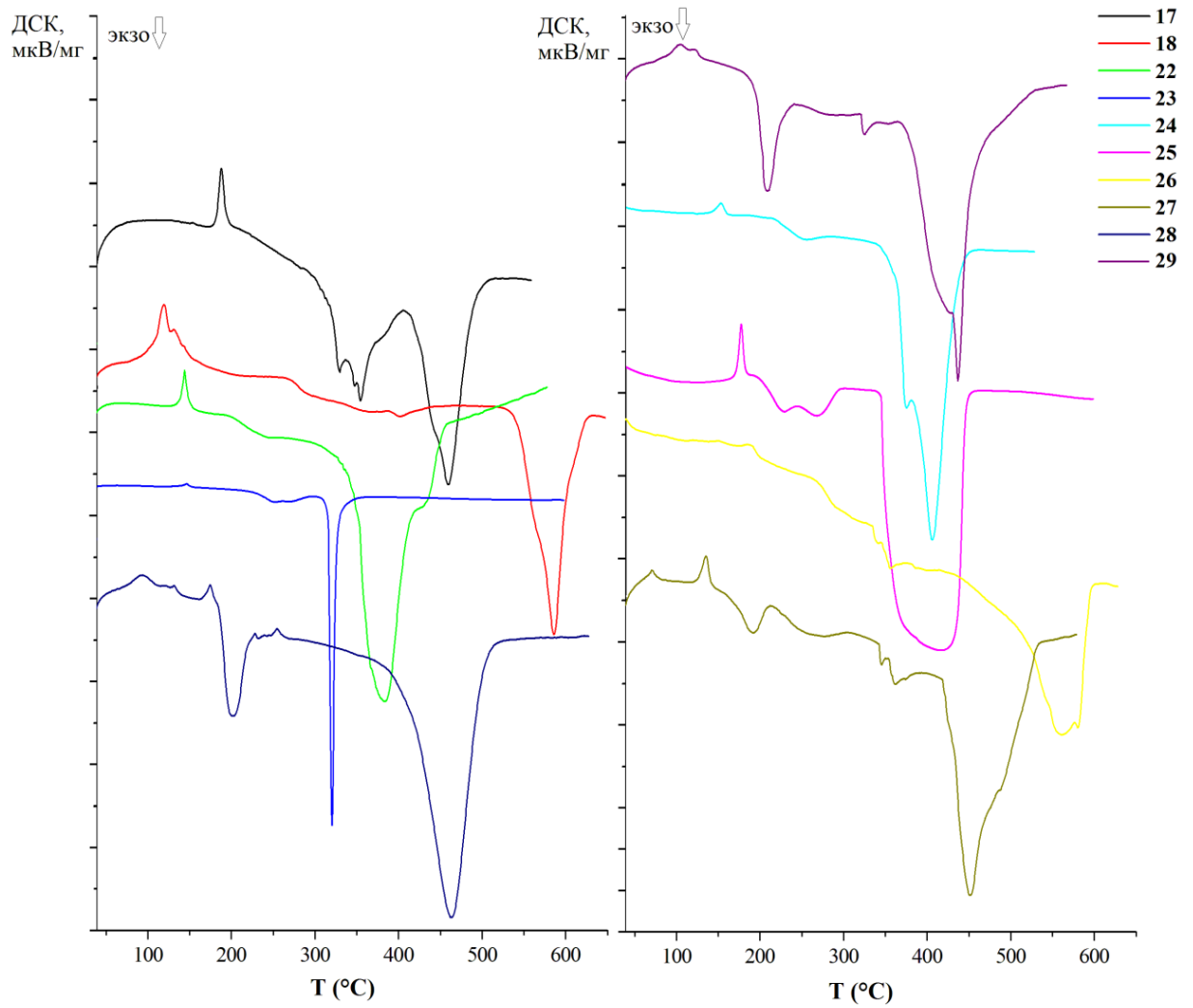
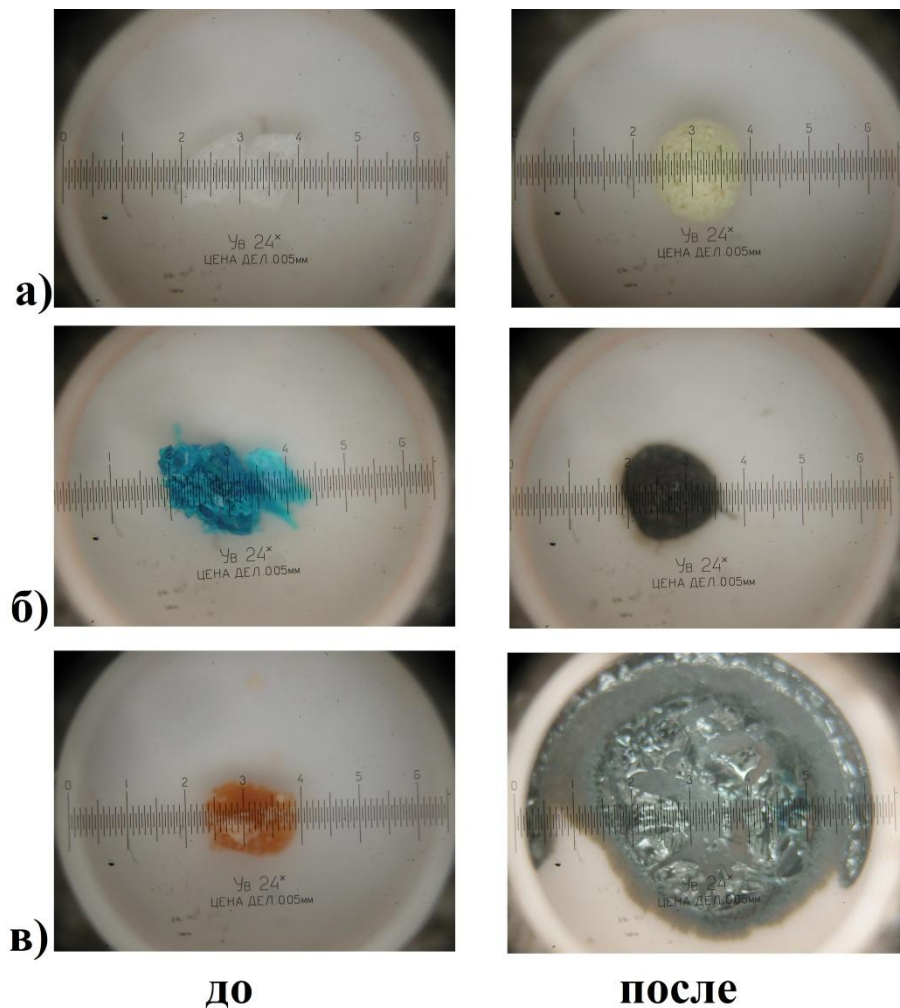


Рисунок 43. ТГ кривые комплексов **17**, **18**, **22-29** в интервале 40-650 °С





**Рисунок 44.** ДСК кривые комплексов **17, 18, 22-29** в интервале 40-650 °С



**Рисунок 45.** Микрофотографии образцов **18** (а), **28** (б), **22** (в) до и после комплексного термического анализа при 24×кратном увеличении

## 2.4. Биологическая активность соединений трис(2-гидроксиэтил)амин

### 2.4.1. Влияние протатранов на ростовые свойства гриба *Rhizopus oryzae*

На кафедре технологии микробиологического синтеза СПбГТИ(ТУ) было изучено влияние синтезированных трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей **1-3, 5, 7, 8, 10, 14** на ростовые свойства гриба *Rhizopus oryzae* (R.

*oryzae*) [166]. Гриб *R. oryzae* относится к классу *Zygomycetes*, порядку *Mucorales*, семейству *Mucoraceae*, он является продуцентом молочной кислоты [189-191], ферментов амилолитического, протеолитического и липолитического действия, хитиндеацетилазы, а также хитозана [192]. *R. oryzae* широко распространен в природе, встречается на многих овощных культурах, проявляет антифунгальные свойства по отношению к фитопатогенам. Благодаря активности амилаз, протеаз и липаз повышается способность гриба использовать различные субстраты в качестве источника энергии и углерода. *R. Oryzae* штамм F-814 хорошо растет на крахмалсодержащих и пептонсодержащих субстратах.

Результаты исследования синтезированных протатранов представлены в таблице 8. Количество биомассы в контрольной пробе составило  $3.7 \pm 0.1$  г/л.

**Таблица 8.** Влияние трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей на рост биомассы гриба *R. oryzae* F-814 (нумерация соединений указана на стр. 49)

Концентрация соли, %	Количество биомассы гриба <i>R. oryzae</i> , г/л							
	1	2	3	5	7	8	10	14
0.01	3.5	3.4	2.9	3.7	3.6	3.7	3.7	4.6
0.001	3.7	4.1	3.5	3.8	3.6	3.3	3.8	4.0
0.0001	4.4	3.1	3.8	4.0	4.2	3.3	3.6	3.2

Из таблицы 8 видно, что наиболее заметным ростостимулирующим действием по отношению к грибу *R. oryzae* F-814 обладают трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли коричной (конц. 0.0001 %) (1) и лимонной кислоты (конц. 0.01 %) (14). Прирост биомассы гриба по сравнению с контролем увеличился на 19% и 24 %, соответственно. Небольшое увеличение биомассы гриба *R. oryzae* на 8-14 % наблюдалось и при

добавлении солей бензойной (конц. 0.001 %) (2), щавелевой (конц. 0.0001 %) (5) и малоновой (конц. 0.0001 %) (7) кислот. Трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли 3, 8 и 10 не оказывают влияния на прирост биомассы гриба, а напротив протатран салициловой кислоты 3 заметно ингибирует его рост при концентрации 0.01 г/л.

#### 2.4.2. Противомикробная активность протатранов и комплексов ТЕА

На кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова была исследована противомикробная активность некоторых синтезированных протатранов 1-3, 5, 7, 8-11, 13, 14 и комплексов 18-20, 22, 27-29 по отношению бактериям *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis*, грибам *Candida albicans* и *Aspergillus niger*, результаты исследований представлены в таблице 9. Практически все исследованные соединения проявили заметную активность по отношению к бактерии *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), наиболее высокую активность показали протатран 13 и комплексы 18 и 28. Высокая антибактериальная активность комплекса 28 по отношению к *Staphylococcus aureus* сравнима с активностью препаратов норфлоксацин и хлоромидин (МИК 8 мг/мл) [193], фурацилин (МИК 9.35 мкг/мл) [194]. Эффективность синтезированных протатранов и комплексов с МИК < 25 мкг/мл (таблица 9) по отношению к *Staphylococcus aureus* сравнима с активностью комплексов 2-(1'/2'-гидроксинафтил)бензоксазола [195], антибиотика цефалексина и его координационных соединений [196]. Соединения 8, 13 и 18 также проявили активность к бактерии *Mycobacterium smegmatis*. Однако все исследованные соединения показали низкое антифунгицидное действие по отношению к штаммам грибов *Candida albicans* и *Aspergillus niger*.

Таким образом, полученные результаты отражают перспективность для более углубленного изучения биологической активности в ряду синтезированных соединений ТЕА.

**Таблица 9.** Результаты биологического тестирования протатранов и комплексов ТЕА (нумерация соединений указана на стр. 49 и в разделе 2.3)

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)				
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
<b>1</b>	>100	25	>100	>100	>100
<b>2</b>	>100	50	>100	>100	100
<b>3</b>	>100	50	100	>100	>100
<b>5</b>	100	100	>100	>100	>100
<b>7</b>	>100	25	>100	>100	>100
<b>8</b>	>100	100	25	100	100
<b>9</b>	>100	25	>100	>100	>100
<b>10</b>	>100	25	>100	>100	>100
<b>11</b>	>100	100	100	100	>100
<b>13</b>	>100	12.5	12.5	100	>100
<b>14</b>	100	25	>100	>100	100
<b>18</b>	>100	12.5	12.5	>100	>100
<b>19</b>	>100	25	>100	>100	>100
<b>20</b>	>100	50	>100	>100	>100
<b>22</b>	>100	25	>100	>100	100
<b>27</b>	100	100	>100	>100	100
<b>28</b>	>100	6.2	>100	>100	>100
<b>29</b>	>100	25	>100	>100	>100

### 2.4.3. Влияние протатранов на рост и развитие растений

Потребность в экологически безопасных биodeградируемых препаратах комплексного положительного действия на растения делает актуальным поиск и разработку новых их форм, обеспечивающих направленную регуляцию процессов роста и развития, транспортировку в растения макро- и микроэлементов и физиологически активных соединений, обладающих свойствами адаптогенов и протекторов растений. В связи с этим биологически активные внутрикoмплексные соединения ТЕА могут служить основой для создания эффективных препаратов комплексного действия (росторегулирующего, адаптогенного, фитопротекторного) для растениеводства. В данной работе совместно с отделом светофизиологии растений и биопродуктивности агроэкoсистем АФИ РАСХН было исследовано влияние растворов некоторых синтезированных протатранов **1-3, 5, 7-10, 13** (нумерация соединений указана на стр. 49) на ростовые характеристики семян кресс-салата сорта Ажур. Результаты представлены в таблице 10. Полученные результаты свидетельствуют, что соединения **3, 5, 8-10, 13** во всех исследуемых концентрациях не оказывают достоверного влияния на посевные характеристики семян кресс-салата, за исключением значимого ингибирующего действия вещества **3** на длину корней проростков. При воздействии протатрана **9** можно отметить слабую тенденцию к стимуляции роста проростков при концентрациях 0.003 мг/л и 0.0003 мг/л и роста корней – только при концентрации 0.03 мг/л. Под влиянием соли **5** отмечалась положительная тенденция стимуляции энергии прорастания и всхожести семян кресс-салата.

Положительное влияние на показатели прорастания семян и роста проростков было обнаружено в случае протатранов **1, 2** и **7**. При этом достоверные изменения значений показателей при 5%-ном уровне значимости отмечается преимущественно только в отношении длины корней под воздействием указанных соединений, а также энергии прорастания –

только в варианте обработки семян растворами протатрана коричной кислоты **1** в концентрациях 0.03 и 0.003 мг/л (таблица 10). Следует также отметить слабую тенденцию увеличения роста ростков под влиянием растворов протатранов **1** (конц. 0.03 и 0.003 мг/л), **2** (конц. 0.003 мг/л) и **7** (конц. 0.03 мг/л).

Таким образом, среди исследованных протатранов выявлены соединения (**1**, **2** и **7**), оказывающие положительное влияние на прорастание семян и ростовые характеристики проростков кресс-салата. Наиболее комплексное положительное влияние на оцениваемые показатели прорастания семян и роста проростков оказал протатран коричной кислоты (**1**) в концентрациях 0.03 и 0.003 мг/л. Протатран салициловой кислоты (**3**) (конц. 0.03 мг/л) проявил значимое ингибирующее действие на длину корней проростков. Следует отметить, что более значительно на обработку растворами протатранов реагировали корни проростков. Отмечаемая стимуляция корней под воздействием исследуемых соединений играет положительную роль для растений, так как развитая корневая система на ранних стадиях развития растений способствует повышению их конкурентоспособности и выживаемости в среде обитания.

**Таблица 10.** Влияние протатранов **1-3, 5, 7-10** и **13** на ростовые характеристики семян кресс-салата сорта Ажур (нумерация соединений указана на стр. 49)

Конц-ия р-ра, мг/л	E <sub>прор.</sub> ср.	% к контр.	Всхожесть, %		Ср. длина ростка, см	% к контр.	Ср. длина корня, см	
				% к контр.				% к контр.
<b>Серия 1</b>								
Контроль	85	100	91	100	3.5±0.2	100	7.7±0.7	100
<b>1</b>								
0.03	88	117	92	101	3.8±0.2	109	9.8±0.7	127

0.003	89	119	95	104	3.7±0.2	106	8.9±0.7	116
0.0003	83	98	89	98	3.5±0.2	100	8.7±0.7	113

2

0.03	79	93	87	96	3.5±0.2	100	9.0±0.6	117
0.003	81	95	88	97	3.7±0.2	106	9.9±0.6	129
0.0003	79	93	83	91	3.6±0.2	103	8.5±0.7	110

7

0.03	87	102	93	102	3.7±0.2	106	9.3±0.7	121
0.003	79	93	89	98	3.6±0.2	103	9.9±0.8	129
0.0003	85	100	93	91	3.6±0.2	103	8.9±0.8	116

Серия 2

Контроль	76	100	89	100	3.6±0.2	100	8.5±0.7	100
----------	----	-----	----	-----	---------	-----	---------	-----

5

0.03	88	116	89	100	3.7±0.2	103	7.8±0.7	92
0.003	81	107	93	104	3.5±0.2	97	7.7±0.6	91
0.0003	79	104	92	103	3.7±0.2	103	8.9±0.7	105

8

0.03	75	99	81	91	3.4±0.2	94	8.3±0.7	98
0.003	77	101	81	91	3.4±0.2	94	8.0±0.8	94
0.0003	83	109	89	100	3.3±0.2	92	8.7±0.7	102

9

0.03	79	104	85	96	3.6±0.2	100	9.0±0.7	106
0.003	76	100	87	98	3.8±0.2	106	7.4±0.7	87
0.0003	76	100	87	98	3.8±0.2	106	7.8±0.7	92

Серия 3

Контроль	89	100	93	100	4.0±0.2	100	8.9±0.7	100
----------	----	-----	----	-----	---------	-----	---------	-----

3

0.03	84	94	91	98	4.0±0.2	100	6.7±0.6	75
0.003	85	96	89	96	3.9±0.2	98	8.2±0.7	92



0.0003	85	96	88	95	3.9±0.2	98	9.2±0.7	103
<b>10</b>								
0.03	87	98	91	98	3.7±0.2	93	8.2±0.7	92
0.003	89	100	91	98	3.9±0.2	98	8.6±0.8	97
0.0003	83	93	89	96	3.8±0.2	95	8.6±0.8	97
<b>13</b>								
0.03	95	107	95	102	4.0±0.2	100	9.4±0.7	106
0.003	89	100	92	99	3.8±0.2	95	9.4±0.7	106
0.0003	89	100	83	89	3.5±0.2	88	9.4±0.9	106

### Глава 3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Основные методы исследования и методики экспериментов

*Элементный анализ* на азот, углерод и водород был выполнен на элементном анализаторе Euro EA3028-НТ методом сжигания образца в токе кислорода.

*Инфракрасные спектры* в области 4000-500 см<sup>-1</sup> для образцов в виде таблеток с бромидом калия (твердые образцы) или жидких пленок (образцы **11-14**) были записаны на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 8700.

*Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}* были сняты в растворах ДМСО-d<sub>6</sub> 2-5% на спектрометре Bruker Avance III [400.13 (<sup>1</sup>H), 100.613 МГц (<sup>13</sup>C)]. Химические сдвиги были измерены относительно остаточных сигналов диметилсульфоксида (2.50 м.д. для <sup>1</sup>H and 39.52 м.д. для <sup>13</sup>C) [197].

*Масс-спектры* были сняты на приборе Bruker micrOTOF, оборудованном ионным источником типа электроспрей (ESI) и записаны в диапазоне *m/z* от 50 до 3000. Давление осушающего газа в распылителе

составило 0.4 бар, скорость потока и температура осушающего газа составили 4.0 л/мин и 180 °С, соответственно. Напряжение, создаваемое на конечном электроде, и напряжение на капилляре составляли –500 В и 4500 В, соответственно.

*Рентгеноструктурный анализ* был выполнен на монокристалльном дифрактометре Supernova (Agilent Technologies, Oxford Diffraction) с использованием CuK $\alpha$ -излучения и на дифрактометре Xcalibur Eos (Agilent Technologies, Oxford Diffraction) с использованием MoK $\alpha$ -излучения при 100 К. Структуры были решены прямым методом и методом Superflip [198] и уточнены полноматричным МНК с использованием программы SHELX [199], которая входит в OLEX2 программный пакет [200]. Атомы водорода рассчитаны исходя из геометрии и уточнены по модели «всадник-наездник». Все расчеты выполнены с помощью программного комплекса CrysAlisPro [201]. Некоторые кристаллографические данные приведены в таблице 11.

**Таблица 11.** Некоторые кристаллографические данные соединений **3**, **5**, **7**, **8-10**, **15-18**, **21-29** при 100 К

№	Синг.	Пр. гр.	a, Å	b, Å	c, Å	$\alpha$ , °	$\beta$ , °	$\gamma$ , °	Z, V (Å <sup>3</sup> )
<b>3</b>	Ромб.	Pca2 <sub>1</sub>	10.3205 (7)	11.2445 (8)	24.3654 (17)	90	90	90	8, 2827.6(3)
<b>5</b>	Ромб.	Pca2 <sub>1</sub>	18.3406 (3)	10.9083 8 (19)	11.2036 (2)	90	90	90	8, 2241.46 (6)
<b>7</b>	Монок.	P2 <sub>1</sub> /c	10.1236 (4)	11.5577 (5)	10.0880 (4)	90	95.499 (4)	90	4, 1174.91 (9)
<b>8</b>	Монок.	P2 <sub>1</sub> /c	16.7713 (3)	5.42820 (12)	22.6266 (4)	90	98.9585 (18)	90	4, 2034.76 (7)
<b>9</b>	Монок.	P2 <sub>1</sub> /c	11.6402 (2)	11.2224 (2)	9.8894 (2)	90	99.666 (2)	90	4, 1273.51 (4)
<b>10</b>	Монок.	P2 <sub>1</sub> /c	5.3702	15.0060	13.0740	90	94.130	90	2, 1050.84

		n	(3)	(8)	(8)		(5)		(11)
<b>15</b> (I)	Монок.	P2 <sub>1</sub> / n	7.521	14.478	10.148	90	92.936	90	4, 1103.66
<b>15</b> (II)	Монок.	P2 <sub>1</sub> / с	12.1802 (8)	14.3667 (8)	25.1057 (13)	90	101.234 (5)	90	16, 4309.1 (4)
<b>16</b>	Монок.	Pc	7.1103 (2)	7.8102 (2)	9.4041 (3)	90	98.896 (3)	90	2, 515.95 (3)
<b>17</b>	Монок.	P2 <sub>1</sub> / n	10.0373 (6)	14.7208 (10)	18.9814 (13)	90	99.298 (6)	90	4, 2767.8 (3)
<b>18</b>	Монок.	P2 <sub>1</sub> / с	7.4350 (4)	15.1571 (9)	12.6502 (8)	90	103.504 (6)	90	4, 1386.17 (14)
<b>21</b>	Монок.	C2/с	22.215 (2)	9.2171 (6)	14.2520 (12)	90	106.592 (9)	90	4, 2796.7 (4)
<b>22</b>	Трикл.	P-1	9.0046 (16)	9.7488 (16)	10.1181 (18)	107.768 (16)	103.619 (16)	106.790 (15)	1, 757.1 (3)
<b>23</b>	Монок.	P2 <sub>1</sub> / с	7.2582 (3)	14.8088 (7)	9.2845 (5)	90	92.800 (5)	90	2, 996.76 (8)
<b>24</b>	Трикл.	P-1	7.5051 (5)	8.5423 (10)	9.0279 (10)	77.815 (10)	68.054 (9)	75.598 (8)	1, 515.46 (10)
<b>25</b>	Монок.	C2/с	12.3979 (16)	8.7409 (12)	22.684 (2)	90	94.173 (10)	90	4, 2451.7 (5)
<b>26</b>	Монок.	P2 <sub>1</sub> / с	11.4990 (5)	13.9314 (5)	14.0980 (6)	90	109.297 (5)	90	4, 2131.57 (16)
<b>27</b>	Трикл.	P-1	7.5393 (5)	8.4458 (4)	8.9905 (4)	79.600 (4)	67.693 (5)	75.337 (5)	1, 510.10 (5)
<b>28</b>	Монок.	P2 <sub>1</sub> / n	7.6151 (2)	26.8511 (7)	8.1217 (3)	90	113.522 (4)	90	2, 1522.68 (9)
<b>29</b>	Трикл.	P-1	7.5042 (4)	7.6862 (3)	14.972 (1)	79.999 (4)	84.781 (4)	77.762 (4)	1, 829.80 (8)

*Комплексный термический анализ.* Анализ комплексов ТЕА и тетракис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей был выполнен на установке синхронного термического анализа STA 429 CD (NETZSCH) с

использованием платино-платинородиевого держателя для образцов типа «TG + DSC». Для анализа продуктов разложения был использован квадрупольный масс-спектрометр QMS 403 C, позволяющий анализировать продукты термического разложения в интервале от 1 до 121 атомно-зарядных единиц. Образцы массой 1.0-1.5 мг помещали в открытый корундовый тигель и подвергали комплексному термическому анализу при нагревании со скоростью 10 °С/мин в динамической атмосфере воздуха (поток воздуха 50 см<sup>3</sup>/мин) в интервале от 40 до 650 °С. Перед и после анализа исследуемые образцы фотографировались с помощью микроскопа типа МПБ-2 при 24×кратном увеличении. Анализ трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей был выполнен на приборах DSC 204 F1 Phoenix с  $\mu$ -сенсором в атмосфере азота и TG 209 F1 Libra (NETZSCH, Германия) в атмосфере аргона в температурном интервале от 30 до 400 °С.

*Температуры плавления* определены на приборе для определения точки плавления SMP10.

*Расчеты равновесной геометрии* комплексов ТЕА были проведены методом V3LYP [202, 203] с использованием базисного набора 6-31G(d) [204] и гауссовых функций Даннинга, aug-cc-pVDZ [205, 206], по программе Gaussian 09 [207].

*Влияние на ростовые свойства гриба Rhizopus oryzae.* Для исследований была использована культура *R. oryzae* штамм F-814 из коллекции кафедры технологии микробиологического синтеза СПбГТИ(ТУ). Культуру гриба поддерживали путем периодических пересевов в картофельно-глюкозный агар. Культивирование проводили на глюкозо-пептонной среде, в которую вводили синтезированные трис(2-гидроксиэтил)аммониевые соли в концентрациях: 0.01%, 0.001% и 0.0001%. Ферментацию осуществляли в колбах Эрленмейера с перемешиванием в течение трех суток при температуре 28°C. Количество биомассы определяли весовым методом.

*Исследование противомикробной активности.* Противомикробная активность целевых соединений ТЕА была изучена по отношению к стандартным штаммам из коллекции кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Минимальную ингибирующую концентрацию соединений определяли методом серийных разведений. Испытуемый штамм в стандартной дозе, выбранной по оптическому стандарту (МакФарланд), заседали в пробирки с жидкой средой и испытуемым препаратом, добавленным в двукратных разведениях. Результаты оценивали по наличию роста после инкубации в условиях, соответствующих данному микроорганизму.

*Обработка семян кресс-салата.* Для исследований были выбраны семена кресс-салата сорта Ажур. Растворы исследуемых трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей были приготовлены в концентрациях 0.03 мг/л, 0.003 мг/л и 0.0003 мг/л. Семена кресс-салата проращивали в чашках Петри в растворах исследуемых солей (10 мл). Определение энергии прорастания и всхожести проводили в соответствии с ГОСТом 12038-84 и ГОСТом Р 52325-2005. На день определения всхожести определяли линейные (длину) размеры (см) ростка и корня у проросших семян. Затем проводили статистическую обработку данных и определяли средние значения. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программного обеспечения MS Excel 2003. В тексте и таблицах приведены средние арифметические значения параметров и их доверительные интервалы при 95%-ном уровне вероятности по t-критерию.

### **3.2. Методы синтеза внутрикомплексных соединений ТЕА**

Растворители, карбоновые кислоты и неорганические соли Co(II), Cu(II) и Zn(II) для получения трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей и комплексов ТЕА были получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Для получения *тетраakis*(2-

гидроксиэтил)аммониевых солей был использован свежеперегнанный ТЕА, и растворители (MeOH, EtOH) были дополнительно абсолютизированы по известным методикам [208, 209].

### 3.2.1. Синтез трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей

К раствору ТЕА в метаноле при постоянном перемешивании был добавлен раствор соответствующей кислоты ( $H_nX$ ) при молярном соотношении реагентов (ТЕА:  $H_nX$ ) 1:1 для солей **1-3**, **5**, **7**, **9**, **11** и **14**; 2:1 – для **4**, **6**, **8**, **10**, **13** и 3:1 – для **12**, соответственно. Полученную реакцию смесь кипятили при постоянном перемешивании в течение 2 часов. После завершения реакции полученную смесь упаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Продукты реакции многократно промывали диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме. Полученные соединения были выделены в виде бесцветных или желтоватых порошков (**1-3**, **5**, **7-10**) или вязких маслянистых жидкостей желтоватого оттенка (**4**, **6**, **11-14**), хорошо растворимых в воде, метаноле и ДМСО. Данные выходов реакций и элементного анализа для протатранов **1-3**, **5**, **7-10** представлены в таблице 12. Жидкие протатраны **4**, **6**, **11-14** были получены с выходом близким к 100 %.

**Таблица 12.** Выходы реакций и данные элементного анализа протатранов **1-3**, **5**, **7-10**

№	Формула	Выход, %	Найдено, %			Вычислено, %		
			С	Н	N	С	Н	N
<b>1</b>	$C_{15}H_{23}NO_5$	95	60.40	8.27	4.90	60.59	7.79	4.71
<b>2</b>	$C_{13}H_{21}NO_5$	94	58.71	8.19	5.32	57.55	7.80	5.16
<b>3</b>	$C_{13}H_{21}NO_6$	99	54.35	7.37	4.88	53.32	7.18	4.80
<b>5</b>	$C_8H_{17}NO_7$	90	40.12	6.90	6.19	40.17	7.16	5.86
<b>7</b>	$C_9H_{19}NO_7$	90	42.68	7.84	5.47	42.68	7.56	5.53

<b>8</b>	$C_{16}H_{36}N_2O_{10}$	95	46.12	9.18	6.84	46.15	8.71	6.73
<b>9</b>	$C_{10}H_{21}NO_7$	93	44.30	8.44	4.93	44.94	7.92	5.24
<b>10</b>	$C_{16}H_{36}N_2O_{11}$	94	43.97	8.51	6.29	44.44	8.39	6.48

Данные  $^1H$  и  $^{13}C$  ЯМР спектроскопии.

*Соединение 1.*  $^1H$  ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.64 т (6H, 6.0, 6.0,  $HN^+CH_2$ ), 3.46 т (6H, 6.0, 6.0,  $CH_2OH$ ), 4.31-4.97 м (4H,  $HN^+C_2H_4OH$ ), 6.52 д (1H, 16.0,  $O_2CCH=CHPh$ ), 7.36-7.44 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.54 д (1H, 16.0,  $O_2CCH=CHPh$ ), 7.61-7.67 м (2H<sub>Ar</sub>).  $^{13}C$  ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 57.0 ( $HN^+CH_2$ ), 58.8 ( $CH_2OH$ ), 120.5 ( $PhCH=CHCO_2^-$ ), 128.1 (C<sub>Ar</sub>H), 128.9 (C<sub>Ar</sub>H), 130.0 (C<sub>Ar</sub>H), 134.5 (C<sub>Ar</sub>), 143.0 ( $PhCH=CHCO_2^-$ ), 168.1 ( $PhCH=CHCO_2^-$ ).

*Соединение 2.*  $^1H$  ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.75 т (6H, 6.0, 6.0,  $HN^+CH_2$ ), 3.51 т (6H, 6.0, 6.0,  $CH_2OH$ ), 4.80-5.15 м (4H,  $HN^+C_2H_4OH$ ), 7.41-7.47 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.50-7.56 м (1H<sub>Ar</sub>), 7.90-7.96 м (2H<sub>Ar</sub>).  $^{13}C$  ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 56.8 ( $HN^+CH_2$ ), 58.3 ( $CH_2OH$ ), 128.3 (C<sub>Ar</sub>H), 129.3 (C<sub>Ar</sub>H), 131.9 (C<sub>Ar</sub>H), 133.0 (C<sub>Ar</sub>), 168.4 ( $O_2CPh$ ).

*Соединение 3.*  $^1H$  ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.25 т (6H, 5.0, 5.0,  $HN^+CH_2$ ), 3.77 т (6H, 5.0, 5.0,  $CH_2OH$ ), 6.64-6.72 м (2H, C<sub>Ar</sub>-H), 7.21 т (1H, 7.6, 7.6, C<sub>Ar</sub>-H), 7.71 д (1H, 7.6, C<sub>Ar</sub>-H).  $^{13}C$  ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 55.4 ( $HN^+CH_2$ ), 55.7 ( $CH_2OH$ ), 116.0 (C<sub>Ar</sub>-H), 116.8 (C<sub>Ar</sub>-H), 119.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.2 (C<sub>Ar</sub>-H), 132.2 (C<sub>Ar</sub>-H), 162.1 (C<sub>Ar</sub>), 172.3 ( $OOCC_{Ar}$ ).

*Соединение 4.*  $^1H$  ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.94 т (12H, 5.7, 5.7,  $HN^+CH_2$ ), 3.60 т (12H, 5.7, 5.7,  $CH_2OH$ ), 4.0-4.2 уш. с (8H,  $HN^+C_2H_4OH$ ).  $^{13}C$  ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 56.5 ( $HN^+CH_2$ ), 57.5 ( $CH_2OH$ ), 166.0 ( $O_2C-CO_2^-$ )

*Соединение 5.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.28 т (6H, 5.2, 5.2,  $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.77 т (6H, 5.2, 5.2,  $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 6.08-7.40 м (5H,  $\underline{\text{HN}}^+\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ ,  $\underline{\text{HO}}_2\text{C}-\text{CO}_2^-$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.): 55.4 ( $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 55.6 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 164.6-164.9 ( $\underline{\text{HO}}_2\text{C}-\underline{\text{CO}}_2^-$ ).

*Соединение 6.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.78 с (2H,  $\underline{\text{CH}}_2(\text{COO}^-)_2$ ), 2.91 т (12H, 5.6, 5.6,  $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.58 т (12H, 5.6, 5.6,  $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 3.8-4.2 уш. с (8H,  $\underline{\text{HN}}^+\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.): 18.9 ( $\underline{\text{CH}}_2(\text{COO}^-)_2$ ), 56.6 ( $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 57.6 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 172.2 ( $\text{CH}_2(\underline{\text{COO}}^-)_2$ ).

*Соединение 7.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.84 с (2H,  $^-\text{O}_2\text{C}-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 3.14 т (6H, 6.3, 6.3,  $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.68 т (6H, 6.3, 6.3,  $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.): 39.6 ( $\underline{\text{HO}}_2\text{C}-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2^-$ ), 55.5 ( $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 56.0 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 170.8-171.1 ( $\underline{\text{HO}}_2\text{C}-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2^-$ ).

*Соединение 8.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.40 с (4H,  $^-\text{O}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{CO}_2^-$ ), 2.69 т (12H, 6.0, 6.0,  $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.49 т (12H, 6.0, 6.0,  $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 5.20-6.50 м (8H,  $\underline{\text{HN}}^+\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.): 29.9 ( $^-\text{OOC}(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{COO}^-$ ), 56.9 ( $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 58.7 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 174.2 ( $^-\text{O}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{CO}_2^-$ ).

*Соединение 9.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.38 с (4H,  $\underline{\text{HO}}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{CO}_2^-$ ), 2.70 т (6H, 5.9, 5.9,  $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.49 т (6H, 5.9, 5.9,  $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 4.23-7.60 м (~7-8H,  $\underline{\text{HN}}^+(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{OH}$ ;  $\underline{\text{HO}}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{CO}_2^-$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (ДМСО-d6,  $\delta$ , м.д.): 29.6 ( $\underline{\text{HO}}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{CO}_2^-$ ), 56.7 ( $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 58.4 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 174.0 ( $\underline{\text{HO}}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{CO}_2^-$ ).

*Соединение 10.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (DMSO-d6,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.33 дд (1H, 4.7, 17.4,  $^-\text{O}_2\text{C}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2^-$ ), 2.59-2.57 м (1H,  $^-\text{O}_2\text{C}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2^-$ ), 3.05 т (12H, 5.6, 5.6,  $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.55 т (12H, 5.6, 5.6,  $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 3.94 дд (1H, 4.7, 8.7,  $^-\text{O}_2\text{C}\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}(\text{OH})\text{CO}_2^-$ ), 4.2-5.2 уш. с (9H,  $\underline{\text{HN}}^+\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ ,  $^-\text{O}_2\text{C}\underline{\text{CH}}(\text{OH})\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2^-$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (DMSO-d6,  $\delta$ , м.д.): 41.8 ( $^-\text{O}_2\text{C}\underline{\text{CH}}(\text{OH})\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2^-$ ), 56.8 ( $\text{HN}^+\underline{\text{CH}}_2$ ), 58.0



( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 66.9 ( $\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2^-$ ), 172.9 ( $\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2^-$ ), 177.0 ( $\text{HO}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2^-$ ).

*Соединение 11.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.34 дд (1H, 5.7, 15.6,  $\text{OOC}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.56 дд (1H, 7.6, 15.6,  $\text{OOC}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.85 т (6H, 5.6, 5.6,  $\text{HN}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 3.64 т (6H, 5.6, 5.6,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 4.01 дд (1H, 5.7, 7.6,  $\text{OOC}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ ), 4.9-5.8 уш. с (6H,  $\underline{\text{H}}\text{N}^+\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ ,  $\underline{\text{H}}\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{O}}\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2^-$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 41.4 ( $\text{HO}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COO}^-$ ), 56.3 ( $\text{HN}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2^-$ ), 57.0 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 67.2 ( $\text{HO}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO}^-$ ), 173.0 ( $\text{HO}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO}^-$ ), 176.8 ( $\text{HO}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{OO}^-$ ).

*Соединение 12.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.52 м (4H,  $\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{OH})\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2^-$ ), 2.82 т (18H, 5.6, 5.6,  $\text{HN}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 3.53 т (18H, 5.6, 5.6,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 4.5-5.3 уш. с (13H,  $\underline{\text{H}}\text{N}^+\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ ,  $\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\underline{\text{O}}\text{H})(\text{CO}_2)\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2^-$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 45.0 ( $\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CO}_2)\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2^-$ ), 56.8 ( $\text{HN}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 58.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 172.4, 177.7 ( $\text{OOC}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{OH})(\underline{\text{C}}\text{OO}^-)\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{OO}^-$ ).

*Соединение 13.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.52 м (4H,  $\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2^-$ ), 2.97 т (12H, 5.6, 5.6,  $\text{HN}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 3.60 т (12H, 5.6, 5.6,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 4.5-5.7 уш. с (10H,  $\underline{\text{H}}\text{N}^+\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ ,  $\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\underline{\text{O}}\text{H})(\text{CO}_2\underline{\text{H}})\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2^-$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 44.9 ( $\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2^-$ ), 56.5 ( $\text{HN}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 57.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 172.3 ( $\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{OH})(\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H})\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COO}^-$ ), 177.6 ( $\text{O}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{O}_2^-$ )

*Соединение 14.*  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.03 т (6H, 5.6, 5.6,  $\text{HN}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 3.17 с (4H,  $\text{HO}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CO}_2\text{H})\underline{\text{C}}(\text{OH})\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2^-$ ), 3.63 т (6H, 5.6, 5.6,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 3.9-5.5 уш. с (7H,  $\underline{\text{H}}\text{N}^+\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ ,  $\underline{\text{H}}\text{O}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CO}_2\underline{\text{H}})\underline{\text{C}}(\underline{\text{O}}\text{H})\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2^-$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 56.4 ( $\text{HN}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 57.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 49.0 ( $\text{HO}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CO}_2\text{H})\underline{\text{C}}(\text{OH})\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2^-$ ), 171.6-171.9 ( $\text{HO}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H})\underline{\text{C}}(\text{OH})\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{O}_2^-$ ).

Взаимодействие протатранов с солями серебра (I) и меди (II)

К спиртовому раствору (EtOH) соответствующего протатрана (**1-3, 5, 8, 9**) при постоянном перемешивании был медленно (по каплям) добавлен спиртовой (EtOH) раствор  $\text{AgNO}_3$  при молярном соотношении реагентов 1:1 и 2:1, соответственно. Во всех случаях практически сразу наблюдалось выпадение кристаллических (**2, 3**) или порошкообразных (**1, 5, 8, 9**) осадков. Использование избытка протатрана (мол. соотношение 2:1) приводило к образованию осадков коричневого цвета.

Взаимодействие протатранов (**1-3**) с  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  было исследовано аналогичным образом. При смешении растворов наблюдалось изменение окраски исходного раствора  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  без выпадения осадка. После завершения реакции раствор был оставлен на открытом воздухе для медленного упаривания растворителя. Спустя несколько суток наблюдалось выпадение яркоокрашенных кристаллических или порошкообразных осадков.

### **3.2.2. Синтез соединений тетракис(2-гидроксиэтил)аммония**

*Синтез соединения 15.* К 15.05 г. (0.101 моль) свежеперегнанного ТЕА, растворенного в безводном метаноле (конц. 43.5 %) был прибавлен безводный метанольный раствор (конц. 23.3 %) 2-хлорэтанола (0.100 моль, 8.05 г), полученную реакционную смесь перенесли в автоклав и добавили 7.75 г. безводного метанольного раствора окиси этилена (14.2%). Молярное соотношение реагентов: 1.01 (ТЕА) : 1.00 (2-хлорэтанол) : 0.25 (окись этилена). Содержание метанола в полученном растворе составило 30%. Герметично закрытый автоклав установили в термостат при 115°C на 22 ч. После протекания реакции продукт был выделен добавлением безводного этилового спирта к полученному прозрачному раствору (соотношение 2:1 по массе). Выход реакции 73 %, прозрачные гигроскопичные кристаллы. Данные элементного анализа, найдено, %: С 41.52; Н 11.11; N 5.97.  $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ . Вычислено, %: С 41.82; Н 8.79; N 6.10.

*Соединение 16.* 2-фторэтанол был получен по известной методике [210]. К 2.86 г (0.0192 моль) свежеперегнанного ТЕА, растворенного в безводном метаноле (конц. 45.51 %) был прибавлен безводный метанольный раствор (конц. 25.10%) 2-фторэтанола (0.0190 моль, 1.22 г), полученную реакционную смесь перенесли в автоклав и добавили 1.47 г безводного метанольного раствора окиси этилена (14.2%). Мольное соотношение реагентов: 1.01 (ТЕА) : 1.00 (2-фторэтанол) : 0.25 (окись этилена). Содержание метанола в полученном растворе составило 30%. Герметично закрытый автоклав установили в термостат при 115°C на 22 ч. После протекания реакции продукт был выделен добавлением ацетона к полученному прозрачному раствору (соотношение 2:1 по массе). Выход реакции 55%, прозрачные гигроскопичные кристаллы. Данные элементного анализа, найдено, %: С 44.0; Н 9.87; N 6.65.  $C_8H_{20}FNO_4$ . Вычислено, %: С 45.06; Н 9.44; N 6.57.

*Взаимодействие солей 15, 16 с  $RSi(OEt)_3$  ( $R=CH_3, OEt$ )*

1) К раствору соли **15** (4 ммоль, 0.934 г) в безводном метаноле был добавлен  $Si(OEt)_4$  (8 ммоль, 1.67 г). После добавления  $Si(OEt)_4$  наблюдалось расслоение раствора на две несмешивающиеся жидкие фазы. Реакционную смесь кипятили при постоянном перемешивании в течение 6 часов с последующей отгонкой спирта при атмосферном давлении. После отгонки наблюдалось образование гелеобразного продукта, который после удаления остаточного количества  $Si(OEt)_4$  выпадал в виде порошкообразного осадка. Данные элементного анализа: найдено, %: С 18.16, Н 4.20, N 2.72.

2) К раствору соли **15** (1.4 ммоль, 0.33 г) в ДМСО был добавлен  $Si(OEt)_4$  (1.4 ммоль, 0.29 г). Полученную реакционную смесь кипятили в течение 12 ч при постоянном перемешивании. В ходе протекания реакции наблюдалось выпадение осадка. Данные элементного анализа: найдено, %: С 18.89, Н 4.55, N 2.93.

3) К раствору соли **15** (20 ммоль, 4.71 г) в безводном метаноле был добавлен  $\text{Si}(\text{OEt})_4$  (40 ммоль, 8.40 г). Реакцию проводили в герметично закрытом автоклаве при 115 °С в течение 7 часов. После завершения реакции наблюдалось образование осадка. Данные элементного анализа: найдено, %: С 19.03, Н 4.31, N 3.10.

4) Взаимодействие **15** с  $\text{CH}_3\text{Si}(\text{OEt})_3$ , а также **16** с  $\text{Si}(\text{OEt})_4$  и  $\text{CH}_3\text{Si}(\text{OEt})_3$  было исследовано аналогичным образом при молярном соотношении реагентов 1:1 и 1:2, соответственно. Продукты реакции – бесцветные малорастворимые порошки.

### 3.2.3. Синтез комплексов ТЕА с солями переходных металлов

*Комплекс 17.* К метанольному раствору ТЕА (5.5 ммоль, 0.82 г) был медленно добавлен при постоянном перемешивании бензоат цинка (5.5 ммоль, 1.70 г). Полученную реакционную смесь кипятили при 60-65 °С в течение 3 ч при постоянном перемешивании. После завершения реакции наблюдалось выпадение осадка, комплекса бензоата цинка с ТЕА. Образовавшийся осадок был отфильтрован, и раствор оставлен для кристаллизации. В течение суток наблюдалось образование бесцветных кристаллов. Выход реакции составил 65 %. Элементный анализ, рассчитано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_9\text{Zn}_2$ , %: С 50.49; Н 4.55; N 2.18, найдено, %: С 50.13; Н 4.48; N 2.21.  $T_{\text{пл}}$  189 °С.

Бензоат цинка был получен добавлением водного раствора бензоата натрия (17 ммоль, 2.44 г) к водному раствору хлорида цинка (8.5 ммоль, 1.16 г) при постоянном перемешивании и нагревании (60-70 °С). После смешения растворов практически сразу наблюдалось выпадение осадка – бензоата цинка. Осадок был отфильтрован, многократно промыт водой и высушен на воздухе. Выход бензоата цинка составил 70%.

*Комплекс 18.* К раствору ТЕА (4 ммоль, 0.60 г) в метаноле был медленно (по каплям) добавлен раствор лимонной кислоты (4 ммоль, 0.84 г) и сульфата цинка ( $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 4 ммоль, 1.15 г) в водно-метанольной смеси.

Полученную реакционную смесь кипятили при 60–65 °С в течение 3 ч при постоянном перемешивании. После завершения реакции слегка мутный раствор был оставлен для кристаллизации. Спустя 4 суток наблюдалось образование бесцветных кристаллов, пригодных для исследования методом РСА. Выход реакции 62 %. Элементный анализ, рассчитано для  $C_6H_{21}NO_{10}SZn$ , %: С 19.76; Н 5.80; N 3.84, найдено, %: С 19.21; Н 5.35; N 3.76.  $T_{пл}$ . 122 °С.

Комплекс **18** был также получен взаимодействием ТЕА (5.5 ммоль, 0.82 г) с сульфатом цинка ( $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ , 5.5 ммоль, 1.57 г) в воде. Полученную реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 2 ч при постоянном перемешивании. В ходе протекания реакции наблюдалось выпадение осадка. После завершения реакции осадок был отфильтрован, промыт водой и высушен на воздухе. Выход продукта 80 %.

*Комплекс 19.* К раствору ТЕА в метаноле (0.9 ммоль, 0.14 г) был добавлен небольшими порциями циннамат цинка (0.9 ммоль, 0.37 г) при постоянном перемешивании. Полученный мутный раствор кипятили в течение 2 ч при постоянном перемешивании. После завершения реакции осадок был отфильтрован. Комплекс был выделен в виде бесцветного порошка медленным упариванием растворителя при комнатной температуре. Выход реакции 0.40 г. Элементный анализ, найдено, %: С 59.41; Н 5.98; N 2.31.  $T_{пл}$ . =129 °С.

*Комплекс 20* был получен и выделен по аналогии с комплексом **19** взаимодействием ТЕА (1.4 ммоль, 0.21 г) с циннаматом цинка (0.7 ммоль, 0.28 г) в метаноле. Выход реакции 0.47 г. Элементный анализ, найдено, %: С 56.13; Н 6.81; N 3.76.  $T_{пл}$ . =121 °С.

Циннамат цинка был получен аналогично бензоату цинка, используя  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ , КОН и коричную кислоту, и выделен в виде порошка белого цвета. Выход реакции 88 %.

*Комплекс 21.* К метанольному раствору салицилата кобальта (II) (1.3 ммоль, 0.44 г) был добавлен по каплям ТЕА (2.3 ммоль, 0.35 г) при

постоянном перемешивании до полного растворения исходного салицилата кобальта (II) и образования раствора коричневого цвета. Полученную реакционную смесь кипятили при постоянном перемешивании в течение 3 ч. После завершения реакции раствор был оставлен на открытом воздухе для медленного упаривания растворителя. Спустя 3 суток наблюдалось выпадение кристаллов коричневого цвета из темно-зеленого раствора, которые были высушены на воздухе. Выход реакции составил 57 %. Элементный анализ, рассчитано для  $C_{26}H_{40}N_2O_{12}Co$ , %: С 49.45; Н 6.38; N 4.44, найдено, %: С 49.69; Н 6.55; N 4.77.  $T_{пл.}=159\text{ }^{\circ}C$  (с разложением).

Салицилат кобальта (II) был получен по методике [211], используя  $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ . Выход реакции составил 48 %.

*Комплекс 22.* К водно-метанольному раствору (80 % метанола) ТЕА (6.0 ммоль, 0.9 г) был добавлен небольшими порциями циннамат кобальта (II) (3.0 ммоль, 1.1 г) при постоянном перемешивании. Образовавшийся раствор темно-розового цвета кипятили в течение двух часов при постоянном перемешивании. После завершения реакции раствор был оставлен на открытом воздухе для медленного упаривания растворителя до образования вязкой маслянистой жидкости бордового цвета. Продукт в твердом виде был выделен добавлением ацетона (2 мл) и диэтилового эфира (2 мл). Образовавшиеся кристаллы оранжевого цвета были высушены на воздухе. Выход реакции 91 %. Элементный анализ, рассчитано для  $C_{30}H_{44}N_2O_{10}Co$ , %: С 55.30; Н 6.81; N 4.30, найдено, %: С 55.78; Н 7.05; N 4.39.  $T_{пл.}=146\text{ }^{\circ}C$ .

Циннамат кобальта (II) был получен аналогично бензоату цинка, используя  $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ , КОН и коричную кислоту, и выделен в виде порошка розового цвета. Выход реакции 84 %.

*Комплекс 23.* К раствору ТЕА (14 ммоль, 2.09 г) в метаноле был медленно добавлен метанольный раствор  $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  (7 ммоль, 2.04 г). Реакционную смесь кипятили при постоянном перемешивании в течение 2 ч. Кристаллы темно-коричневого цвета были выделены медленным упариванием растворителя при комнатной температуре. Выход реакции

составил 70 %. Элементный анализ, рассчитано для  $C_{12}H_{30}CoN_4O_{12}$ , %: С 29.94; Н 6.28; N 11.64; найдено, %: С 29.40; Н 6.73; N 11.81.  $T_{пл.}=148\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

*Комплекс 24* был получен добавлением раствора янтарной кислоты в метаноле (7 ммоль, 0.83 г) к полученному метанольному раствору комплекса **23**. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч при постоянном перемешивании. После завершения реакции полученный раствор был охлажден до комнатной температуры. Спустя несколько дней наблюдалось образование кристаллов оранжевого цвета, пригодных для исследования методом РСА. Выход реакции составил 79 %. Элементный анализ, рассчитано для  $C_{16}H_{34}CoN_2O_{10}$ , %: С 40.60; Н 7.24; N 5.92; найдено, %: С 40.48; Н 7.55; N 5.72.  $T_{пл.}=154\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

*Комплекс 25* был получен взаимодействием комплексов **23** и **24** в метаноле и выделен в виде кристаллов бордового цвета, пригодных для исследования методом РСА, добавлением ацетона в полученный раствор. Элементный анализ, рассчитано для  $C_{16}H_{34}Co_2N_4O_{16}$ , %: С 29.28; N 8.54; Н 5.22; найдено: С 29.95; N 8.22; Н 5.56.  $T_{пл.}=178\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

*Комплекс 26* был получен путем добавления раствора ТЕА (4.8 ммоль, 0.72 г) в метаноле к раствору хлорида кобальта (II) (6.2 ммоль, 0.81 г) в метаноле. Практически сразу наблюдалось выпадение осадка ярко-лилового цвета, практически нерастворимого в метаноле и хорошо растворимого в воде. Кристаллы, пригодные для РСА, были выделены из водно-метанольной смеси медленным упариванием растворителя в течение нескольких суток. Выход реакции составил 79 %. Элементный анализ, рассчитано для  $C_{12}H_{30}Co_2N_2O_6Cl_4$ , %: С 25.83; Н 5.42; N 5.02; найдено, %: С 25.45; Н 5.78; N 5.44.

*Комплекс 27*. К водному раствору сукцината меди (II) (3.32 ммоль, 0.5 г) был добавлен ТЕА (4.64 ммоль, 0.7 г) при постоянном перемешивании. Реакционную смесь нагревали до  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  при перемешивании в течение 40 минут до образования осадка голубого цвета. Осадок был отфильтрован, а раствор насыщенного синего цвета оставлен при комнатной температуре для

медленного упаривания растворителя. В течение пары суток наблюдалось образование кристаллов ярко-синего цвета. Выход реакции составил 69 %. Элементный анализ, рассчитано для  $C_{16}H_{34}CuN_2O_{10}$ , %: С 40.20; Н 7.17; N 5.86; найдено, %: С 40.88; Н 7.29; N 6.15.  $T_{пл.}=136\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Сукцинат меди (II) был получен добавлением водного раствора янтарной кислоты (23.2 ммоль, 2.74 г) при постоянном перемешивании к свежеприготовленной водной суспензии карбоната меди (II), полученного взаимодействием водных растворов  $Na_2CO_3$  (23.2 ммоль, 2.46 г) и  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (23.2 ммоль 5.8 г). Осадок был отфильтрован, многократно промыт водой и высушен на воздухе. Выход сукцината меди (II) составил 92 %.

*Комплекс 28.* К водному раствору салицилата меди (II) (2.1 ммоль, 0.7 г) был добавлен по каплям водный раствор ТЕА до полного растворения салицилата меди (II). Полученную реакционную смесь нагревали до  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  при постоянном перемешивании в течение 3.5 ч. После окончания реакции раствор зеленого цвета был оставлен при комнатной температуре для кристаллизации. В течение пары суток наблюдалось образование кристаллов голубого цвета, которые были промыты двумя порциями ацетона (по 3 мл) и высушены на воздухе. Выход реакции составил 90 %. Элементный анализ, рассчитано для  $C_{26}H_{40}Cu_2N_2O_{13}$ , %: С 43.63; Н 5.63; N 3.91; найдено, %: С 44.07; Н 5.92; N 3.63.  $T_{пл.}=133\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Салицилат меди (II) был получен аналогично бензоату цинка, используя  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , КОН и салициловую кислоту, и выделен в виде порошка темно-зеленого цвета медленным упариванием растворителя при комнатной температуре. Ввиду частичной растворимости салицилата меди (II) в воде, продукт реакции был однократно промыт водой и высушен на воздухе. Выход реакции составил 55 %.

*Комплекс 29.* К водно-метанольному раствору (80% метанола) ТЕА (5.4 ммоль, 0.8 г) был добавлен небольшими порциями циннамат меди (II) (2.8 ммоль, 1.0 г) при постоянном перемешивании. Реакционную смесь кипятили



при постоянном перемешивании в течение 1 часа до образования осадка. Осадок был отфильтрован, а раствор бирюзового цвета оставлен при комнатной температуре для кристаллизации. В течение нескольких суток наблюдалось образование кристаллов сине-зеленого цвета, которые были промыты двумя порциями ацетона (по 3 мл) и высушены на воздухе. Выход реакции составил 67 %. Элементный анализ, рассчитано для  $C_{30}H_{44}Cu_2N_2O_{11}$ , %: С 48.97; Н 6.03; N 3.81; найдено, %: С 50.07; Н 6.20; N 3.38.  $T_{пл.}=123\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Циннамат меди (II) был получен аналогично бензоату цинка, используя  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , KOH и коричную кислоту, и выделен в виде порошка голубого цвета. Выход реакции 94 %.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Взаимодействием трис(2-гидроксиэтил)амин с биологически активными карбоновыми кислотами впервые синтезирован и идентифицирован ряд трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей (протатранов)  $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_2]_n\text{X}$  ( $\text{X} = \text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_2\text{CO}_2$ ;  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ ;  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}_2$ ;  $\text{C}_2\text{O}_4(\text{H})$ ;  $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2(\text{H})$ ,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2(\text{H})$ ;  $\text{O}_2\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{H})$ ;  $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CO}_2(\text{H}))\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{H})$ ). Показано, что исследуемые протатраны характеризуются температурами плавления до  $100\text{ }^\circ\text{C}$  и температурами начала деструкции в интервале  $122\text{-}182\text{ }^\circ\text{C}$ .
2. Установлена кристаллическая структура салицилата, гидрооксалата, гидромалоната, гидросукцината и сукцината трис(2-гидроксиэтил)аммония. Показана возможность реализации *эндо*- и *эндо-экзо*-конформации трис(2-гидроксиэтил)аммониевого катиона в зависимости от характера внутри- и межмолекулярных взаимодействий.
3. Разработан одностадийный метод синтеза галогенидов *тетра*кис(2-гидроксиэтил)аммония. Установлена кристаллическая структура солей  $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_4]\text{Cl}$  и  $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_4]\text{F}$ . Показано, что деструкция солей – одностадийный процесс, который начинается после  $220\text{ }^\circ\text{C}$  для  $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_4]\text{Cl}$  и  $177\text{ }^\circ\text{C}$  для  $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_4]\text{F}$ .
4. Разработаны методы синтеза моно- и биядерных  $\text{Zn}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$  и  $\text{Co}(\text{II})$  комплексов ТЕА, установлена их кристаллическая структура. Показано, что деструкция большинства исследуемых комплексов ТЕА начинается в интервале  $150\text{-}190\text{ }^\circ\text{C}$ .
5. Впервые методом UB3LYP/aug-cc-pVDZ рассчитана равновесная геометрия квартетного и дублетного электронного состояния  $[\text{Co}(\text{TEA})_2]^{2+}$  катиона. Показано, что экспериментальная геометрия октаэдра  $\text{CoN}_2\text{O}_4$  наиболее близка к теоретическим расчетам для квартетного состояния.
6. Впервые исследовано влияние протатранов на ростовые свойства гриба *Rhizopus oryzae* (F-814). Наиболее заметным ростостимулирующим

действием по отношению к грибу обладают соли коричной (конц. 0.0001 %) и лимонной кислоты (конц. 0.01 %).

7. Обнаружено, что большинство синтезированных протатранов и комплексов ТЕА обладают заметной активностью по отношению к бактерии *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк).
8. Впервые среди исследованных протатранов выявлены соединения (протатраны коричной, бензойной и малоновой кислот), оказывающие положительное влияние на прорастание семян и ростовые характеристики проростков кресс-салата сорта Ажур.

**Список используемых сокращений и условных обозначений**

**Alk** – алкил

**Benz** – бензил

**4,4'-bipy** – 4,4'-Дипиридил

**Cin** – циннамат ( $C_6H_5C_2H_2CO_2$ )

**DPE** – 1,2-бис(4-пиридил)этилен

**EtOH** – этанол

**Ind** – индол

**MeOH** – метанол

**NBA** – *n*-нитробензоат ( $C_6H_4(NO_2)COO$ )

**Pic** – пикрат ( $C_6H_2(NO_2)_3O$ )

**Pma** – пиромеллитат ( $C_6H_2(COO)_4$ )

**Sal** – салицилат ( $C_6H_4(OH)CO_2$ )

**Suc** – сукцинат ( $O_2C(CH_2)_2CO_2$ )

**T<sub>пл.</sub>** – температура плавления

**T<sub>н.</sub>** – температура начала деструкции

**ДЕА** – бис(2-гидроксиэтил)амин

**ДМСО** – диметилсульфоксид

**ДСК** – дифференциальная сканирующая калориметрия

**ИЖ** – ионные жидкости (ионная жидкость)

**Кат** – катализатор

**КЧ** – координационное число

**КТ** – комнатная температура

**ЛД<sub>50</sub>** – полуметальная доза

**МИК** – минимальная ингибирующая концентрация

**ТГ** – термогравиметрический анализ

**МЕА** – 2-гидроксиэтиламин

**ТГФ** – тетрагидрофуран

**ТЕА** – трис(2-гидроксиэтил)амин

**ПААИЖ** – протонные алканоламмониевые ионные жидкости

**РСА** – рентгеноструктурный анализ

**Список цитированной литературы**

- [1] Воронков, М. Г. Противоопухолевая активность силатранов (обзор) / М. Г. Воронков, В. П. Барышок // ХФЖ. – 2004. – Т. 38. – №1. – С. 5-10.
- [2] Воронков, М. Г. Силатраны в медицине и сельском хозяйстве / М. Г. Воронков, В. П. Барышок. – Новосибирск: Издательство СО РАН. – 2005. – 258 с.
- [3] Воронков, М. Г. Влияние силатранов на физиологические функции животных и птиц / М. Г. Воронков, В. П. Барышок // Рос. хим. ж. – 2005. – Т. XLIX. – №3. – С. 86-94.
- [4] Воронков, М. Г. Трекрезан – родоначальник нового класса адаптогенов и иммуномодуляторов / М. Г. Воронков, М. М. Расулов // ХФЖ. – 2007. – Т. 41. – № 1. – С. 3-7.
- [5] Воронков, М. Г. Фармакологические свойства и клинические эффекты трекрезана / М. Г. Воронков [и др.] // ХФЖ. – 2007. – Т. 41. – № 5. – С. 13-17.
- [6] Шабанов, П. Д. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена / П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, Е. В. Мокренко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – С. 12-27.
- [7] Воронков, М. Г. Защитные свойства хлоркрезамина от неблагоприятного воздействия электромагнитных излучений / М. Г. Воронков [и др.] // Докл. АН. – 2009. – Т. 428. – № 1. – С. 125-129.
- [8] Dong, J. Simple Nickel-Based Catalyst Systems Combined With Graphitic Carbon Nitride for Stable Photocatalytic Hydrogen Production in Water / J. Dong [et al.] // ChemSusChem. – 2012. – Vol. 5. – No. 11. – P. 2133 – 2138.
- [9] Kirillov, A. M. Multinuclear Copper Triethanolamine Complexes as Selective Catalysts for the Peroxidative Oxidation of Alkanes under Mild Conditions / A. M. Kirillov [et al.] // Angew. Chem. – 2005. – Vol. 117. – No. 28. – P. 4419 –4423.
- [10] Kirillova, M. V. Remarkably fast oxidation of alkanes by hydrogen peroxide

catalyzed by a tetracopper(II) triethanolaminate complex: Promoting effects of acid co-catalysts and water, kinetic and mechanistic features / M.V. Kirillova [et al.] // *J. Catal.* – 2009. – Vol. 268. – No. 1. – P. 26–38.

[11] Lee, K. S. New group 4 half sandwich complexes containing triethanolamine ligand for polyethylene / K. S. Lee [et al.] // *J. Organomet. Chem.* – 2006. – Vol. 691. – No. 6. – P. 1121–1125.

[12] Wang, D. Triethanolamine as an Inexpensive and Efficient Ligand for Copper-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Halides in Water / D. Wang [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 2014. – No. 2. – P. 315–318.

[13] Груздев, М.С. Синтез и исследование стеклующихся материалов на основе производных алкоксибензойных кислот и триэтаноламина / М.С. Груздев, О. Б. Аكوпова, Т. В. Фролова // *ЖОХ.* – 2013. – Т. 83. - №4. – С. 564 – 570.

[14] Andreev, D. V. Triethanolamine synthesis in a continuous flow microchannel reactor / D.V. Andreev [et al.] // *Chemical Engineering Journal.* – 2015. – Vol. 259. – P. 252-256.

[15] Weissermel, K. Chapter 7. Oxidation Products of Ethylene / K. Weissermel, H. J. Arpe // In: *Industrial Organic Chemistry.* – Wiley-VCH, 2003. – С. 159–161.

[16] Final report of the Safety Assesment for triethanolamine, diethanolamine, monoethanolamine. Expert Panel of the Cosmetic, Ingredient Review. Washington, 1983. – 55 p.

[17] Parkanyi, L. On the conformation of triethanolamine and the triethanolammonium ion. The crystal structure of triethanolammonium bromide / L. Parkanyi, P. Hencsei, L. Nyulaszi // *Journal of Molecular Structure.* – 1996. – Vol. 377. – No. 1. – P. 27-33.

[18] Mootz, D. Structures of monoethanolamine (MEAM), diethanolamine (DEAM) and triethanolamine (TEAM) / D. Mootz, D. Brodalla, M. Wiebcke // *Acta Cryst.* – 1989. – Vol. C45. – P. 754-757.

- [19] Воронков, М. Г. Атраны – новое поколение биологически активных веществ, используемых в медицине и сельском хозяйстве / М. Г. Воронков, В. П. Барышок // Вест. Росс. акад. наук. – 2010. – Т. 80. – №11. – С. 985-992.
- [20] Puri, J. K. Silatranes: a review on their synthesis, structure, reactivity and applications / J. K. Puri, R. Singh, V. K. Chahal // Chem. Soc. Rev. – 2011. – Vol. 40. – P. 1791–1840.
- [21] Han, A. Synthesis and biological evaluation of nucleoside analogues than contain silatrane on the basis of the structure of acyclovir (ACV) as novel inhibitors of hepatitis B virus (HBV) / A. Han [et. al] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23. – P. 1310–1314.
- [22] Леменовский, Д.А. Атраны – молекулярные бутоны / Д. А. Леменовский, Г. С. Зайцева, С. С. Карлов // Природа. – 2008. – №3. – С. 28-33.
- [23] Воронков, М. Г. Основность силатранов (обзор) / М. Г. Воронков, В. В. Беляева, К. А. Абзаева // Хим. Гетероциклич. Соед. - 2011. - №11. - С. 1606-1616.
- [24] Bracuti, A. J. Crystal and molecular structure of triethanolammonium nitrate (TEAN) / A. J. Bracuti // Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research. – 1993. – Vol. 23. – P. 669-673.
- [25] Harrison, W. T. A. Triethanolammonium dihydrogenphosphite / W. T. A. Harrison // Acta Cryst. – 2003. – Vol. E59. – P. o1267-o1269.
- [26] Demir, S. Triethanolammonium dihydrogenphosphate / S. Demir, V. T. Yilmaz, W. T. A. Harrison // Acta Cryst. – 2003. – Vol. E59. – P. o907-o909.
- [27] Soumhi, E.H. Tetrakis(triethanolammonium) cyclotetraphosphate / E. H. Soumhi, I. Saadoun, A. Driss // Acta Cryst. – 2007. – Vol. E63. – P. o2827.
- [28] Lukevics, E. Synthesis, structure and cytotoxicity of organoammonium selenites / E. Lukevics [et. al] // Appl. Organometal. Chem. – 2002. – Vol. 16. – No. 4. – P. 228-234.
- [29] 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 Cryst. – 1990. – Vol. C46. – P. 797-799.



- [30] Naiini, A. A. Triethanolamine Complexes of  $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $Sr^{2+}$ , and  $Ba^{2+}$  Perchlorates // A.A. Naiini [et. al] // *Inorg. Chem.* – 1994. – Vol. 33(10). – P. 2137–2141.
- [31] Yilmaz, V. T. Bis[tris(2-hydroxyethyl)ammonium] Hexachloroplatinate(IV) / V. T. Yilmaz, H. Icbudak, R. A. Howie // *Acta Cryst.* – 1997. – Vol. C53. – P. 294–296.
- [32] Шарутин, В. В. Реакции иодида висмута с солями аммония, фосфония и висмутония / В. В. Шарутин [и др.] // *ЖОХ.* – 2008. – Т. 78. – №7. – С. 1083–1088.
- [33] Воронков, М. Г. Необычная кристаллическая и молекулярная структура фторида трис(2-гидроксиэтил)аммония / М. Г. Воронков [и др.] // *ЖСХ.* – 2013. – Т. 54. – №1. – С. 1–4.
- [34] Воронков, М. Г. Кристаллическая и молекулярная структура иодпротатрана – иодида трис(2-гидроксиэтил)аммония / М. Г. Воронков [и др.] // *ЖСХ.* – 2014. – Т. 55. – №1. – С. 125–129.
- [35] Старова, Г.Л. Молекулярная и кристаллическая структура крезацина – трис(2-оксиэтил)аммоний-2-метилфеноксиацетата / Г. Л. Старова [и др.] // *Докл. АН СССР.* – 1981. – Т. 260. – №4. – С. 888–892.
- [36] Шкловер, В. Е. Кристаллическая и молекулярная структура (4-хлорфенилтио)ацетата трис-(2-оксиэтил)аммония / В. Е. Шкловер [и др.] // *Докл. АН СССР.* – 1983. – Т. 269. – №2. – С. 387–390.
- [37] Логинов, С. В. Молекулярная и кристаллическая структура трис-(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфеноксиацетата / С. В. Логинов [и др.] // *Кристаллография.* – 2012. – Т. 57. – №4. – С. 590–592.
- [38] Zhu, J. Q. Tris(2-hydroxyethyl)ammonium 1,3-benzothiazole-2-thiolate / J.Q. Zhu [et. al] // *Acta Cryst.* – 2009. – Vol. E65. – P. o1640.
- [39] Castellari, C. Diclofenac Salts. IV. Tris(2-hydroxyethyl)ammonium 2-(2,6-Dichlorophenylamino)phenylacetate / C. Castellari, S. Ottani // *Acta Cryst.* – 1996. – Vol. C52. – P. 2619–2622.

- [40] van Mier, G. P. M. Structure of tris(2-hydroxyethyl)ammonium 3,5-dinitrobenzoate / G.P.M. van Mier, J. A. Kanters, N. S. Poonia // *Acta Cryst.* – 1988. – Vol. C44. – P. 334-337.
- [41] Odabasoglu, M. Triethanolammonium 2-formylbenzoate / M. Odabasoglu, O. Buyukgungor // *Acta Crystallogr.* – 2007. – Vol. E63. – P. 186–187.
- [42] Steiner, T. Making very short O–H···Ph hydrogen bonds: the example of tetraphenylborate salts / T. Steiner [et. al] // *New J. Chem.* – 2001. – Vol. 25. – P. 174-178.
- [43] Pat. 1452340 British. C1. C2C, Int Cl2 CO7C 91/10. Process for the manufacture of tris(2-hydroxyethyl)- ammonium-ortho-cresoxyacetate / M. G. Voronkov, N. V. Semenova, N. A. Stetsenko [et. al.]. – Filed 02.07.74; Data of sealing 02.09.76; Official J. N 4568.
- [44] Pat. 2235682 France. C1. A61K 31/205; CO7C 59/26; 91/26. Tris(2-hydroxyethyl)ammonium-ortho-cresoxyacetate et son procede de preparation / M. G. Voronkov, N.V. Semenova, N. A. Stetsenko [et. al] – Date de depot 27.06.74; Date de publication 07.03.75, Bull. Off. Prop. Ind. N 10.
- [45] Pat. 599918 Switzerland. Cl2 CO7C 59/26 CO7C; 91/06. Verfahren zur dessen Herstellung von Tris (2-hydroxyäthyl) ammonium-ortho-cresoxyazetat / M. G. Voronkov, V. M. Diakov, N. V. Semenova [et. al]. – Anmeldungsdatum 04.07.74; Veroffentlicht: 15.06.78, Schweizerisches Patentblatt. N 24.
- [46] Воронков, М. Г. Соли трис(2-гидроксиэтил)аммония – 2,8,9-тригидропротатраны / М. Г. Воронков [и др.] // *ЖОХ.* – 2009. – Т. 79. – №11. – С. 1817-1823.
- [47] Chipanina, N. N. The proton transfer and hydrogen bonding complexes of (2-hydroxyethyl)amines with acids: A theoretical study / N.N. Chipanina [et. al] // *Computational and Theoretical Chemistry.* – 2012. – Vol. 985. – P. 36-45.
- [48] Simijonovic, D. Some physico-chemical properties of ethanolamine ionic liquids: Behavior in different solvents / D. Simijonovic, Z. D. Petrovic, V. P. Petrovic // *J. Mol. Liq.* – 2013. – Vol. 179. – P. 98–103.

- [49] Адамович, С. Н. Взаимодействие 1-алкилсилатранов с 2-метилфеноксиуксусной кислотой / С. Н. Адамович [и др.] // ЖОХ. – 2009. – Т. 79. - №6. – С. 1043-1044.
- [50] Воронков, М. Г. Новый беспрецедентный метод синтеза 1-фторсилатрана / М. Г. Воронков [и др.] // ЖОХ. – 2008. – Т. 78. - №11. – С. 1924-1925.
- [51] Чипанина, Н. Н. Синтез и строение комплексов триэтаноламмониевых солей *n*-хлорфенилсульфанилуксусной кислоты с хлоридами металлов / Н. Н. Чипанина [и др.] // ЖОХ. – 2010. – Т. 80. - №9. – С.1452-1459.
- [52] Адамович, С. Н. Комплексы триэаноламина с ароксидуксусными кислотами и их металлическими солями – новый класс биологически активных соединений / С. Н. Адамович [и др.] // ЖОХ. – 2008. – Т. 78. - №9. – С.1523-1528.
- [53] Long, D. L. A High-Nuclearity “Celtic-Ring” Isopolyoxotungstate,  $[H_{12}W_{36}O_{120}]^{12-}$ , That Captures Trace Potassium Ions / D. L. Long [et. al] // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – Vol. 126. – P. 13880-13881.
- [54] Студенцов, Е. П. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков / Е.П. Студенцов [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – № 4. –С. 3-43.
- [55] Регистр лекарственных средств России. – М.: Информхим, 1995. – 487 С.
- [56] Пат. 2063749 РФ, МПК<sup>8</sup> А 61 К 31/185. Лекарственное средство, обладающее адаптогенным действием / М. Г. Воронков, Е. Я. Каплан, В. М. Дьяков [и др.]. – Заявл. 24.02.1994; опубл. 20.07.1996, Бюл. № 20.
- [57] Воронков, М. Г. Применение трекрезана для повышения репродуктивной способности млекопитающих и жизнеспособности их потомства / М.Г. Воронков [и др.] // Докл. АН. – 1999. – Т. 364. – № 5. – С. 703-707.
- [58] Воронков, М.Г. Эффективность добавки трекрезана в рацион цыплят / М.Г. Воронков [и др.] // Док. РАСХН. – 2003. – № 2. – С. 39 – 41.

- [59] Павел, Ю.Г. Стимулирование трекрезаном антителогенеза потомства экспериментальных животных в эмбриональный период / Ю.Г. Павел [и др.] // Докл. АН. – 2002. – Т. 385. – № 3. – С. 419-421.
- [60] Расулов, М. М. Трекрезан как активатор мРНК аминоксил-тРНК-синтетазы / М.М. Расулов [и др.] // ХФЖ. – 2011. – Т. 45. – № 7. – С. 3-6.
- [61] Колесникова, О. П. Трекрезан как модулятор гемо- и иммунопоеза / О. П. Колесникова [и др.] // ДАН. – 2003. – Т. 391. – №3. – С. 410-412.
- [62] Воронков, М. Г. Канцеростатическая и протектно-адаптационная активность трис-(2-гидроксиэтил) аммониевых солей арилгетероуксусных кислот / М. Г. Воронков, А. Н. Мирскова, Г. Г. Левковская // ДАН. – 2002. – Т. 386. – №3. – С. 411-414.
- [63] Колесникова, О. П. Алканоламмониевые соли *o*-крезоксид- и *p*-хлоркрезоксидуксусных кислот как модуляторы иммунопоеза и цитостатики / О. П. Колесникова [и др.] // ДАН. – 2009. – Т. 425. – №4. – С. 556-560.
- [64] Мирскова, А. Н. Трис-(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метил- и 2-метил-4-хлор-феноксидацетаты – эффективные ингибиторы агрегации тромбоцитов и антиоксиданты / А. Н. Мирскова [и др.] // ДАН. – 2010. – Т. 433. – №5. – С. 710-712.
- [65] Мирскова, А. Н. Направленный синтез и иммуноактивные свойства (2-гидроксиэтил)аммониевых солей 1-*R*-индол-3-илсульфанил(сульфонил)алканкарбоновых кислот / А. Н. Мирскова [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. – 2010. – № 12. – С. 2181-2190.
- [66] Колесникова, О. П. Иммуно- и эритропоеза активные свойства индол-3-илсульфанилацетата трис-(2-гидроксиэтил)аммония / О. П. Колесникова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30. – № 6. – С. 12-19.
- [67] Мирскова, А. Н. 2-Гидроксиэтиламмониевые соли органилсульфанил(сульфонил)уксусных кислот – новые фармакологические соединения / А. Н. Мирскова [и др.] // Химия в интересах устойчив. развития. – 2011. – Т. 19. – № 5. – С. 467-478.

- [68] Мирскова, А. Н. Индол-3-ил-сульфанилацетат трис-(2-гидроксиэтил)аммония – эффективный стабилизатор клеточных мембран и антиоксидант / А. Н. Мирскова [и др.] // ДАН. – 2010. – Т. 435. – №4. – С. 561-563.
- [69] Мирскова, А. Н. Алканоламмониевые соли органилсульфанил(сульфонил)уксусных кислот - новые стимуляторы биологических процессов / А. Н. Мирскова [и др.] // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – №10. – С. 1501-1508.
- [70] Адамович, С. Н. Биологически активные протонные (2-гидроксиэтил)аммониевые ионные жидкости. Жидкий аспирин / С. Н. Адамович [и др.] // Изв. РАН. Сер. хим. – 2012. – № 6. – С. 1246-1247.
- [71] Petrovic, Z. D. Antimicrobial activity of the ionic liquids triethanolamine acetate and diethanolamine chloride, and their corresponding Pd(II) complexes / Z. D. Petrovic [et. al] // J. Mol. Liq. – 2012. – Vol. 170. – P. 61–65.
- [72] Шведене, Н. В. Ионные жидкости в электрохимических сенсорах / Н. В. Шведене, Д. В. Чернышев, И. В. Плетнев // Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2008. – Т. LII. – №2. – С. 80-91.
- [73] Бурмистр, М. В. Современное состояние и основные тенденции развития перспективных ионных жидкостей / М. В. Бурмистр [и др.] // Вестн. УдГУ. Физика. Химия. – 2012. – № 1. – С. 55-68.
- [74] Welton, T. Ionic liquids in catalysis / T. Welton // Coordination Chemistry Reviews. – 2004. – Vol. 248. – P. 2459–2477.
- [75] Singh, V. V. Applications of Ionic Liquids in Electrochemical Sensors and Biosensors / V. V. Singh [et. al] // International Journal of Electrochemistry. – 2012. – Vol. 2012. – 19 P. (Article ID 165683).
- [76] Wang, X. A review on the transport properties of ionic liquids / X. Wang, Y. Chi, T. Mu // J. Mol. Liq. – 2014. – Vol. 193. – P. 262–266
- [77] Pinkert, A. Density, viscosity and electrical conductivity of protic alkanolammonium ionic liquids / A. Pinkert [et. al] // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2011. – Vol. 13. – P. 5136–5143.

- [78] Greaves, T. L. Protic Ionic Liquids: Solvents with Tunable Phase Behavior and Physicochemical Properties / T. L. Greaves [et. al] // *J. Phys. Chem. B.* – 2006. – Vol. 110. – P. 22479-22487.
- [79] Zhai, L. Hydroxyl ammonium ionic liquids synthesized by water-bath microwave: Synthesis and desulfurization / L. Zhai [et. al] // *Journal of Hazardous Materials.* – 2010. – Vol. 177. – P. 807–813.
- [80] Sharma, Y. O. CO<sub>2</sub> absorbing cost-effective ionic liquid for synthesis of commercially important alpha cyanoacrylic acids: A safe process for activation of cyanoacetic acid / Y. O. Sharma, M. S. Degani // *Green Chem.* – 2009. – Vol. 11. – P. 526–530.
- [81] Kurnia K. A. Thermodynamic properties of CO<sub>2</sub> absorption in hydroxyl ammonium ionic liquids at pressures of (100–1600) kPa / K.A. Kurnia [et. al] // *J. Chem. Thermodynamics.* – 2009. – Vol. 41. – P. 1069–1073.
- [82] Yuan, X. L. Hydroxyl Ammonium Ionic Liquids: Synthesis, Properties, and Solubility of SO<sub>2</sub> / X. L. Yuan, S. J. Zhang, X. M. Lu // *J. Chem. Eng. Data.* – 2007. – Vol. 52. – P. 596-599.
- [83] Yuan, X. Solubilities of CO<sub>2</sub> in hydroxyl ammonium ionic liquids at elevated pressures / X. Yuan [et. al] // *Fluid Phase Equilibria.* – 2007. – Vol. 257. – P. 195–200.
- [84] Huang, K. Protic ionic liquids for the selective absorption of H<sub>2</sub>S from CO<sub>2</sub>: Thermodynamic analysis / K. Huang [et. al] // *Thermodynamics and Molecular-Scale Phenomena.* – 2014. – Vol. 60. – P. 4232-4240.
- [85] Shen, C. Effect of mono-, di- and tri-ethanolammonium tetrafluoroborate protonic ionic liquids on the volatility of water, ethanol, and methanol / C. Shen [et. al] // *Fluid Phase Equilibria.* – 2011. – Vol. 303. – P. 103–110.
- [86] Shen, C. Effect of mono-, di- and tri-ethanolammonium tetrafluoroborate protonic ionic liquids on vapour liquid equilibria of ethanol aqueous solution / C. Shen [et. al] // *J. Chem. Thermodynamics.* – 2011. – Vol. 43. – P. 452–457.
- [87] Wang, J. F. Boiling temperature measurement for water, methanol, ethanol and their binary mixtures in the presence of a hydrochloric or acetic salt of mono-,

di- or tri-ethanolamine at 101.3 kPa / J. F. Wang [et. al] // J. Chem. Thermodynamics. – 2009. – Vol. 41. – P. 167–170.

[88] Yue, C. Knoevenagel condensation reaction catalyzed by task-specific ionic liquid under solvent-free conditions / C. Yue [et. al] // Catalysis Communications. – 2008. – Vol. 9. – P. 1571–1574.

[89] 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  $\beta$ -Nitrostyrenes / A. Alizadeh, M. M. Khodaei, A. Eshghi // J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 75. – P. 8295–8298.

[90] Chavan, S. S. Cost-effective ionic liquid for environmentally friendly synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / S. S. Chavan, Y. O. Sharma, M. S. Degani // Green Chemistry Letters and Reviews. – 2009. – Vol. 2. – No. 3. – P. 175-179.

[91] Sharma, Y. O. Green and mild protocol for hetero-Michael addition of sulfur and nitrogen nucleophiles in ionic liquid / Y. O. Sharma, M. S. Degani // J. Mol. Catalysis A: Chemical. – 2007. – Vol. 277. – P. 215–220.

[92] Cui, P. Ionic liquid enhanced alkylation of iso-butane and 1-butene / P. Cui [et. al] // Catalysis Today. – 2013. – Vol. 200. – P. 30-35.

[93] Zolfigol, M. A. Iodine-catalyzed synthesis of novel Hantzsch N-hydroxyethyl 1,4-dihydropyridines under mild conditions / M. A. Zolfigol [et. al] // J. Mol. Catalysis A: Chemical. – 2007. – Vol. 261. – P. 88–92.

[94] Peric, B. (Eco)toxicity and biodegradability of selected protic and aprotic ionic liquids / B. Peric [et. al] // J. Hazard. Mater. – 2013. – Vol. 261. – P. 99–105.

[95] Peric, B. M. Chapter 6. Green chemistry: ecotoxicity and biodegradability of ionic liquids / B. M. Peric [et. al] // in Recent Advances in Pharmaceutical Sciences II. – Transworld Research Network, 2012. – P. 89-113.

[96] Peric, B. A comparative study of the terrestrial ecotoxicity of selected protic and aprotic ionic liquids / B. Peric [et. al] // Chemosphere. – 2014. – Vol. 108. – P. 418-425.

- [97] Naushad, M. Effect of ionic liquid on activity, stability, and structure of enzymes: A review / M. Naushad [et. al] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2012. – Vol. 51. – P. 555 – 560.
- [98] Guo, H. X. Bis(triethanolamine)nickel(II) sulfate / H. X. Guo, Z. X. Du, X. Z. Li // Acta Cryst. – 2009. – Vol. E65. – P. m810–m811.
- [99] Haukka, M. Bis(triethanolamine- $k^3N,O,O'$ )nickel(II) benzene-1,4-dicarboxylate / M. Haukka [et. al] // Acta Cryst. – 2005. – Vol. E61. – P. m2746–m2748.
- [100] Topcu, Y. Bis(triethanolamine- $N,O,O'$ )nickel(II) bis(saccharinate) / Y. Topcu [et. al] // Acta Cryst. – 2001. – Vol. E57. – P. m82-m84.
- [101] Yesilel, O. Z. Bis(triethanolamine- $k^3N,O,O'$ )-nickel(II) squarate / O. Z. Yesilel [et. al] // Acta Cryst. – 2004. – Vol. E60. – P. m228-m230.
- [102] Dumitriu, A. M. C. Cu(II) and Ni(II) complexes with a tri-, tetra- or hexadentate triethanolamine ligand: Structural characterization and properties / A. M. C. Dumitriu [et. al.] // Polyhedron. – 2013. – Vol. 50. – P. 255 –263.
- [103] Krabbes, I. Bis(triethanolamine- $O,O'$ )nickel(II) diacetate / I. Krabbes, W. Seichter, K. Gloe // Acta Cryst. – 2000. – Vol. C56. – P. e178.
- [104] Mirskova, A. N. Reaction of pharmacological active tris-(2-hydroxyethyl)ammonium 4-chlorophenylsulfanylacetate with  $ZnCl_2$  or  $NiCl_2$ : first conversion of a protic ionic liquid into metallated ionic liquid / A. N. Mirskova [et. al] // Chemistry Central Journal. – 2013. – Vol. 7. – P. 34-38.
- [105] Gao, S. Bis(triethanolamine)cobalt(II) benzene-1,4-dioxydiacetate / S. Gao [et. al] // Acta Cryst. – 2004. – Vol. E60. – P. m462-m464.
- [106] Topcu, Y. Synthesis, Characterization and Spectral Studies of Triethanolamine Complexes of Metal Saccharinates. Crystal Structures of  $[Co(TEA)_2](SAC)_2$  and  $[Cu_2(\mu-TEA)_2(SAC)_2] \cdot 2(CH_3OH)$  / Y. Topcu [et. al] // J. Coord. Chem. – 2002. – Vol. 55. – P. 805-815.
- [107] Ward, A. J. Bis(2,2',2''-nitrilotriethanol)cobalt(II) bis(acetate) / A.J. Ward [et. al] // Acta Cryst. – 2006. – Vol. E62. – P. m2429–m2431.



- [108] Topcu, Y. Bis(triethanolamine-*N,O,O'*)zinc(II) disaccharinate / Y. Topcu, V. T. Yilmaz, C. Thone // *Acta Cryst.* – 2001. – Vol. E57. – P. m600-m602.
- [109] Ucar, I. Bis(triethanolamine-*k<sup>3</sup>N,O,O'*)copper(II) squarate / I. Ucar [et. al] // *Acta Cryst.* – 2004. – Vol. E60. – P. m322-m324.
- [110] Krabbes, I. Struktur und thermische Zersetzung von Bis(triethanolamin)kupfer(II)-acetat  $[\text{Cu}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\}_2](\text{CH}_3\text{COO})_2$  / I. Krabbes [et. al] // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 1999. – Vol. 625. – P. 1562-1565.
- [111] Andac, O. Bis(triethanolamine)cadmium(II) and -mercury(II) saccharinates: seven-coordinate complexes containing both tri- and tetradentate triethanolamine ligands / O. Andac [et. al] // *Acta Cryst.* – 2001. – Vol. C57. – P. 1381-1384.
- [112] Ucar, I. A capped trigonal prismatic cadmium complex with tetra- and tridentate ligands: bis(triethanolamine)-*k<sup>3</sup>N,O,O'*; *k<sup>4</sup>N,O,O',O''*-cadmium(II) squarate monohydrate / I. Ucar [et. al] // *Acta Cryst.* – 2004. – Vol. C60. – P. m392-m394.
- [113] 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 // *J. Mol. Struct.* – 2002. – Vol. 610. – P. 99-103.
- [114] Andruh, M. Syntheses and Structures of Three Mononuclear Coordination Compounds Containing Six- and Seven-Coordinated Manganese(II) Ions / M. Andruh [et. al] // *Z. Naturforsch.* – 1993. – Vol. 48b. – P. 591–597.
- [115] Kazak, C. An eight-coordinate strontium complex with two tetradentate triethanolamine ligands: synthesis, IR spectra, thermal analysis and crystal structure of bis(triethanolamine)strontium(II) saccharinate / C. Kazak [et. al] // *J. Mol. Struct.* – 2003. – Vol. 657. – P. 351–356.
- [116] Naiini, A. A. Alkali and alkaline earth metal chloride complexes of triethanolamine: the structure of  $[\text{Sr}(\text{TEA})_2]\text{Cl}_2$  / A. A. Naiini, V. G. Young Jr, J. G. Verkade // *Polyhedron.* – 1997. – Vol. 16. – P. 2087-2092.
- [117] Poonia, N. S. Bis(triethanolamine)strontium(II) bis(2,4-dinitrophenolate) / N. S. Poonia [et. al] // *Acta Cryst.* – 1999. – Vol. C55. – P. 24-26.

- [118] Sienkiewicz, A. V. Direct synthesis and crystal structure of lead(II) complexes with 2,2',2''-nitrilotriethanol / A. V. Sienkiewicz, V. N. Kokozay // *Polyhedron*. – 1994. – Vol. 13. – P. 1431-1437.
- [119] 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. – Vol. 14. – P. 393-400.
- [120] Starynowicz, P. An Ytterbium(II) Complex with Triethanolamine / P. Starynowicz, K. Gatner // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 2003. – Vol. 629. – No. 4. – P. 722-726.
- [121] Starynowicz, P. Synthesis and structure of bis(triethanolamine)europium(II) diperchlorate / P. Starynowicz // *Journal of Alloys and Compounds*. – 2001. – Vol. 323–324. – P. 159–163.
- [122] Kumar, R. Synthesis, crystal structure investigation, DFT analyses and antimicrobial studies of silver(I) complexes with *N,N,N',N''*-tetrakis(2-hydroxyethyl/propyl) ethylenediamine and tris(2-hydroxyethyl)amine / R. Kumar [et. al] // *New J. Chem.* – 2014. – Vol. 38. – P. 1186-1198.
- [123] Jia, Z. Preparation of Ag nanoparticles with triethanolamine as reducing agent and their antibacterial property / Z. Jia, H. Sun, Q. Gu / *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* – 2013. – Vol. 419. – P. 174–179.
- [124] Kocareva, T. Ag and AgO thin film formation in  $Ag^+$ -triethanolamine solutions / T. Kocareva, I. Grozdanov, B. Pejova // *Materials Letters*. – 2001. – Vol. 47. – P. 319–323.
- [125] Kapteijn, G. M. Hydrogen Bonding and Conformational Analysis of Chelate-Stabilized Alkoxopalladium(II) Complexes Derived from Amino Alcohol Ligands / G.M. Kapteijn [et. al] // *Chem. Ber. Recl.* – 1997. – Vol. 130. – P. 35-44.
- [126] Yesilel, O. Z. Synthesis, Spectrothermal Behaviour and Molecular Structure of Aquaorotatotriethanolaminenickel(II) Monohydrate / O. Z. Yesilel [et. al] // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 2005. – Vol. 631. – P. 3100-3103.
- [127] Ashurov, J. M. Mixed-ligand complexes of Zn(II), Cd(II) and Cu(II) with triethanolamine and p-nitrobenzoic acid: Syntheses and crystal structures / J. M.

Ashurov, A. B. Ibragimov, B. T. Ibragimov // Polyhedron. – 2015. – Vol. 102. – P. 441-446.

[128] Olmez, H. Synthesis, spectroscopy, thermal behaviour and molecular structure of orotatotriethanolaminecopper(II) monohydrate / H. Olmez [et. al] // Zeitschrift fur Kristallographie - Crystalline Materials. – 2004. – Vol. 219. – P. 300-304.

[129] Kovbasyuk, L. A. Triethanolamine copper chloride prepared from zerovalent metal: another polymorph of a known Cu(II) compound or a mixed-valence complex with all-trigonal bipyramidal copper? / L. A. Kovbasyuk [et. al] // Crystal Engineering. – 2001. – Vol. 4. – P. 201–213.

[130] Yilmaz, V. T. Synthesis, spectral, thermal and structural characterization of  $\{[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_3][\text{Cu}(\text{MAL})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_\infty$  and  $[\text{Cu}(\text{MAL})(\text{TEA})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (MAL = malonate and TEA = triethanolamine) / V. T. Yilmaz, E. Senel // Transition Metal Chemistry. – 2004. – Vol. 29. – P. 336–342.

[131] Lutz, M. Redetermination of chloro(triethanolaminate)zinc(II) at 150 K / M. Lutz, R. Bakker // Acta Cryst. – 2003. – Vol. E59. – P. m74-m76.

[132] Guo, H. X. Diaqua(triethanolamine)copper(II) sulfate monohydrate / H. X. Guo, S. K. Huang, X. Z. Li // Acta Cryst. – 2009. – Vol. E65. – P. m891.

[133] Gao, S. Aqua(1H-imidazole- $kN^3$ )(triethanolamine- $k^3O$ )copper(II) perchlorate hemi(benzene-1,4-dioxyacetate) / S. Gao [et. al] // Acta Cryst. – 2004. – Vol. E60. – P. m94-m95.

[134] Kumar, R. Synthesis, crystal structure determination and antimicrobial studies of copper(II) picrate complexes with N,N,N',N''-tetrakis(2-hydroxyethyl/propyl) ethylenediamine and tris(2-hydroxyethyl)amine / R. Kumar [et. al] // Polyhedron. – 2013. – Vol. 56. – P. 55–61.

[135] Sharma, R. P. Magnetic behaviour vs. structural changes in an isomeric series of binuclear copper(II) complexes: an experimental and theoretical study / R.P. Sharma [et. al] // New J. Chem. – 2014. – Vol. 38. – P. 574-583.

- [136] Kirillov, A. M. Mild Peroxidative Oxidation of Cyclohexane Catalyzed by Mono-, Di-, Tri-, Tetra- and Polynuclear Copper Triethanolamine Complexes / A. M. Kirillov [et. al] // *Adv. Synth. Catal.* – 2006. – Vol. 348. – P. 159 – 174.
- [137] Tudor, V. Intramolecular versus intermolecular exchange pathways in the binuclear complex  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{tea})_2(4,4'\text{-bipy})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{H}_3\text{tea}$ =triethanolamine and  $4,4'\text{-bipy}$ =4,4'-bipyridine) / V. Tudor [et. al] // *Polyhedron.* – 2001. – Vol. 20. – P. 3033–3037.
- [138] Johnstone, J.A. Triethanolamine Zinc Phosphite,  $(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3)\text{Zn}_2(\text{HPO}_3)$ : A Templated Network or a Network of Clusters? / J. A. Johnstone, W. T. A. Harrison / *Inorg. Chem.* – 2004. – Vol. 43. – P. 4567-4569.
- [139] Ozarowski, A. Metal–Metal Interactions in Trinuclear Copper(II) Complexes  $[\text{Cu}_3(\text{RCOO})_4(\text{H}_2\text{TEA})_2]$  and Binuclear  $[\text{Cu}_2(\text{RCOO})_2(\text{H}_2\text{TEA})_2]$ . Syntheses and Combined Structural, Magnetic, High-Field Electron Paramagnetic Resonance, and Theoretical Studies / A. Ozarowski [et. al] // *Inorg. Chem.* – 2015. – Vol. 54. – P. 11916–11934.
- [140] Escovar, R. M. Synthesis and Characterization of New Mono-, Di-, and Trinuclear Copper(II) Triethanolamine-Carboxylate Complexes / R. M. Escovar [et. al] // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 2005. – Vol. 631. – P. 2867-2876.
- [141] Tudor, V. A new ferromagnetically coupled  $\mu$ -alkoxo– $\mu$ -acetato copper(II) trinuclear complex:  $[\text{Cu}_3(\text{H}_2\text{tea})(\text{Htea})(\text{CH}_3\text{COO})_2](\text{ClO}_4)$  ( $\text{H}_3\text{tea}$  = triethanolamine) / V. Tudor [et. al] // *Inorganica Chimica Acta.* – 2005. – Vol. 358. – P. 2066–2072.
- [142] Karabach, Y. Y. Copper(II) coordination polymers derived from triethanolamine and pyromellitic acid for bioinspired mild peroxidative oxidation of cyclohexane / Y.Y. Karabach [et. al] // *Journal of Inorganic Biochemistry.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1190–1194.
- [143] Atria, A. M. A Cu(II) polymeric complex surveying triethanolamine and 1,2-di(4-pyridyl)ethylene as bridging ligands / A. M. Atria [et. al] // *J. Chil. Chem. Soc.* – 2015. – Vol. 60. – No. 3. – P. 3059-3062.

- [144] Karabach, Y. Yu. An Aqua-Soluble Copper(II)–Sodium Two-Dimensional Coordination Polymer with Intercalated Infinite Chains of Decameric Water Clusters / Y. Yu. Karabach [et. al] // *Crystal Growth & Design*. – 2006. – Vol. 6. – P. 2200-2203.
- [145] Whitmire, K. H. Triethanolamine complexes of copper / K.H. Whitmire [et. al] // *Inorganica Chimica Acta*. – 1999. – Vol. 294. – P. 153–162.
- [146] Пат. 2418580 РФ, МПК А 61 К 31/133, А 61 К 33/30, А 61 Р 39/02. Цинксодержащий антидот отравления этанолом и способ лечения с его использованием / М. Г. Воронков, Г. А. Кузнецова, А. Ю. Федорин [и др.]. – Заявл. 29.12.2009; опубл. 20.05.2011, Бюл. № 14.
- [147] Пат. 2425676 РФ, МПК А 61 К 31/315, А 61 К 31/133, А 61 К 33/30, А 61 Р 39/02. Антидот монооксида углерода и способ его применения / М. Г. Воронков, А. Ю. Федорин, А. В. Машанов [и др.]. – Заявл. 11.05.2010; опубл. 10.08.2011, Бюл. № 22.
- [148] Колесникова, О. П. Скрининг иммуноактивных свойств комплексов триэтаноламина с солями биомикроэлементов / О. П. Колесникова [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2009. - № 6(140). – С. 73-79.
- [149] Шмаков, В. Н. Влияние О-гидрометаллатранов на рост растительных клеток в культуре / В. Н. Шмаков [и др.] // Докл. АН. – 2006. – Т. 410. – № 5. – С. 716-717.
- [150] Расулов, М. М. Комплекс бис-(2-метилфеноксиацетат)цинка с трис-(2-гидроксиэтил)амином - активатор синтеза суммарной триптофанил - тРНК-синтетазы / М. М. Расулов [и др.] // Докл. АН. – 2012. – Т. 444. – № 2. – С. 219-220.
- [151] Zhu, M. Copper-triethanolamine complex as efficient and active catalyst for selective oxidation of alkylarenes to phenyl ketones by tert-butylhydroperoxide / M. Zhu [et. al] // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48. – P. 9108–9111.
- [152] Адамович, С. Н. Катализируемое гидрометаллатранами региоселективное гидросилилирование стирола и фенилацетилена / С. Н.

Адамович, Р. Г. Мирсков, А. Н. Мирскова // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. – № 9. – С. 2275–2276.

[153] Буслаев, Г. С. Синтез, молекулярная структура и колебательные спектры хлорида тетракис(2-гидроксиэтил)аммония и его прекурсора и метаболита – триэтаноламина / Г.С. Буслаев [и др.] // ЖОХ. – 2014. – Т. 84. - № 10. – С. 1624-1628.

[154] Wen, W.-Y. Activity Coefficients and Molal Volumes of Two Tetraethanolammonium Halides in Aqueous Solutions at 25° / W.-Y. Wen, S. Saito // J. Phys. Chem. – 1965. – Vol. 69(10). – P. 3569–3574.

[155] Evans, D. F. Interaction of the Tetraethanolammonium Ion with Water as Determined from Transport Properties / D. F. Evans, G. P. Cunningham, R. L. Kay // J. Phys. Chem. – 1966. – Vol. 70(9). – P. 2974–2980.

[156] Das, D. Improved activity of horseradish peroxidase (HRP) in ‘specifically designed’ ionic liquid / D. Das, A. Dasgupta, P. K. Das // Tetrahedron Letters. – 2007. – Vol. 48. – P. 5635–5639.

[157] Воронков, М. Г. Оксатран – родоначальник нового семейства атранов. Кристаллическая и молекулярная структура N-оксида триэтаноламина / М. Г. Воронков [и др.] // ДАН. – 2014. – Т. 458. - №3. – С. 287-290.

[158] Kemmitt, T. Four-centre hydrogen bonds: a triethanolamine-triethanolamine oxide complex / T. Kemmitt [et. al] // Acta Crystallogr. – 2002. – Vol. E58. – P. o851-o852.

[159] Адамович, С. Н. Новые биологически активные арилхалькогенилацетаты на основе N-оксида триэтаноламина / С. Н. Адамович [и др.] // Изв. АН. Сер. Хим. – 2016. – №3. – С. 826-827.

[160] Кондратенко, Ю. А. Триэтаноламмониевые соли биологически активных карбоновых кислот / Ю. А. Кондратенко [и др.] // ЖОХ. – 2015. – Т. 85. – №12. – С. 1978-1983.

[161] Кондратенко, Ю. А. Триэтаноламмониевые соли карбоновых кислот. Молекулярное строение и взаимодействие с солями Ag(I) / Ю. А. Кондратенко, Т. А. Кочина // Тезисы докладов научного форума «Новые

материалы. Дни науки. Санкт-Петербург 2015» (20-22 октября 2015 г., Санкт-Петербург). – Спб, 2015. – С. 91-94.

[162] Kondratenko, Y. Triethanolammonium salicylate – protic alkanolammonium ionic liquid / Y. Kondratenko [et. al] // *J. Mol. Liq.* – 2016. – Vol. 221. – P. 1218-1224.

[163] Fundamensky, V. S. Ionic liquids based on triethanolammonium salts of dicarboxylic acids (oxalic, malonic, succinic). Crystal structure and cation-anion interaction / V.S. Fundamensky [et. al] // *J. Mol. Liq.* – 2017. – Vol. 230. – P. 113–120.

[164] Кондратенко, Ю. А. Протонные алканоламмониевые ионные жидкости на основе триэтаноламмониевых солей карбоновых кислот / Ю. А. Кондратенко, Т. А. Кочина, В. С. Фундаменский // *ФХС.* – 2016. – Т. 42. – №6. – С. 807-814.

[165] Кондратенко, Ю. А. Триэтаноламмониевые соли карбоновых кислот: синтез, исследование и дизайн новых соединений / Ю. А. Кондратенко, Т. А. Кочина // Тезисы докладов симпозиума «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства» (24-26 ноября 2015 г. Санкт-Петербург). – Спб, 2015. – С. 143-144.

[166] Кондратенко, Ю. А. Характеристика протонных ионных жидкостей на основе триэтаноламмониевых солей биологически активных карбоновых кислот и их влияние на ростовые свойства гриба *Rhizopus oryzae* / Ю. А. Кондратенко [и др.] // *ФХС.* – 2017. – Т. 43. – №5. – С. 496-503.

[167] Kaliner M. Tunable aryl alkyl ionic liquids with weakly coordinating bulky borate anion / M. Kaliner, T. Strassner // *Tetrahedron Letters.* – 2016. – Vol. 57. – P. 3453–3456.

[168] Min, G. H. Synthesis and properties of ionic liquids: imidazolium tetrafluoroborates with unsaturated side chains / G. H. Min [et. al] // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 27. – №6. – P. 847–852.

- [169] Min, G. H. Synthesis and physicochemical properties of ionic liquids: 1-alkenyl-2,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborates / G. H. Min [et. al] // Bull. Korean Chem. Soc. – 2007. – Vol. 28. – №9. – P. 1562–1566.
- [170] Ullah, Z. Thermal stability and kinetic study of benzimidazolium based ionic liquid / Z. Ullah [et. al] // Procedia Engineering. – 2016. – Vol. 148. – P. 215 – 222.
- [171] Makhoukhi, B. Synthesis of bisimidazolium–ionic liquids: Characterization, thermal stability and application to bentonite intercalation / B. Makhoukhi, D. Villemin, M. A. Didi // Journal of Taibah University for Science. – 2016. – Vol. 10. – P. 168–180.
- [172] Crosthwaite, J. M. Phase transition and decomposition temperatures, heat capacities and viscosities of pyridinium ionic liquids / J. M. Crosthwaite // J. Chem. Thermodynamics. – 2005. – Vol. 37. – P. 559–568.
- [173] Xue, Zh. Thermal stabilities and decomposition mechanism of amino- and hydroxyl-functionalized ionic liquids / Zh. Xue [et. al] // Thermochemica Acta. – 2014. – Vol. 578. – P. 59– 67.
- [174] Er, H. Properties of protic ionic liquids composed of N-alkyl (= hexyl, octyl and 2-ethylhexyl) ethylenediaminum cations with trifluoromethanesulfonate and trifluoroacetate anion / H. Er, H. Wang // J. Mol. Liq. – 2016. – Vol. 220. – P. 649-656.
- [175] Santos, D. Synthesis and physico-chemical properties of two protic ionic liquids based on stearate anion / D. Santos [et. al] // Fluid Phase Equilibria. – 2014. – Vol. 376. – P. 132-140.
- [176] Zhao, C. Electrochemistry of room temperature protic ionic liquids / C. Zhao [et. al] // J. Phys. Chem. B. – 2008. – Vol. 112(23). – P. 6923–6936.
- [177] Кондратенко, Ю.А. Хлорид тетракис(2-гидроксиэтил)аммония и новые соединения гипервалентного кремния на его основе / Ю. А. Кондратенко // Тезисы докладов XV Всероссийской молодежной научной конференции с элементами научной школы – «Функциональные материалы: синтез,



свойства, применение» (10-12 декабря 2014 г. Санкт-Петербург). – СПб, 2014. – С. 129-130.

[178] Kondratenko, J. A. New compounds based on (2-hydroxyethyl)amine / J. A. Kondratenko, T. A. Kochina // Book of abstracts of IX International conference of young scientists on chemistry „Mendeleev-2015” (7-10 of April 2015 Saint Petersburg). – P. 245-246.

[179] Kondratenko, Y. Synthesis and crystal structure of two zinc-containing complexes of triethanolamine / Y. Kondratenko [et. al] // Polyhedron. – 2017. – Vol. 130. – P. 176–183.

[180] Кондратенко, Ю. А. Синтез и строение комплекса  $[Zn_2(TEA)(C_6H_5COO)_3]$  / Ю. А. Кондратенко, Т. А. Тучина, Т. А. Кочина // Тезисы докладов XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (26-30 сентября 2016 г. Екатеринбург). – Екатеринбург, 2016. – Т. 1. – С. 227.

[181] Ushakov, I. A. The NMR study of biologically active metallated alkanol ammonium ionic liquids / I. A. Ushakov [et. al] // J. Mol. Struct. – 2016. – Vol. 1103. – P. 125-131.

[182] Кондратенко, Ю.А. Молекулярная и кристаллическая структура металлорганических производных триэтаноламина / Ю. А. Кондратенко [и др.] // Тезисы докладов научной конференции «Неорганическая химия – фундаментальная основа материаловедения керамических, стеклообразных и композиционных материалов» (4-5 марта 2016 г. Санкт-Петербург). – СПб, 2016. – С. 96-99.

[183] Ignatyev, I. Synthesis and characterization of cobalt(II) complexes with triethanolamine and succinate and/or nitrate anions / I. Ignatyev [et. al] // Transition Metal Chemistry. – 2018. – Vol. 43. – No. 2. – P. 127-136.

[184] Кондратенко, Ю. А. Синтез, строение и свойства внутрикомплексных Co(II)-содержащих производных триэтаноламина / Ю. А. Кондратенко, Т. А. Кочина // Тезисы докладов Региональной конференции «Инновационно - технологическое сотрудничество в области химии для развития Северо-

Западного Региона России». (5-7 октября 2016 г. Санкт-Петербург). – СПб, 2016. – С. 62.

[185] Кондратенко, Ю. А. Синтез и строение металлоорганических производных триэтанолamina / Ю. А. Кондратенко, Т. А. Кочина // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016» (27 июня – 1 июля 2016 г., Санкт-Петербург (пос. Репино)). – СПб, 2016. – С. 758-759.

[186] Bellamy, L. J. A simple relationship between the infra-red stretching frequencies and the hydrogen bond distances in crystals / L. J. Bellamy, A. J. Owen // *Spectrochim. Acta.* – 1969. – Vol. 258. – P. 329-333.

[187] Кондратенко, Ю. А. Синтез, строение и термическое поведение комплекса  $\{Co_2[N(CH_2CH_2OH)_3]_2Cl_2\}Cl_2$  / Ю. А. Кондратенко // *ЖОХ.* – 2017. – Т. 87. – №4. – С. 698-700.

[188] Kondratenko, Y. A. Synthesis, structure and properties of complexes based on the tris(2-hydroxyethyl)amine, biogenic metals and carboxylic acids / Y. A. Kondratenko, I. S. Ignatyev, T. A. Kochina // *Book of Abstracts of 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry.* (October 2-6, 2017, Nizhny Novgorod). – P. Y34.

[189] Zhang, Zh. Y. Production of lactic acid from renewable materials by *Rhizopus* fungi / Zh. Y. Zhang, B. Jin, J. M. Kelly // *Biochemical Engineering Journal.* – 2007. – Vol. 35. – P. 251-263.

[190] Chunmei, G. Improvement of L(+)-Lactic Acid production of *Rhizopus oryzae* by low-energy ions and analysis of its mechanism / G. Chunmei [et. al] // *Plasma Sci. Technol.* – 2008. – Vol. 10. – No. 1. – P. 131-135.

[191] Няникова, Г. Г. Исследование условий культивирования *Rhizopus oryzae* для получения молочной кислоты и биосорбента / Г. Г. Няникова, С. М. Комиссарчик, М. В. Хрусталёва // *Известия СПбГТИ(ТУ).* – 2012. – № 17(43). – С. 56-60.

- [192] Watanabe, T. Comparison of sucrose-hydrolyzing enzymes produced by *Rhizopus oryzae* and *Amylomyces rouxii* / T. Watanabe, Y. Oda // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2008. – Vol. 72. – P. 3167-3173.
- [193] Zhang, H. Z. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole type of Fluconazole analogues and their synergistic effects with Chloromycin, Norfloxacin and Fluconazole / H. Z. Zhang [et. al] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 64. – P. 329-344.
- [194] Pahontu, E. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones / E. Pahontu [et. al] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2015. - Vol 19. – No. 4. – P. 865–878.
- [195] Kumar, A. Synthesis and antimicrobial activity of metal complexes from 2-(1'/2'-hydroxynaphthyl)benzoxazoles / A. Kumar, D. Kumar // *Arkivoc.* – 2007. – No. 7. – P. 117-125.
- [196] Anacona, J. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of a Tridentate Schiff Base Derived from Cephalexin and 1,6-Hexanediamine and its Transition Metal Complexes / J. Anacona [et. al] // *Med. Chem.. (Los Angeles).* – 2016. – Vol. 6. – P. 467-473.
- [197] Gottlieb, H. E. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities / H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62(21). – P. 7512-7515.
- [198] Palatinus, L. SUPERFLIP - a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions / L. Palatinus, G. Chapnis // *J. Appl. Cryst.* – 2007. – Vol. 40. – P. 786 -790.
- [199] Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Cryst.* – 2008. – Vol. A64. – P. 112–122.
- [200] Dolomanov, O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov [et. al] // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – Vol. 42. – P. 339–341.
- [201] Agilent Technologies, CrysAlisPro, Version 1.171.36.20 (release 27.06.2012).

- [202] Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // *J. Chem. Phys.* – 1993. – Vol. 98. – P. 5648-5652.
- [203] Lee, C. T. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. T. Lee, W. Yang, R. G. Parr // *Phys. Rev. (B)*. – 1988. – Vol. 37. – P. 785-789.
- [204] Rassolov, V. A. 6-31G\* basis set for atoms K through Zn / V. A. Rassolov [et. al] // *J. Chem. Phys.* – 1998. – Vol. 109. – P. 1223-1229.
- [205] Woon D. E. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon / D. E. Woon, T. H. Dunning Jr. // *J. Chem. Phys.* – 1993. – Vol. 98. – P. 1358-1371.
- [206] Dunning Jr., T. H. A Road Map for the Calculation of Molecular Binding Energies / T. H. Dunning, Jr. // *J. Phys. Chem. (A)*. – 2000. – Vol. 104. – P. 9062-9080.
- [207] Frisch, M. J. Gaussian 09, Revision B.01 / M. J. Frisch [et. al] // Gaussian: Wallingford CT, 2009.
- [208] Юрьев, Ю. К. Практические работы по органической химии / Ю. К. Юрьев. – Изд. Моск. ун-та, 1961. – 420 с.
- [209] Беккер, Х. Ораникум в 2 т. Том 2 / Х. Беккер [и др.]. – 4-е изд., пер. с нем. – М.: Мир, 2008. – Т. 2. – 488 с.
- [210] Saunders, B. C. 164. Toxic Fluorine Compounds Containing the C-F link. Part II. 2-Fluoroethanol and its Derivatives / B. C. Saunders, G. J. Stacey, I. G. I. Wilding // *J. Chem. Soc.* – 1949. – P. 773-777.
- [211] Харитонов, Ю. Я. Безводные салицилаты кобальта(II), никеля(II), цинка и кадмия / Ю. Я. Харитонов, З. К. Туйебахова // *Координационная химия*. – 1984. – Т. 10. – №3. – С. 376-383.