

ОБЗОРЫ

Е.А. Дикусар¹, В.И. Поткин¹, Н.Г. Козлов¹, Д.А. Рудаков¹, С.Г. Стёпин²

ФАРМАКОФОРНЫЕ СОЛИ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И АМИНОВ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ Сообщение 2. Соли элементарноорганических и органических кислот, фосфинов, азотистых оснований, металлов и комплексов металлов

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси
²Витебский государственный технологический университет

Рассмотрены современные данные по синтезу, физико-химическим свойствам и биологической активности солей элементарноорганических и органических кислот с фосфинами и азотистыми основаниями, металлами, комплексами металлов, гидрохлоридами 4-этоксифенилиминометилариллов.

Ключевые слова: соли аминов, трифенилфосфинов, металлов, фениларсоновая кислота, ферроценкарбоновые кислоты, акридон, лупинин, глицерризиновая кислота, солсолидин, фенилиминометиларилы, биологическая активность.

ВВЕДЕНИЕ

В первом сообщении настоящего обзора [1] описан синтез и свойства аминовых и трифенилфосфиновых солей ряда фармакофорных карбоновых кислот и «обычных» оснований, а также синтез солей и свойства фармакофорных, в основном, гетероциклических оснований с рядом простых карбоновых и элементсодержащих кислот. Целью второй части данного обзора было обобщить новые данные по синтезу, физико-химическим свойствам и биологической активности солей элементарноорганических кислот, содержащих мышьяк, железо, бор, с гетероциклическими синтетическими и природными аминами и фосфинами, солей, образованных физиологически активными кислотами и аминами, металлических солей физиологически активных производных карбоновых кислот, гидрохлоридов производных биологически активных аминов, комплексных соединений меди с производными бензимидазола.

В обзоре представлены результаты анализа научных источников литературы, опубликованных, в основном, после 2000 года.

1. Соли фениларсоновой кислоты и гетероциклических аминов. Фениларсоновая кислота широко используется в аналитической химии для осаждения и гравиметрического определения ряда металлов [2]. Мышьякорганические соединения до насту-

пления эпохи антибиотиков находили применение при лечении сифилиса, малярии, возвратного тифа, ангины Венсана, гангрены легких и т. д. Среди них можно назвать такие лекарственные средства, как *сальварсан*, *новарсенол*, *миарсенол*. В настоящее время эти лекарственные средства в современной медицине не используются [3]. Лекарственное средство *дулекс*, представляющее собой водный раствор арсената натрия 1% и нитрата стрихнина 0,1%, применяется в качестве тонизирующего средства при анемии, неврозах, псориазе. Для этой же цели используют мышьяковый ангидрид As_2O_3 (*белый мышьяк*) в дозировках по 0,001 г [3].

В работе [4] описано получение мышьяксодержащих аминовых солей взаимодействием взятых в стехиометрических соотношениях 1:1 фениларсоновой кислоты и гетероциклических аминов (R) в смеси абсолютных метанола и хлороформа. Реакцию проводили при кипячении в течение 15-25 мин. После удаления растворителей в вакууме выход солей составил 98-99% (рисунок 1).

Полученные соли фениларсоновой кислоты проявили себя в качестве эффективных фунгицидов и цитостатиков.

2. Соли ферроцендикарбоновой кислоты с гетероциклическими аминами и трифенилфосфином. Многие производные ферроцена обладают высокой биологической активностью и могут быть использованы в качестве компонентов лекар-

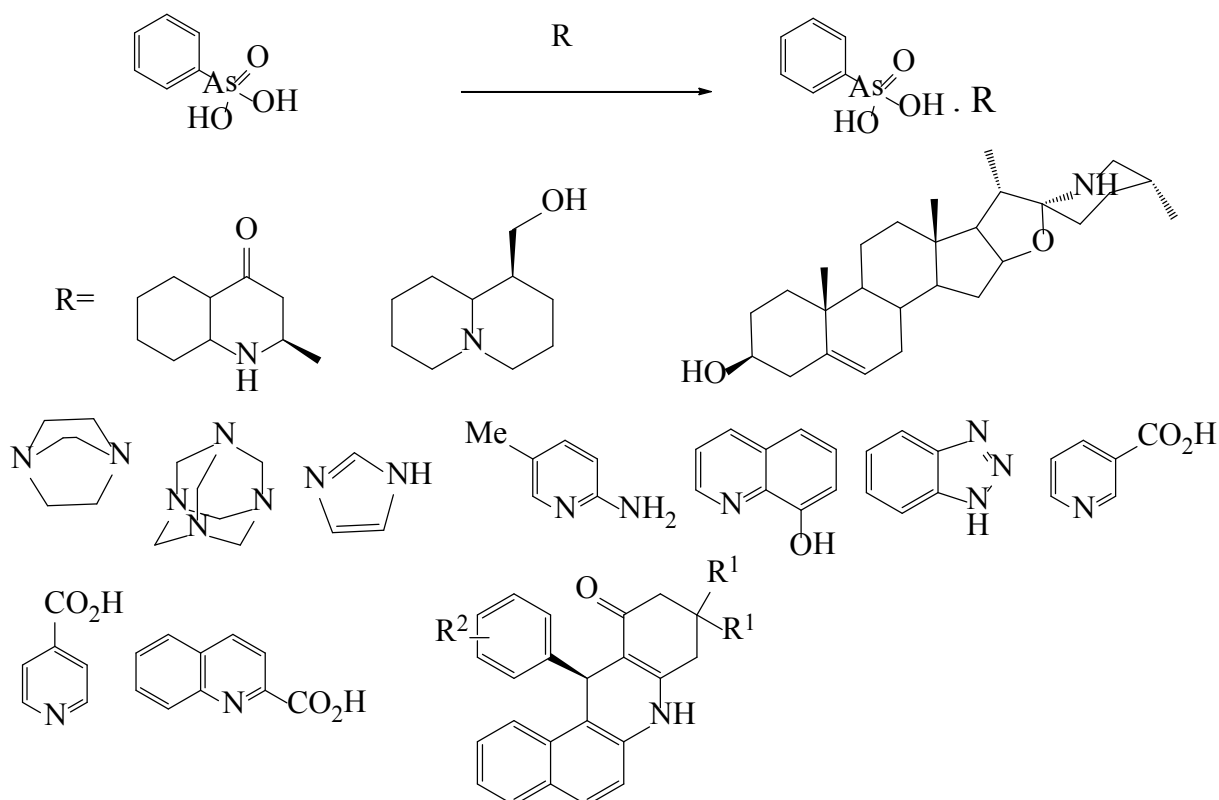


Рисунок 1 – Схема синтеза аминокислотных солей фенол-арсонической кислоты

ственных средств [5]. Среди этих соединений можно назвать *ферроцерон* (натриевая соль 2-карбоксивензилферроцена) [3a].

В работах [6, 7] представлен препаративный метод синтеза солей 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты и алкалоида лупинина, 2*e*-метил-4-оксодекагидрохинолина, соласодина, 8-гидроксихинолина, некоторых гетероциклических аминов – производных алкалоидов группы акридон и трифенилфосфина (R). Были подобраны оптимальные условия получения ранее неописанных аминокислотных солей и трифенилфосфиновой соли взаимодействием взятых в стехиометрических соотношениях (1:2) 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты и гетероциклических аминов или трифенилфосфина в среде абсолютного *n*-бутанола. Синтез проводили при кипячении в течение 10-15 мин. После удаления *n*-бутанола в вакууме выход солей составил 94-97% (рисунок 2).

Полученные соли 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты – интенсивно окрашенные в желто-коричневый цвет хрупкие кристаллические вещества, растворимые при нагревании в *n*-бутаноле и диметилсульфоксиде и не растворимые в воде. Они не гигроскопичны и устойчивы при хранении в запаянных ампулах при температуре 0–5°C в темноте.

3. Аминокислотные соли фармакофорных карбоновых кислот и оснований. В работе [8] соли лупинина с 3- или 4-азометинбензойными кислотами получали твердофазной реакцией лупинина с *E*-3-алкокси-4-ацилоксибензилметил(3- или 4-карбоксивенил)аминами [9, 10], взятыми в стехиометрическом соотношении 1:1. Точные навески (0,0005 моль) исходных соединений тщательно растирали в агатовой ступке в течение 3-5 мин. В процессе растирания реакционной смеси наблюдалось ее плавление с последующим застыванием в виде однородной хрупкой пористой массы. Выход солей лупинина количественный (99-100%), чистота полученных соединений составляла 98±1% (рисунок 3).

Полученные соли – бесцветные или слабоокрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в диметилсульфоксиде, спиртах C₁₋₄, ацетоне, бензоле, хлороформе и плохо растворимые в воде. Соли гигроскопичны, хорошо хранятся в запаянных ампулах при температуре 0–5°C в темноте. Полученные соли лупинина проявили высокую антимикробную активность против штамма возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v [8].

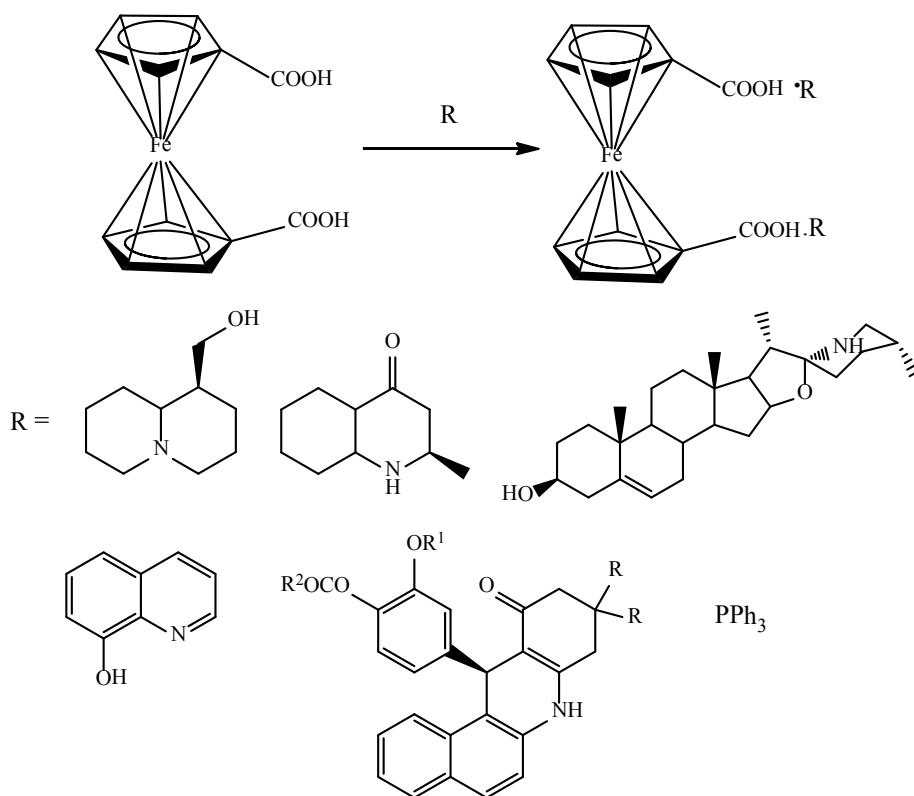


Рисунок 2 – Схема синтеза аминовых и трифенилфосфиновых солей 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты

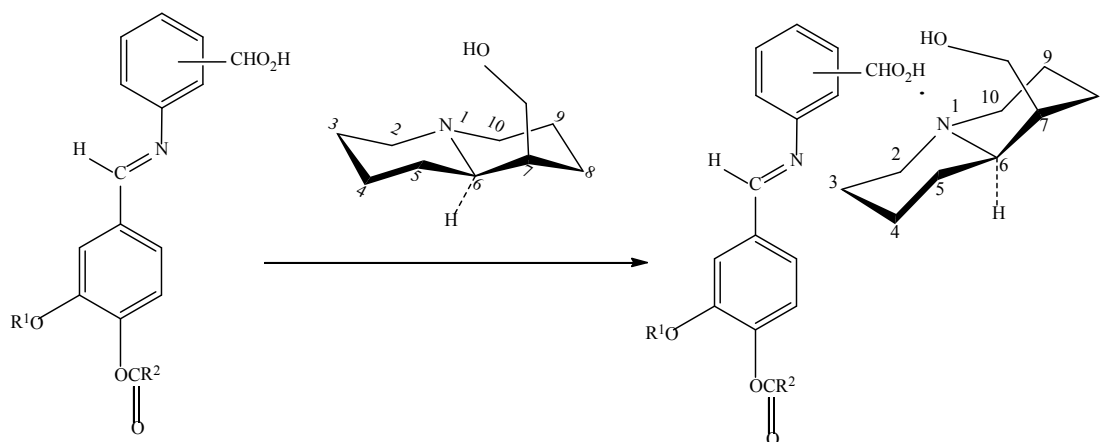


Рисунок 3 – Схема синтеза солей лупинина с азометинбензойными кислотами

В работах [11-13] представлен препаративный синтез солей азометинкарбоновых кислот и некоторых гетероциклических аминов, относящихся к ряду алкалоидов группы акридона и алкалоида соласодина [14,15]. Следует отметить, что исходные азометинкарбоновые кислоты и гетероциклические амины группы акридона являются соединениями, синтезированными на основе доступных природных альдегидофенолов – ванилина и ванилала.

Подобраны оптимальные условия получения аминовых солей взаимодействием взятых в стехиометрических соотношениях 1:1 азометинкарбоновых кислот и гетероциклических аминов в среде абсолютного хлороформа. Реакцию проводили при кипячении в течение 10–15 мин. После удаления хлороформа в вакууме выход солей составил 93–95% (рисунок 4).

Полученные соли – бесцветные или слабоокрашенные хрупкие кристалличе-

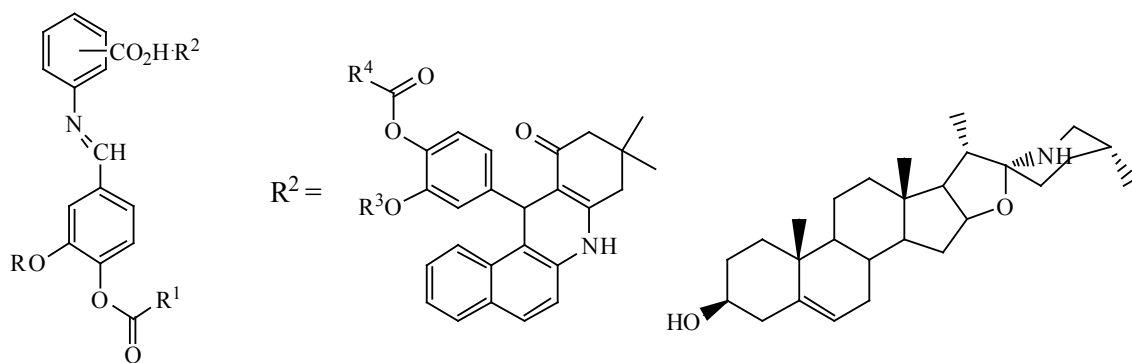


Рисунок 4 – Схема синтеза солей соласодина и алкалоидов группы акридона с азометинкарбоновыми кислотами

ские вещества, растворимые в хлороформе, ацетоне и диметилсульфоксиде и не растворимые в воде. Они не гигроскопичны, хорошо хранятся в запаянных ампулах при температуре 0–5°C в темноте. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ЯМР ^1H и ИК спектров. Чистота полученных соединений составила $98 \pm 1\%$.

Глицирризиновая (20 β -карбокси-11-оксо-30-норолеан-12-ен-3 β -ил-2-О- β -D-глюкопиранозидуруновая) кислота, брутто-формула $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{16}$, содержится в корне солодки (*Glycyrrhiza glabra*), относится к стероидным сапонинам и сходна по строению с гормонами, вырабатываемыми корой надпочечников (кортизоном, гидрокортизоном и т.д.). Глицирризиновая кислота и ее соли со щелочными металлами обладают ярко выраженным противовирусным действием – ингибируют фосфокиназу и останавливают фосфорилирование клеточных и кодируемых вирусами белков в инфицированных клетках, инактивируют вирусы вне клеток, при этом вирусы опоясывающего герпеса и простого герпеса – необратимо, блокируют внедрение активных вирусных частиц внутрь клетки и нарушают способность вирусов к синтезу новых структурных компонентов. Лекарственные средства на основе глицирризиновой кислоты эффективны против вирусных инфекций половых органов (вирус *Herpes simplex*, тип 2), кожи и слизистых полости рта и носа (вирусы *Herpes simplex*, 1 и 2 типа). Впервые об антивирусном действии глицирризиновой кислоты в отношении вируса простого герпеса (*Herpes simplex*) и вируса ветряной оспы (*Varicella zoster*) было сообщено исходя из данных, полученных *in vitro*, а впоследствии эти данные были

подтверждены на лабораторных животных другими исследователями, в частности, в отношении вирусов гепатитов *A* (*HAV*) и *B* (*HBV*). Было установлено, что глицирризиновая кислота модифицирует гликозилирование и сиалирование поверхностного антигена вируса гепатита *B* (*HBsAg*), приводя к его задержке в аппарате Гольджи, чем, видимо, и объясняется его положительное влияние при лечении *HBV*-инфекции. Механизмы антивирусного действия глицирризиновой кислоты при *HCV*-инфекции до настоящего времени остаются неизвестными. Однако стимуляция глицирризиновой кислотой синтеза интерферона-гамма с последующей активацией макрофагов и *B*-лимфоцитов, усилением фагоцитоза и продукцией антител, активацией *NK*-клеток, несомненно, вносит вклад в течение хронического гепатита *C*. В то же время ингибирование глицирризиновой кислотой протеинкиназы *P* влечет за собой угнетение фосфорилирования белков, кодируемых вирусом в инфицированных клетках, вызывает цитотоксичность, опосредованную CD4^+ *T*-клетками и фактором некроза опухоли-альфа. Глицирризин рецепторных участков мембраны ингибирует проникновение вируса в клетку за счет блокирования углеводных ферментов, что указывает на возможное подавляющее действие непосредственно на РНК вируса (*HCV RNA*), кроме того, в отличие от интерферона-альфа, ингибирующего позднюю стадию цикла репликации вируса, глицирризиновая кислота активна на его ранней стадии.

Поиск путей синтеза широкой серии соединений на основе глицирризиновой кислоты, в том числе ее аминовых и фосфиновых солей, стимулирует исследование в этом направлении [16,17].

Аминовые соли глицирризиновой кислоты были получены с практически количественным выходом 94–97% взаимодействием взятых в стехиометрических соотношениях 1:1 глицирризиновой кислоты и соответствующих аминов (R) в абсолютном метаноле [18, 19]. Реакцию проводили при кипячении в течение 10–15 мин. После удаления метанола в вакууме были получены соли глицирризиновой кислоты, в том числе содержащие диамины, 2-[3-(алкокси)-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-1*H*-бензимидазолы и

гексагидробензо[*a*]акридины, представляющие собой бесцветные или слабоокрашенные хрупкие кристаллические вещества, плохо растворимые в углеводородах, хлороформе и воде, растворимые в диметилсульфоксиде, метаноле и ацетоне. Они не гигроскопичны, хорошо хранятся в запаянных ампулах при температуре 0–5°C в темноте. Строение синтезированных соединений было подтверждено данными элементного анализа, ЯМР ¹H и ИК спектров. Чистота полученных соединений составила 98±1% (рисунок 5).

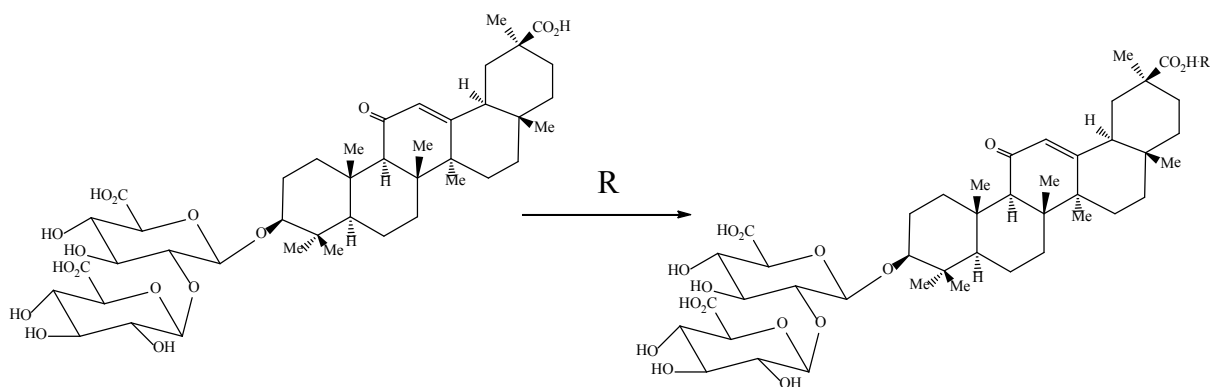


Рисунок 5 – Схема синтеза аминовых солей глицирризиновой кислоты

Аминовые соли глицирризиновой кислоты обладают высокой фунгицидной активностью по отношению к штаммам грибов *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Monilia sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium lividum* и умеренной активностью при концентрации 250 мкг/мл против штаммов бактерий *Escherichia coli B*, *Pseudomonas aeruginosa PA01*, *Pseudomonas putida M*, *Serratia marcescens*, *Pantoea herbicola EH103*, *Salmonella typhimurium TA100*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis 494*, *Sarcina lutea*, *Mycobacterium smegmatis* [18, 19].

В работах [20, 21] представлен препаративный метод синтеза *N*-*n*-алкилимидомалеопимаровых кислот и их аминовых и трифенилфосфиновых солей. В качестве аминов (R¹NH₂) для синтеза *N*-*n*-алкилимидов были выбраны первичные амины нормального строения: бутил-, гексил-, октил- и додецил. Реакцию получения *N*-*n*-алкилимидов проводили взаимодействием малеопимаровой кислоты и соответствующего амина в растворителе (бензол, толуол) с азеотропной отгонкой выделяющейся воды или в расплаве.

Аминовые и трифенилфосфиновые соли получали взаимодействием *N*-*n*-алкилимидомалеопимаровых кислот с рядом азотсодержащих гетероциклических оснований или трифенилфосфином (R). В качестве гетероциклических оснований использовались 2*e*-метилпергидрохинол-4-он, лупинин, соласадин, diazобикаклооктан, уротропин, имидазол, 2-амино-5-метилпиридин, синтетические аналоги алкалоидов акридинового ряда. Были подобраны оптимальные условия получения солей – взаимодействием взятых в стехиометрических соотношениях 1:1 *N*-*n*-алкилимидомалеопимаровых кислот и оснований (R) в среде абсолютного метанола или смеси абсолютного метанола с хлористым метиленом (1:1). Реакцию проводили при кипячении в течение 10–15 мин. После удаления растворителей в вакууме, выход солей составил 94–97%, чистота полученных соединений составляла 97±1% (рисунок 6).

Полученные соли *N*-*n*-алкилимидомалеопимаровых кислот исследованы на антимикробную активность, в частности, против штамма возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis H₃₇R_v* [20, 21].

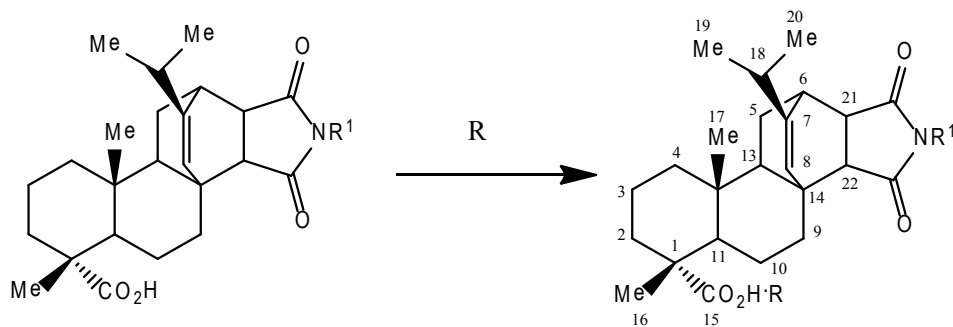


Рисунок 6 – Схема синтеза аминовых и фосфиновых солей алкилимадомалеопимаровых кислот

4. Соли карборанкарбоновых кислот и гетероциклических аминов или трифенилфосфина. В работах [22, 23] описан препаративный синтез аминовых и фосфиновых солей *m*-карборан-*C*-карбоновой-, *m*-карборан-1*C*-изопропил-7*C*-карбоновой- и *m*-карборан-1*C*,7*C*-дикарбоновой кислот, гетероциклических аминов и трифенилфосфина. Аминовые и фосфиновые соли были получены с практически количественным выходом 94-97%, взаимодействием взятых в стехиометрических соотношениях 1:1 *m*-карборанкарбоновых кислот и гетероциклических аминов или трифенилфосфина (R) в смеси абсолютного метанола и хлороформа (1:1). Реакцию проводили при кипячении в течение 10–15 мин (рисунок 7).

Исследование антимикробной активности этих соединений выявило умеренную активность против штаммов бактерий *Escherichia coli* B, *Pseudomonas aeruginosa* PA01, *Pseudomonas putida* M, *Serratia marcescens*, *Pantoea herbicola* EH103, *Salmonella typhimurium* TA100, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* 494, *Sarcina lutea*, *Mycobacterium smegmatis*. Минимальная ингибирующая концентрация соединений превышала 250 мкг/мл. Изученные соединения обладают средней или достаточно высокой фунгицидной активностью по отношению к различным штаммам грибов [23].

5. Металлические соли функционально замещенных карбоновых кислот. Производные природных аминокислот обладают высокой биологической активностью [24–26], что стимулирует развитие исследований по разработке удобных методов их получения. Особенно актуальным является синтез водорастворимых производных, перспективных для биотестирования и создания лекарственных форм [3, 4, 27].

В работах [28, 29] описан препаративный метод синтеза устойчивых водорастворимых литиевых, натриевых, калиевых и цезиевых солей (*E*)-2-(4-метокси-, 3,4-диметоксибензилиденамино)-2-(алкил-, аралкил)уксусных кислот, полученных взаимодействием анисового или вератрового альдегидов с природными аминокислотами – глицином, L-валином, L-лейцином, L-изолейцином или L-триптофаном в присутствии гидрида лития или карбонатов натрия, калия или цезия (M), взятых в стехиометрических соотношениях в среде кипящего абсолютного метанола. После удаления метанола в вакууме литиевые, натриевые, калиевые и цезиевые соли (*E*)-2-(4-метокси-, 3,4-диметоксибензилиденамино)-2-(алкил-, аралкил)уксусных кислот были получены с количественным выходом, степенью конверсии около 100% и чистотой более 99%.

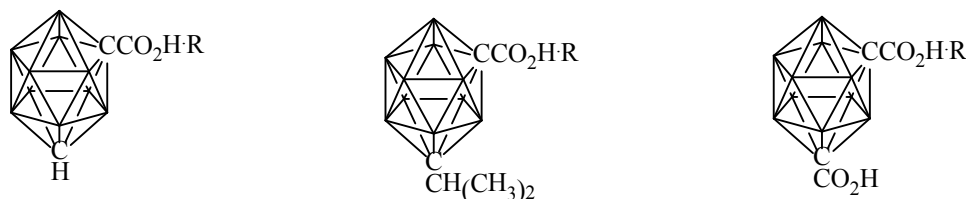


Рисунок 7 – Аминовые и фосфиновые соли карборанкарбоновых кислот

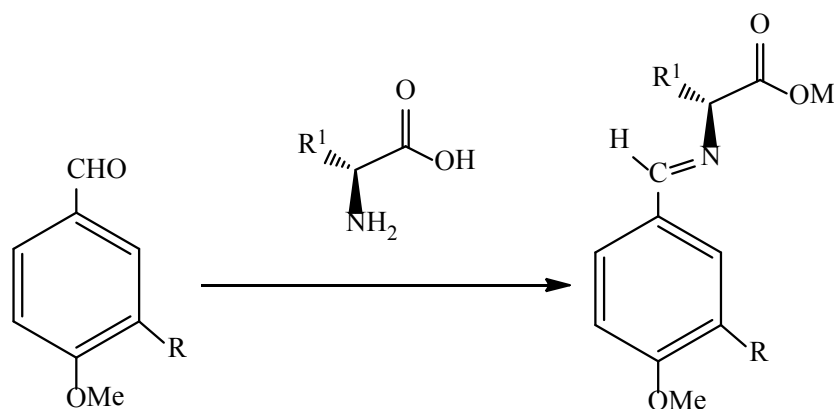


Рисунок 8 – Схема синтеза солей щелочных металлов бензилиденаминокислот

Синтезированные соли (*E*)-2-(4-метокси-, 3,4-диметоксибензилиденамино)-2-(алкил-, аралкил) уксусных кислот представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в метаноле, этаноле, диметилсульфоксиде и воде. Кроме того, калиевые и цезиевые соли растворимы в эфире, бензоле и хлороформе, причем, цезиевые соли лучше растворимы, чем калиевые. Соли лития и натрия не гигроскопичны, а соли калия и цезия расплываются при контакте с влажной воздухом, но легко могут быть получены в сухом виде путем удаления следов воды при азеотропной отгонке бензола.

Аналогичным образом с использованием ванилина и ванилаля и метилатов лития, натрия, или калия, взятыми в соотношениях 1:1:2, при кипячении в абсолютном метаноле, синтезированы дисоли бензилиденаминокислот. Синтезированные соли представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в метаноле, этаноле и воде. Соли калия в отличие от солей натрия и лития являются гигроскопичными соединениями [30].

Ряд полученных солей и дисолей бензилиденаминокислот проявили высокую фунгицидную активность по отношению к штаммам грибов *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Monilia sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium lividum* и умеренную активность при $c \sim 200$ мкг/мл против штаммов бактерий *Escherichia coli B*, *Pseudomonas aeruginosa PA01*, *Pseudomonas putida M*, *Serratia marcescens*, *Pantoea herbicola EH103*, *Salmonella typhimurium TA100*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis 494*, *Sarcina lutea*, *Mycobacterium smegmatis*. Эти соединения могут представлять инте-

рес при разработке лекарственных средств для борьбы с микозами у домашних и сельскохозяйственных животных [31].

Взаимодействием бензальдегида, анисового альдегида, вератрового альдегида, метоксиэтокси- и диэтоксибензальдегидов с природными аминокислотами и аминокислотами, гидридом кальция, взятых в стехиометрических соотношениях, в среде кипящего абсолютного метанола синтезированы с практически количественным выходом устойчивые кальциевые соли (*E*)-2-(4-метокси- и 3,4-диалкоксибензилиденамино)-2-(алкил-, аралкил)уксусных или (3- и 4-бензойных) кислот [32].

Синтезированные кальциевые соли (XV-LIV) представляют собой бесцветные хрупкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в метаноле и этаноле и умеренно растворимые в диметилсульфоксиде и воде. Их умеренная растворимость в воде позволяет получать лекарственные формы с пролонгированным действием и медленным высвобождением действующих веществ из лекарственных форм (рисунок 9).

Синтезированные кальциевые соли являются перспективными кальцийсодержащими лекарственными средствами, кроме этого они проявляют высокую фунгицидную активность по отношению к штаммам грибов *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Monilia sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium lividum* и умеренную активность против штаммов бактерий *Escherichia coli B*, *Pseudomonas aeruginosa PA01*, *Pseudomonas putida M*, *Serratia marcescens*, *Pantoea herbicola EH103*, *Salmonella typhimurium TA100*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis 494*, *Sarcina lutea*, *Mycobacterium smegmatis* [32].

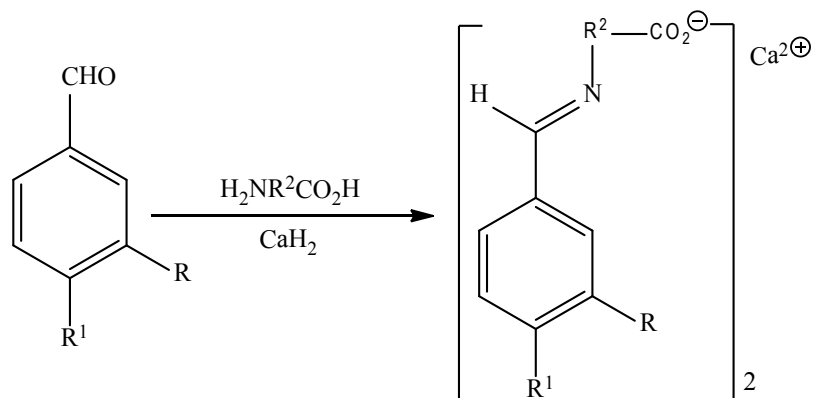


Рисунок 9 – Схема синтеза кальциевых солей бензилиденаминокислот

6. Гидрохлориды (*E*)-4-этоксифенилиминометилариллов.

n-Фенетидин (4-этоксанилин) приобрел особое значение как исходный материал для получения целого ряда лекарственных средств, начиная с полученного еще в 1887 г. анальгетика и антипиретика фенацетина (ацетил-*n*-фенетицина) [3].

В работе [33, 34] описан препаративный метод синтеза производных (*E*)-4-этоксифенилиминометилариллов, полученных конденсацией *n*-фенетицина с ароматическими альдегидами: бензальдегидом, анисовым и вератровым альдегидами, исходными и замещенными аль-

дегидами ванилинового ряда, 4,4'-диформилбифенилом и госсиполом [2,2'-ди-(1,6,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-нафтаальдегидом)]. Синтез проводили в абсолютном метаноле при температуре кипения растворителя, выход азометиннов составлял 87–93%. Взаимодействием полученных азометиннов с газообразным хлористым водородом в абсолютном эфире были синтезированы соответствующие гидрохлориды 4-этоксифенилиминометилариллов с выходом 89–95%. В разработанных условиях не наблюдалось побочных реакций гидролиза боковых сложноэфирных групп (рисунок 10).

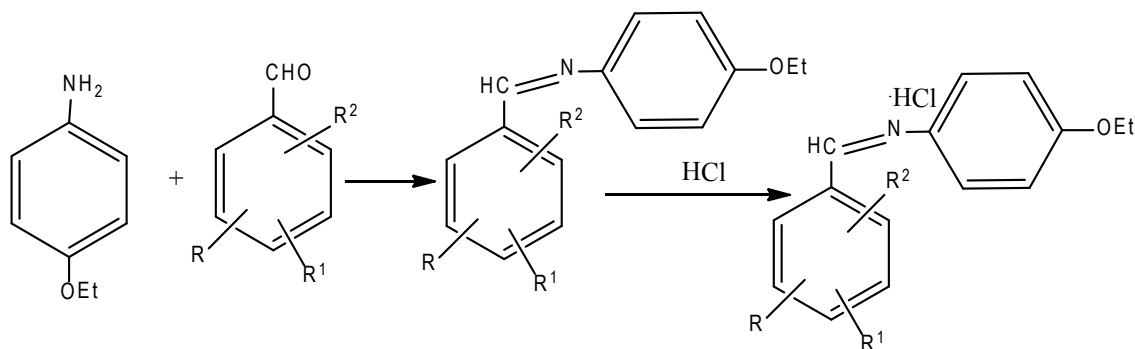


Рисунок 10 – Схема синтеза гидрохлоридов этоксифенилиминометилариллов

Синтезированные соединения представляют собой устойчивые желтые или оранжевые кристаллические вещества, имеющие четкую температуру плавления. Азометины растворимы в эфире, бензоле, хлороформе и диметилсульфоксиде и не растворимы в воде. Гидрохлориды не растворимы в неполярных апротонных растворителях, но растворимы в спиртах, ацетоне, диметилсульфоксиде и воде. Это

обстоятельство делает удобным и перспективным исследование их биологической активности.

7. Комплексы хлорида, сульфата и ацетата меди (II) с 2-[3-алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-1*H*-бензимидазолами.

2-[3-Алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-1*H*-бензимидазолы [35,36] способны выступать в качестве бидентатных и тетраидентатных

лигандов (L) [37] и при взаимодействии с хлоридом, сульфатом и ацетатом меди (II) образовывать стабильные комплексы состава $[\text{CuL}_2]\text{Cl}_2$, $[\text{CuL}]\text{Cl}_2$, $[\text{CuL}_2]\text{SO}_4$, $[\text{CuL}]\text{SO}_4$, $[\text{CuL}_2](\text{OAc})_2$ и $[\text{CuL}](\text{OAc})_2$.

Комплексы были получены кипячением раствора хлорида, сульфата или ацетата меди (II) и соответствующего 2-[3-алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-1*H*-бензимидазола в абсолютном метаноле в течение 15-20 мин [38]. В процессе разработки методики синтеза комплексов использовали различные соотношения металл-лиганд: 1:1, 1:2 и 1:3. Элементный анализ полученных

фаз показал, что при всех соотношениях Cu^{2+} и L выпадает фаза одного состава. Выход комплексов практически количественный – 93–97% (рисунок 11).

Комплексы представляют собой устойчивые красные, коричневые или черные кристаллические вещества, хорошо растворимые в ацетоне, метаноле, этаноле и диметилсульфоксиде, нерастворимые в углеводородах, эфире и воде. Они идентифицированы на основании данных элементного анализа и спектров ИК, УФ и ЯМР ^1H . Полученные медные комплексы обладают высокой фунгицидной активностью [38].

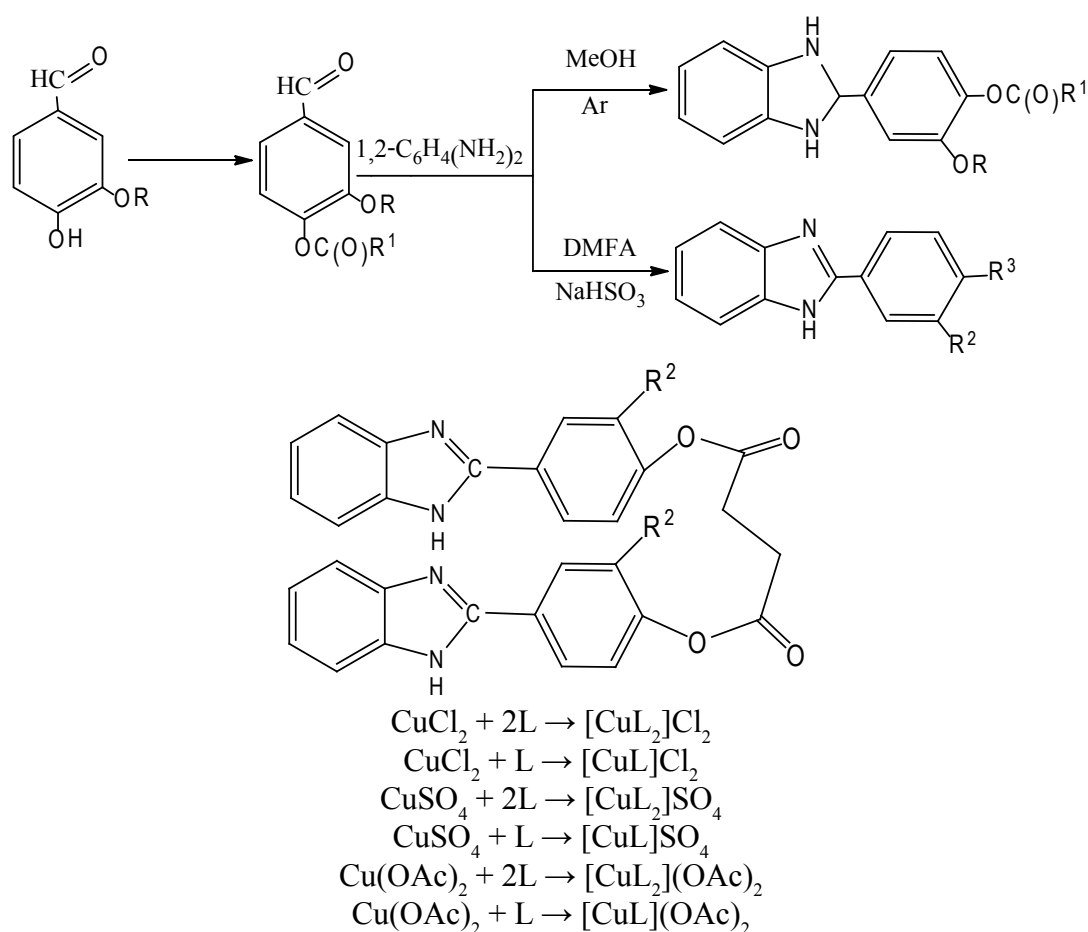


Рисунок 11 – Схема синтеза медных комплексов бензимидазолов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аминовые и фосфиновые соли органических и элементоорганических карбоновых кислот, а также элементсодержащих кислот проявляют высокую биологическую активность. У ряда солей была выявлена противоопухолевая и антимикробная активность. Аминовые и фосфи-

новые соли органических и элементоорганических кислот, соли щелочных и щелочноземельных металлов, гидрохлориды оснований Шиффа и соли медных комплексных соединений являются перспективными лекарственными средствами с противоопухолевой, антибактериальной, противотуберкулезной и фунгицидной активностью.

Еще одним аспектом применения солей органических кислот и аминов может служить разработка и конструирование с их помощью наноразмерных объектов специального медицинского нанотехнологического назначения. При этом фрагменты природных карбоновых кислот и аминов должны играть роль так называемых молекулярных трейлеров для целенаправленной доставки нанобъектов терапевтического назначения в целевые клетки-мишени [39–50].

SUMMARY

E.A. Dikusar, V.I. Potkin,
N.G. Kozlov, D.A. Rudakov, S.G. Stepin
PHARMACOPHORE SALTS OF
ORGANIC ACIDS AND AMINES:
SYNTHESIS, STRUCTURE,
BIOLOGICAL ACTIVITY.
COMMUNICATION 2. SALTS OF
ORGANOELEMENT AND ORGANIC
ACIDS, PHOSPHINES, NITROGEN
BASES, METALS AND METAL
COMPLEXES

The modern data on the synthesis, physico-chemical properties and biological activity of the salts of organoelement and organic acids with phosphines and nitrogen bases, metals, metal complexes, hydrochloride of 4-ethoxyphenyliminomethylaryles are considered.

Keywords: salts of amines, triphenylphosphines, metals; phenylarsonic acid, ferrocene-1,1'-dicarboxylic acids, acridone, lupinine, glycyrrhizic acid, solasolidine, phenyliminomethylaryles, biological activity .

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакофорные соли органических кислот и аминов: синтез, структура, биологическая активность. Сообщение 1. Аминовые и трифенилфосфиновые соли органических кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // Вестник фармации. – 2013. – № 4 (62). – С. 99–110.
2. Шарло, Г. Методы аналитической химии / Г. Шарло. – М. –Л.: Химия, 1965. – 360 с.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2001. – Т.1 и 2. – 608 с.
4. Аминовые соли органических кислот / Е.А. Дикусар [и др.]. – Нукус: «Каракалпакстан». – 2009. – 143 с.
5. Перевалова, Э.Г. Методы элементо-

органической химии. Железоорганические соединения. Ферроцен / Э.Г. Перевалова, М.Д. Решетова, К.И. Грандберг. – М.: Наука, 1983. – 544 с.

6. Синтез солей 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты и гетероциклических аминов / Е.А. Дикусар [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2008. – № 2. – С. 56–58.

7. Аминовые соли 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты и ряда гетероциклических азотсодержащих соединений / Е.А. Дикусар [и др.] // Программа II Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений». 10-13 октября 2007. – Алматы, Казахстан. – С. 198.

8. Твердофазный синтез солей лупинина с 3- и 4-аминобензойными кислотами / Е.А. Дикусар [и др.]. // ХПС. – 2008. – № 3. – С. 111–113.

9. 4-Гидрокси (ацилокси)-3-метокси (этоксифенилметил)-3-метокси (этоксифенил)амины / Е.А. Дикусар [и др.] // ЖОрХ. – 2006. – Т. 76. – Вып. 1. – С. 87–94.

10. Препаративный синтез 4-гидрокси(алкилоилокси, арилоилокси)-3-метокси(этоксифенилметил)-4-карбоксифениламинов / Е.А. Дикусар [и др.] // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42. – Вып. 2. – С. 223–230.

11. Дикусар, Е.А. Метил- и этилкарбонаты ванилина и ванилала в синтезе азотсодержащих соединений / Е.А. Дикусар, Н.Г. Козлов // ЖОрХ. – 2007. – Т. 77. – Вып. 5. – С. 809–814.

12. Ароматические азометины на основе производных ванилина и ванилала: синтез, свойства и применение / Е.А. Дикусар [и др.] // Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (23-28 сентября 2007 г.): В 5 т.; Т. 2. – М.: Граница, 2007. – С. 219.

13. Дикусар, Е.А. Соли азометинкарбоновых кислот и гетероциклических аминов группы акридоны и соласодина / Е.А. Дикусар, Н.Г. Козлов, А.П. Ювченко // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2009. – № 4. – С. 99–101.

14. Козлов, Н.Г. Длинноцепные сложные эфиры ванилина в реакции с СН-кислотами и 2-нафтиламином / Н.Г. Козлов, Л.И. Басалаева, Е.А. Дикусар // ХПС. – 2004. – № 1. – С. 70-73.

15. Эфиры ванилина и жирных кислот в синтезе производных 4,7-фенантролина /

- Н.Г. Козлов [и др.]. // ЖОрХ. – 2004. – Т. 40. – Вып. 5. – С. 738–743.
16. Синтез и фунгицидная активность аминовых солей глицирризиновой кислоты / Е.А. Дикусар [и др.]. // Сб. тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». 12-13 октября 2010 г., Ташкент. - 2010. – С. 59.
17. Синтез и фунгицидная активность аминовых солей глицирризиновой кислоты / Е.А. Дикусар [и др.]. // Сборник материалов конференции «Radostim 2011». Фитогормоны, гуминовые вещества и другие биорациональные пестициды в сельском хозяйстве. 02–04 ноября 2011 г. Минск, Беларусь: Институт биоорганической химии НАН Беларуси, 2011. – С. 44–45.
18. Синтез и изучение фунгицидной активности аминовых солей глицирризиновой кислоты / Е.А. Дикусар [и др.]. // ХРС. – 2011. – № 4. – С. 53–56.
19. Синтез солей глицирризиновой кислоты и гетероциклических аминов / Е.А. Дикусар [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2013. – № 3. – С. 87–93.
20. Аминовые и трифенилфосфиновые соли 3- и 4-азометинбензойных и N-алкилимидомалеопимаровых кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы IV Всероссийской конференции, 21-23 апреля 2009 г.: в 2 кн. / под ред. Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина. – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2009. – Кн. 2. – С. – 282–283.
21. Синтез N-н-алкилимидомалеопимаровых кислот, их аминовых и трифенилфосфиновых солей / Е.А. Дикусар [и др.] // ХРС. – 2011. – № 1. – С. 105-109.
22. Синтез и фунгицидная активность производных карборанов / Е.А. Дикусар [и др.] // Тезисы докладов Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», 25-30 мая, Новый Свет, Украина. – Киев: Издатель В.С. Мартынюк, 2009. – С. 157–158.
23. Синтез, фунгицидная и антимикробная активность аммониевых солей м-карборан-С-карбоновых кислот и гетероциклических аминов / Е.А. Дикусар [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2010. – № 4. – С. 76–78.
24. Nelson, D.L. *Leninger Principles of Biochemistry*/ D.L. Nelson, M.M Cox// 5th Ed. New York: W.H. Freeman & Co. Ltd., 2009. – 1100 p.
25. Huges, A.B. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*. Vol. 1. *Origins and Synthesis of Amino Acids*/ A.B. Huges // Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, 2009. – 610 p.
26. Barrett, G.C. *Amino Acids and Peptides* / G.C. Barrett, D.T. Elmore // Cambridge: Cambridge University Press, 1998. – 480 p.
27. Stahl, P.H. *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection, and Use* / P.H., Stahl, C.G. Wermuth // Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA. – 2002. – 220 p.
28. Дикусар, Е.А. Водорастворимые соли щелочных металлов (*E*)-2-{бензо[*d*] [1,3]диоксол-5-илметил- или 3-метокси-(4-проп-2-ин-1-илокси)бензилиден]аминоуксусных и бензойных кислот / Е.А. Дикусар, В.И. Поткин, С.Г. Стёпин // Вестник фармации. – 2013. – № 2 (60). – С. 48–53.
29. Дикусар, Е.А. Синтез водорастворимых литиевых, натриевых, калиевых и цезиевых солей (*E*)-2-(4-метокси-, 3,4-диметоксибензилиденамино)-2-(алкил-, аралкил)уксусных кислот / Е.А. Дикусар, В.И. Поткин // ЖОрХ. – 2013. – Т. 83. – Вып. 12. – С. 1987–1990.
30. Дикусар, Е.А. Водорастворимые литиевые, натриевые и калиевые дисоли (*E*)-(3-алкокси-4-гидроксибензилиденамино)-2-(алкил-, аралкил)уксусных или (3- и 4-бензойных) кислот / Е.А. Дикусар, В.И. Поткин, С.Г. Стёпин // Вестник фармации. – 2013. – № 3 (61). – С. 32–37.
31. Kauffman, C.A. *Atlas of Fungal Infection*/ C.A. Kauffman, G.L. Mandell // 2-th ed. Philadelphia: Springer, 2007. – 364 p.
32. Дикусар, Е.А. Кальциевые соли (*E*)-2-(4-метокси и 3,4-диалкоксибензилиденамино)амино-2-уксусных или бензойных кислот / Е.А. Дикусар, В.И. Поткин, С.Г. Стёпин // Вестник фармации. – 2013. – № 2 (60). – С. 62–67.
33. (*E*)-4-Этоксифенилиминометиларины и их гидрохлориды / Е.А. Дикусар [и др.] // Материали за 8-а международна научна практична кнф. «Настоящи изследвания и развитие». 17-25-ти януари 1012. София, България. Т. 18. Екология. Химия и химически технологии. Селско стопанство. Ветеринарна наука. София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2012. – С. 30–32.

34. Синтез (E)-4-Этоксифенилиминометилариллов и их гидрохлоридов / Е.А. Дикусар [и др.] // ЖОХ. – 2012. – Т. 82. – Вып. 11. – С. 1840-1843.
35. Дикусар, Е.А. Препаративный синтез 2-[3-алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-1*H*-бензимидазолов на основе замещенных бензальдегидов / Е.А. Дикусар, В.И. Поткин // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46. – Вып. 2. – С. 273–278.
36. Дикусар, Е.А. Синтез 2-[3-алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-5-метил-1*H*-бензимидазолов / Е.А. Дикусар, В.И. Поткин // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – Вып. 5. – С. 692–698.
37. Гринберг, А.А. Введение в химию комплексных соединений / А.А. Гринберг // Л.: Химия, 1971. – 632 с.
38. Дикусар, Е.А. Синтез медных комплексов производных бензимидазола / Е.А. Дикусар, В.И. Поткин, С.Г. Стёпин // Вестник ВГТУ. – 2011. – Вып. 20. – С. 132–137.
39. Эндоедрические радон-222-содержащие производные бакминстерфуллеренов C_{60} и C_{80} / Е.А. Дикусар [и др.]. // Углеродные наночастицы в конденсированных средах: сборник научных статей. Минск: Институт тепло- и массообмена им. А.В. Лыкова, 2013. – С. 246–250.
40. Оценка возможности использования эндоедрических радон²²² содержащих производных бакминстерфуллеренов C_{60} и C_{80} в качестве нанороботов – истребителей опухолевых новообразований / Е.А. Дикусар [и др.]. // Медицинские новости. – 2013. – № 3 (222). – С. 11–12.
41. Оценка возможности использования эндоедрических радон²²² содержащих производных бакминстерфуллеренов C_{60} и C_{80} в качестве нанороботов – истребителей опухолевых новообразований / Е.А. Дикусар [и др.]. // Вестник фармации. – 2012. – № 4 (58). – С. 102-105.
42. Дикусар, Е.А. Эндоедрические радон²²² содержащие производные бакминстерфуллеренов C_{60} и C_{80} в качестве нанороботов – истребителей опухолевых новообразований / Е.А. Дикусар // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов: межвуз. сб. науч. тр. / под общей редакцией В.М. Самсонова, Н.Ю. Сдобнякова. Тверь: Твер. гос. ун., 2012. – Вып. 4. – С. 80–84.
43. Металлосодержащие производные фуллеренов, нанотрубок, карборанов, графена и графеноподобных нанокластеров /
- Е.А. Дикусар [и др.]. // Матер. за 7-а Международн. научн. практич. конф. «Найновите постижения на европейската наука», 17-25-ти юни 2011 г. – Т. 35. Химия и химически технологии. София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2011. – С. 7–9.
44. Дикусар, Е.А. Квантово-химическое моделирование цвиттер-ионов эндоедрических производных бакминстерфуллеренов $1,2-(NH_3)@C_{180}(HR)$, $1,2-(NH_3)@C_{240}(HR)$ и $1,2-(NH_3)@C_{540}(HR)$ / Е.А. Дикусар, В.М. Зеленковский, В.И. Поткин // Modern problem of physical chemistry: V International Conference. Conference proceedings. Donetsk, Ukraine 5-8, September, 2011 / О.М. Shendryk (Editor-in-chief). Donetsk, 2011. – P. 239–240.
45. Дикусар, Е.А. Квантово-химическое моделирование процесса образования цвиттер-ионов у эндоедрических производных бакминстерфуллеренов $1,2-(NH_3)@C_{180}(HR)$, $1,2-(NH_3)@C_{240}(HR)$ и $1,2-(NH_3)@C_{540}(HR)$ / Е.А. Дикусар, В.М. Зеленковский, В.И. Поткин // Фуллерены и наноструктуры в конденсированных средах: сб. науч. ст. / редкол.: П.А. Витязь (отв. ред.) [и др.]. Минск: Изд. центр БГУ, 2011. – С. 56–61.
46. Квантовохимическое моделирование эндоедрических производных бакминстерфуллеренов $Gd@C_{60}(CHR)_2$ и $Gd@C_{80}(CHR)_2$ / Е.А. Дикусар [и др.] // Теоретическая и экспериментальная химия. – 2010. – Т. 46. – № 4. – С. 208–211.
47. Квантово-химическое моделирование строения производных карборанов и эндоедрических бакминстерфуллеренов / Е.А. Дикусар [и др.] // Тез. докл. VIII Междунар. научно-практич. конф. «Нанотехнологии – производству – 2012». 4–6 апреля 2012 г., г. Фрязино. – Фрязино, 2012. – С. 49–50.
48. Квантово-химическое проектирование радионуклидных карборановых и бакминстерфуллереновых нанокластерных агентов для диагностики и терапии онкологических заболеваний / Е.А. Дикусар [и др.] // Тез. докл. XI Междунар. научно-практич. конф. «Нанотехнологии – производству». 10–12 апреля 2013 г., г. Фрязино. – Фрязино, 2013. – С. 11–12.
49. Дикусар, Е.А. Квантово-химические расчеты производных фуллереновых нанокластеров, содержащих супрамолекулярные объекты / Е.А. Дикусар, В.М. Зеленковский, А.А. Юдин // Тез. докл. Всероссийской конференции «Итоги и перспективы химии элементоорганических

соединений», посвященной 110-летию со дня рождения академика А.Н. Несмеянова». 28 сентября–2 октября 2009 г. Москва: ИХЭОС РАН, 2009. – С. 150, 302.

50. Fullerene nano-cluster as agents for diagnostics and therapy of oncological diseases / E.A. Dikumar [et al.] // Book of Abstracts 5th International Symposium “Methods and Applications of Computational Chemistry”. Kharkiv, Ukraine, 1-5 July 2013. Kharkiv, 2013. – P. 99.

Адрес для корреспонденции:

*220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова 13,
Институт физико-органической
химии Национальной академии
наук Беларуси,
Тел +375-17-2841600,
моб. +375-29-6228644,
E-mail: dikumar@ifoch.bas-net.by,
Дикусар Е. А.*

Поступила 28.01.2014 г.