

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ИМ. И.Я. ПОСТОВСКОГО
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОС УРО РАН)

На правах рукописи

Землякова Екатерина Олеговна

Синтез и свойства N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации (научно-квалификационной работы)

Екатеринбург 2025

Работа выполнена в лаборатории органических материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент,
ПЕСТОВ Александр Викторович

Рецензенты:

доктор химических наук, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
ГРУЗДЕВ Дмитрий Андреевич

кандидат химических наук, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
ЩЕПОЧКИН Александр Владимирович

кандидат химических наук, Институт естественных наук и математики УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, доцент,
ЛЕБЕДЕВА Елена Леонидовна

Итоговая аттестация состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании ученого совета ИОС УРО РАН по адресу: 620066, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20, ауд. 423 (конференц-зал ИОС).

ОСНОВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Установление зависимости между химической структурой полидентатного лиганда и свойствами координационного соединения на его основе является одним из развивающихся направлений органической координационной химии, поскольку металлокомплексы по сравнению с органическими соединениями обладают уникальными и специфическими свойствами, в том числе магнитными, каталитическими, оптическими, и также способны проявлять биологическую активность и участвовать в фотохимических процессах. Большой интерес вызывают полидентатные лиганды, которые способны к хелатированию и образованию не только моно-, но и многоядерных комплексов, в том числе и координационных полимеров, применимых в качестве элементов молекулярной электроники, сорбентов и катализаторов. Однако направленный синтез лиганда, который способен формировать определенную структуру комплекса значительно осложнен отсутствием единой системы корреляции между химическим строением лиганда и структурой координационного соединения на его основе. Для установления четкой закономерности влияния химического строения полидентатного лиганда на структуру и свойства координационного соединения необходимо экспериментальное получение полидентатных лигандов с плавно и закономерно изменяющимся количеством функциональных групп и вариацией их природы с последующей характеристикой способности к участию в комплексообразовании. Для этого требуется развитие методов органической химии с целью формирования заданного химического строения.

Несмотря на то, что молекула 2-аминоэтансульфоновой кислоты (таурина) является сильной кислотой Бренстеда относительно простого химического строения, она обладает значительной биологической активностью и участвует в важных физиологических процессах живых организмов. Присутствие сульфогруппы понижает Льюисовскую основность аминогруппы в составе 2-аминоэтансульфоновой кислоты, что уменьшает ее реакционную способность как N-нуклеофила, так и донорного лиганда при взаимодействии с ионами металлов. Это не позволяет проявлять аминокислоте эффективные комплексообразующие свойства. Но именно наличие аминогруппы в структуре таурина открывает пути формирования широкого спектра функционализированных производных, содержащих электронодонорные заместители, что обеспечивает получение новых полидентатных лигандов, проявляющих биологическую активность как в виде индивидуальных веществ, так и в составе координационных соединений.

Выявление строения и характеристика свойств координационных соединений с участием полидентатных низкомолекулярных лигандов позволяет не только решать фундаментальные задачи направленного синтеза органических соединений, но и выявлять особенности координационного окружения металлоцентра, что необходимо учитывать при получении сорбционных материалов на основе функциональных производных высокомолекулярных соединений. Варьирование количества, распределения и природы функциональных групп, а также химического строения основной цепи макромолекулы в структурах полидентатных высокомолекулярных лигандов с использованием методов органической химии является уникальным инструментом формирования преимущественного взаимодействия с определенными металлоцентрами. Это обеспечивает для сорбционных материалов эффективную обменную емкость и высокую селективность извлечения иона металла из многокомпонентных систем. Таким образом, осуществление направленного синтеза сорбента с заданными свойствами и определение его практического использования возможно только при установлении зависимости комплексообразующих свойств от

химического строения полидентатного высокомолекулярного лиганда, что требует разработки новых сорбционных материалов и методов их синтеза.

Данная работа посвящена разработке методов синтеза полидентатных низкомолекулярных лигандов на основе 2-аминоэтансульфоновой кислоты, а также получению сорбционных материалов на основе макромолекул различной природы, содержащих сульфэтиламиногруппу, для исследования их комплексообразующих свойств и биологической активности.

Степень разработанности темы

В литературе описаны методы синтеза лигандов и данные по строению координационных соединений меди(II) на основе N,N-ди(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновой кислоты с участием ряда бензойных кислот в качестве солигандов; для комплексов никеля(II), кобальта(II), меди(II) и цинка(II) на основе N,N'-диметил-N,N'-(2-сульфоэтил)этилендиамина; для комплексов лантана(III), празеодима(III), неодима(III) и гадолиния(III) на основе N,N-ди(карбоксиметил)-2-аминоэтансульфоновой кислоты; для комплексов меди(II), кобальта(II), никеля(II), цинка(II), кадмия(II) и ртути(II) на основе N-(2-пиридилметил)аминоэтансульфоновой кислоты; для комплексов меди(II) и кобальта(II) на основе N,N',N''-три(2-сульфоэтил)-1,4,7-триазаиклононана; для комплекса цинка(II) на основе N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфонокислоты. Наиболее широко представлены комплексы серебра(I) на основе N-(2-гидроксиэтил)-N'-(2-сульфоэтил)пиперазина, N-(2-сульфоэтил)морфолина и N,N'-ди(2-сульфоэтил)пиперазина с участием уротропина, триэтилендиамина и пиперазина в качестве дополнительных хелатирующих солигандов. Описано строение комплексных соединений меди(II) на основе оснований Шиффа: N-(2-гидроксibenзил)иминоэтансульфоновой кислоты и N-(5-формил-2-гидроксibenзил)иминоэтансульфоновой кислоты. Описаны методы модифицирования сульфэтильными группами полимеров природного происхождения целлюлозы и хитозана. На основе последнего были синтезированы сорбенты по отношению к ионам переходных металлов. Сорбенты на основе синтетических полимеров, содержащие сульфэтиламиногруппу, в литературе не описаны.

Цель работы: разработка методов синтеза новых низкомолекулярных и высокомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты, характеристика их комплексообразующей и сорбционной способности по отношению к d-металлам и оценка биологической активности.

В рамках поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Разработка метода синтеза новых низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты.
2. Получение кристаллов комплексных соединений низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты для исследования их структуры методом РСА.
3. Разработка методов синтеза новых высокомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на основе полиаллиламина, полиэтиленimina, полиаминостирола и полиаминометилстирола.
4. Разработка методов синтеза сшитых материалов на основе сульфэтилсодержащих полиаллиламина и полиэтиленimina. Характеристика сорбционных свойств сульфэтилированных полиаллиламина, полиэтиленimina, полиаминостирола и полиаминометилстирола по отношению к ионам d-металлов.
5. Для полученных соединений оценка антикоагулянтной активности, характеристика влияния на прорастание семян и рост растений и определение цитотоксичности гидрогелевых материалов на основе сульфэтилхитозана.

Научная новизна

1. Разработан метод синтеза низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на основе реакции аза-Михаэля с использованием винилсульфоната натрия с выходом 40-90%.
2. Разработан метод синтеза низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на основе реакции нуклеофильного замещения с использованием 2-бромэтансульфоната натрия.
3. На основе синтезированных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты впервые получено восемь новых координационных соединений.
4. Разработан метод синтеза высокомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на основе полиаллиламина и полиэтиленimina с использованием винилсульфоната натрия по реакции аза-Михаэля.
5. Разработан метод синтеза высокомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на основе полиаминостирола и полиаминометилстирола с использованием реакции нуклеофильного замещения.
6. Разработан метод синтеза сшитых материалов на основе производных полиаллиламина и полиэтиленimina, содержащих 2-сульфоэтильную группу.
7. Установлено, что сульфоэтилсодержащие аминополимеры характеризуются высокой селективностью по отношению к ионам серебра(I).
8. Показано, что несмотря на сульфированную природу ряд низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты и N-(2-сульфоэтил)хитозан с различными степенями функционализации продемонстрировали крайне незначительную антикоагулянтную активность.
9. Выявлено, что ряд низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты и N-(2-сульфоэтил)хитозан в меньшей степени влияют на прорастание семян, однако сказываются на дальнейшем развитии и росте растений.
10. Установлено, что гидрогелевый материал на основе сшитого глутаровым альдегидом сульфоэтилхитозана со степенью функционализации 1.0 не обладает цитотоксичностью по отношению к пробиотическим бактериям *B. subtilis* 20.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определенная в работе зависимость взаимодействия аминов с винилсульфонатом натрия носит теоретический характер и может быть применена для прогнозирования продуктов реакции других аминов с данным реагентом. Установленная структура комплексных соединений имеет фундаментальный теоретический характер, дополняет Кембриджскую кристаллографическую базу данных (CCDC) и может способствовать предсказанию вероятного строения других координационных соединений на основе лигандов со сходной структурой. Экспериментально установленное влияние степени модифицирования сульфоэтильными группами для макромолекул различной природы на величину и селективность извлечения, что может использоваться для прогнозирования и интерпретации свойств других полимеров сходного строения. Определенные свойства сорбентов могут служить для практического применения при разделении ионов металлов из растворов сложного состава. Сульфоэтилированные полиаллиламины и полиэтиленимины имеют большую сорбционную способность по отношению к ионам серебра(I). Однако менее селективные полимеры на основе полистирола устойчивы в агрессивных средах, а сорбенты на основе хитозана возможно использовать при биохимических и биологических разделениях. Экспериментально доказано, что гидрогелевый материал на основе сшитого глутаровым альдегидом сульфоэтилхитозана со степенью функционализации 1.0 не обладает цитотоксичностью по отношению к пробиотическим бактериям *B. subtilis* 20 и такие материалы могут быть успешно использованы в качестве носителя для доставки бактерий.

Методология и методы исследования

Для выполнения экспериментальных процедур были использованы современные методы органического синтеза, выделения и очистки органических соединений. Для характеристики состава, строения и чистоты полученных соединений использовали ИК-спектроскопию, ЯМР ^1H спектроскопию, элементный, рентгеноструктурный и термогравиметрический анализ. Определение содержания ионов металлов в растворах до и после сорбции проводили методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов, которые представлены в диссертационной работе подтверждены использованием методов исследования состава и структуры соединений современным спектроскопическим оборудованием ЦКП «Спектроскопия и анализ органических соединений» ИОС УрО РАН. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Исследование антикоагулянтной активности проводилось в лаборатории патологии и фармакологии гемостаза ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва). Оценка цитотоксичности проводилась в Новосибирском государственном техническом университете (Новосибирск). Исследования сорбции ионов металлов были проведены в Уральском федеральном университете (Екатеринбург), а экспериментальные работы с использованием растений выполняли при методическом контроле кафедры экспериментальной биологии и биотехнологий ИЕиМ УрФУ и лаборатории биотехнологии и популяционной генетики Ботанического сада УрО РАН.

Положения, выносимые на защиту

1. Методы синтеза низкомолекулярных моносulфoэтилoванных и дисулфoэтилoванных аминов и структурные данные для полученных соединений.
2. Методы получения координационных соединений на основе N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты и данные о их структуре.
3. Методы сульфoэтилoвания синтетических полимеров (полиаллиламина, полиэтиленimina и полиаминостирола).
4. Методы получения сорбционных материалов на основе сульфoэтилoванных аминoполимеров (полиаллиламина, полиэтиленimina и хитозана).
5. Метод синтеза сульфoэтилполиаминометилстирола с разными степенями функционализации сульфoэтилными группами.
6. Экспериментальные данные по сорбции металлов ряда Ирвинга-Уильямса и благородных металлов полученными материалами.

Апробация результатов

Основные результаты настоящей работы были представлены на XXIII Российской молодёжной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2013), XXIV Российской молодёжной научной конференции, посвященной 170-летию открытия химического элемента рутений «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2014), XXV Российской молодёжной научной конференции, посвященной 95-летию основания Уральского университета «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015), Международной научной конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015» (Иркутск, 2015), XXVI Российской молодёжной научной конференции, посвященной 120-летию со дня рождения академика Н.Н. Семенова «Проблемы теоретической и экспериментальной

химии» (Екатеринбург, 2016), II Всероссийской молодежной конференции "Достижения молодых ученых: химические науки" (Уфа, 2016), XIX Молодежной конференции-школы по органической химии (Кластер конференций «Оргхим-2016») (Санкт-Петербург, 2016), X Всероссийской научной конференции и школе молодых ученых "Химия и технология растительных веществ" (Казань, 2017), XXXII Российской молодежной научной конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А. А. Тагер «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2022), VI Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2022) (Екатеринбург, 2022), XXXIII Российской молодежной научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В. Ф. Барковского «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2023), Шестнадцатая Всероссийская конференция с международным участием «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана» РОСХИТ-2023 (Владивосток, 2023), XXXIV Российской молодёжной научной конференции с международным участием, посвященной 190-летию со дня рождения Д. И. Менделеева «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2024).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (темы: АААА-А19-119011790132-7, АААА-А19-119012290113-8, АААА-А19-119012290116-9, 124020200072-0; проекты: АААА-А19-119012290117-6, 124020100137-7).

Публикации

Основное содержание диссертационной работы представлено в 29 работах, в том числе 14 статей, опубликованных в журналах, входящих и индексируемых международными базами Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК, 15 – в виде тезисов докладов на международных и российских конференциях.

Личный вклад автора

Результаты, представленные в диссертационной работе получены лично автором. Автором проведен обзор и анализ литературных данных. Автором проведены химические эксперименты. Автором проводилась подготовка образцов для элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии, рентгеноструктурного и термогравиметрического анализов. Автор принимала участие в интерпретации, анализе и обсуждении полученных результатов, в написании статей и тезисов докладов совместно с соавторами. Результаты данной диссертационной работы были неоднократно представлены на российских и международных конференциях лично автором.

Структура и объем диссертационной работы.

Настоящая работа состоит из введения, трёх глав (литературный обзор (глава I), обсуждение результатов (глава II), экспериментальная часть (глава III)), заключения, списка сокращений и списка литературы (118 наименований), изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 37 рисунков, 51 схемы, 40 таблиц.

Благодарность

Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность коллективу ИОС УрО РАН, в частности сотрудникам лаборатории органических материалов: научному руководителю, зав. лаб., к.х.н., Пестову Александру Викторовичу за помощь в проведении исследования; м.н.с. Мехаеву Александру Владимировичу за проведение термогравиметрического анализа; зав. лаб., к.х.н. Кодессу Михаилу Исааковичу и сотрудникам лаборатории спектральных методов исследования за регистрацию ЯМР

спектров; рук. н.с. Щур Ирине Викторовне и сотрудникам группы элементного анализа; руководителю группы РСА Слепухину Павлу Александровичу за проведение рентгеноструктурного анализа; Коряковой Ольге Васильевне и сотрудникам лаборатории спектральных методов исследования за регистрацию ИК спектров.

Автор также благодарит коллег из других организаций: к.х.н., зав. каф. Петрову Юлию Сергеевну и сотрудников кафедры аналитической химии и химии окружающей среды за проведение исследования сорбции (ИЕНиМ УрФУ, Екатеринбург); д.б.н., в.н.с. лаборатории патологии и фармакологии гемостаза Дрозд Наталью Николаевну за проведение исследования антикоагулянтной активности (ФГБУ “Гематологический научный центр” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва); к.м.н. Самохина Александра Геннадьевича и сотрудников лаборатории за проведение исследований по оценке цитотоксичности (НГТУ, Новосибирск); д.г.н., проф. кафедры экспериментальной биологии и биотехнологий Борисову Галину Григорьевну (ИЕНиМ УрФУ, Екатеринбург) и к.б.н., зав. лаб. биотехнологии и популяционной генетики Черепанову Ольгу Евгеньевну (Ботанический сад УрО РАН) за методическое руководство и помощь в экспериментах с растениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность, научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования. В обзоре литературы (глава I) рассмотрены методы синтеза N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты, применение таурина и его N-производных. Основные результаты работы приводятся в главе II, где обсуждаются результаты разработки методов синтеза низкомолекулярных и полимерсодержащих N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты; методы сшивки сульфэтилсодержащих аминополимеров; исследование комплексообразующей способности и биологической активности полученных соединений. В экспериментальной части (глава III) описаны методы исследования, методы синтеза и характеристики полученных соединений.

ГЛАВА II. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

2.1 Получение N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты по реакции нуклеофильного присоединения

2.1.1 Взаимодействие аминов с винилсульфонатом натрия

2.1.1.1 Синтез низкомолекулярных лигандов

С целью получения новых хелатирующих лигандов и изучения закономерностей реакции присоединения аминов к винилсульфонату натрия были использованы первичные и вторичные аминоспирты, ароматические и алифатические амины и гетероциклы, содержащие аминогруппу (схема 1).

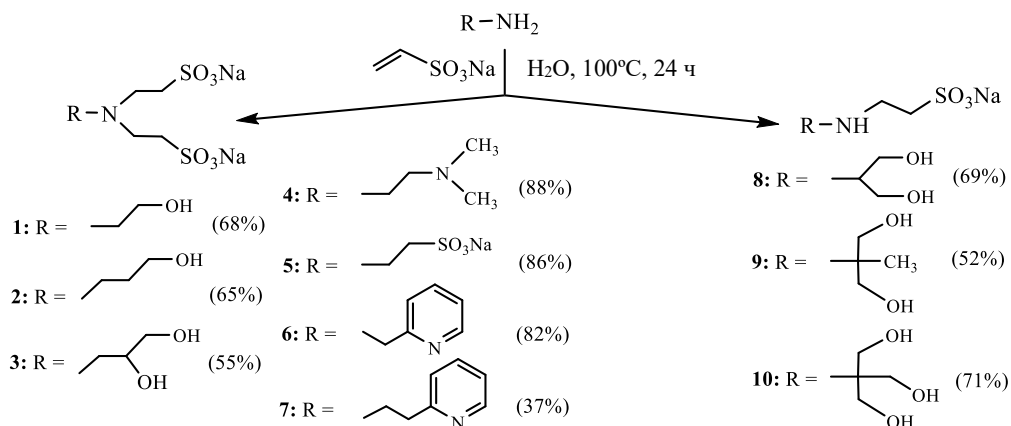


Схема 1

Взаимодействие осуществляли путем кипячения с обратным холодильником смеси аминсодержащего соединения и винилсульфоната натрия в воде в течение 24 часов. Присоединение первичной аминогруппы к винилсульфонату натрия приводит к образованию продуктов дисульфозетилирования **1-7** вне зависимости от мольного соотношения реагентов. Однако, при взаимодействии со стерически затрудненными аминспиртами с винилсульфонатом натрия получены продукты моноприсоединения **8-10** даже при двукратном избытке сульфозетилирующего агента.

В целом, присоединение первичных аминов к винилсульфонату натрия протекает с высоким выходом продукта дисульфозетилирования, однако в использованных аминспиртах существенным образом сказываются пространственные затруднения аминогруппы.

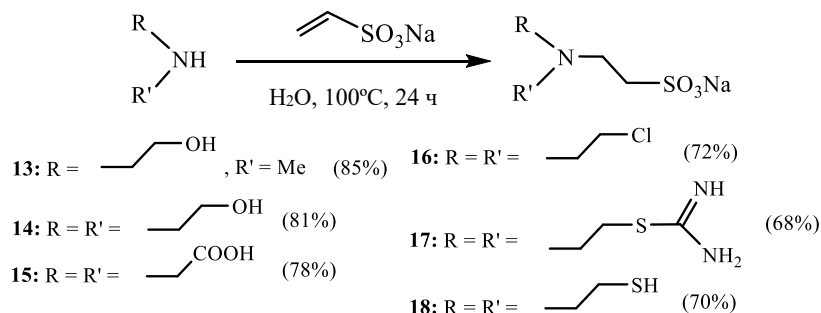


Схема 2

Было проведено сульфозетилирование коммерчески доступных вторичных аминов и получены продукты **13-15** с высокими выходами (схема 2). Для расширения круга используемых вторичных аминов, из диэтаноламина был синтезирован аза-иприт, который применили для получения 2,2'-димеркаптодиэтиламина, через образование тиурониевой соли, которые также были использованы в реакции аза-Михаэля с винилсульфонатом натрия, при этом получены продукты сульфозетилирования **16-18** с высокими выходами.

2.1.1.2 Функционализация полимеров винилсульфонатом натрия

Сульфозетилирование аминополимеров винилсульфонатом натрия осуществляли путем выдерживания смеси 3%-ного водного раствора полимера и винилсульфоната натрия при 70°C в течение 24 часов.

Как следует из полученных данных, полиаллиламин содержит высоко реакционноспособные аминогруппы для взаимодействия по реакции аза-Михаэля (схема 3), поскольку количественно присоединяется к винилсульфонату натрия. Путем варьирования мольного соотношения реагентов получены полимеры **19** с различными степенями модифицирования сульфозетильными группами (таблица 1).

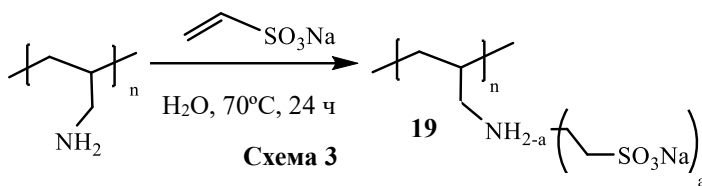
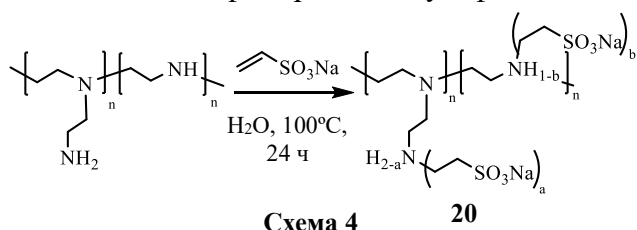


Таблица 1 – Функционализация полиаллиламина сульфозетильными группами

Соотношение ПАА : винилсульфонат натрия	Степень функционализации сульфозетильными группами
1 : 0.5	0.48
1 : 1	1.00
1 : 2	2.00



Сульфозетилирование полиэтиленimina (схема 4) протекает, но гораздо сложнее по сравнению с полиаллиламином, о чем свидетельствует тот факт, что не весь винилсульфонат натрия участвует в реакции присоединения (таблица 2).

В целом, функционализации аминополимеров винилсульфонатом натрия по реакции аза-Михаэля протекает в мягких условиях, однако на степень сульфэтирования значительно влияет стерическая доступность аминогруппы

Таблица 2 – Функционализация полиэтиленimina сульфэтильными группами

Соотношение ПЭИ : винилсульфонат натрия	Степень функционализации сульфэтильными группами
1 : 1	0.30
1 : 2	0.58
1 : 3	0.74

2.1.2 Присоединение таурината натрия к непредельным соединениям

Таурин, обладая высоко нуклеофильной первичной аминогруппой, способен присоединяться к непредельным соединениям, поэтому было осуществлено взаимодействие 2-аминоэтансульфовой кислоты с 2- и 4-винилпиридином по реакции нуклеофильного присоединения с высокими выходами продуктов **21** и **22** (схема 5). Реакцию проводили в водных условиях путем выдерживания раствора при 70°C в течение 24 часов. Вторичные амины, содержащих сульфэтильную группу также способны к нуклеофильному присоединению к 2-винилпирдину. Однако, продукты взаимодействия **23** и **24** получены со средними выходами, что вероятнее всего связано со стерическими затруднениями аминогруппы.

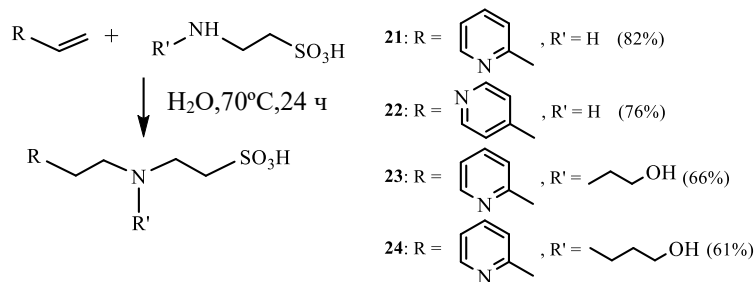


Схема 5

2.2 Получение N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты по реакции нуклеофильного замещения

2.2.1 Использование 2-бромэтансульфоната натрия в качестве сульфэтилирующего агента

2.2.1.1 Синтез низкомолекулярных лигандов

Поскольку присоединение первичных стерически незатрудненных аминов к винилсульфонату натрия протекает с образованием дисульфэтированных продуктов **1-3** взаимодействия, для синтеза моносудфэтилсодержащих аминов использовали реакцию нуклеофильного замещения с 2-бромэтансульфонатом натрия (схема 6). Взаимодействие избытка аминспиртов и таурината натрия с 2-бромэтансульфонатом натрия проводили в воде, путем выдерживания водного раствора при 70°C в течение 24 часов, при этом получены исключительно продукты моносудфэтирования **25-28**.

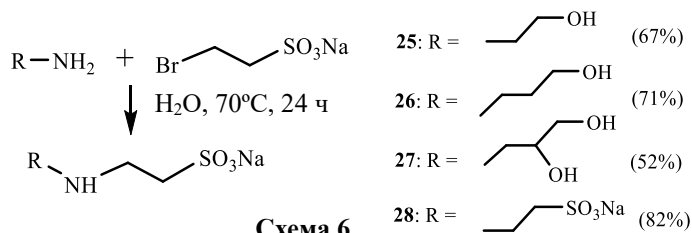


Схема 6

2.2.1.2 Функционализация полимеров 2-бромэтансульфонатом натрия

При обработке полиаминостирола винилсульфонатом натрия не было обнаружено продукта взаимодействия, поэтому сульфэтирование проводили путем выдерживания смеси 21%-ного водного раствора полимера и 2-бромэтансульфоната натрия в присутствии гидроксида натрия при 70°C в течение 24 часов (схема 7).

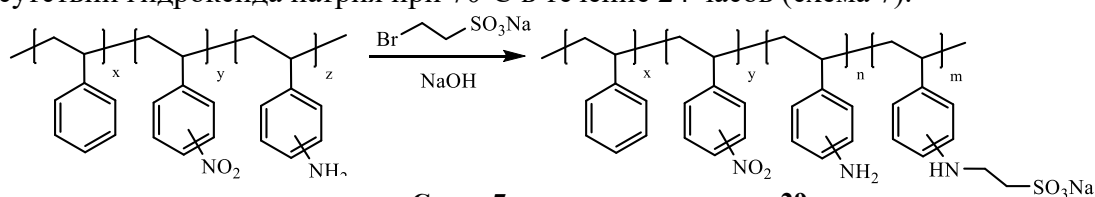


Схема 7

29

Увеличение мольного избытка сульфэтилирующего агента не приводит к сильному повышению степени замещения (таблица 3). Для получения полимеров **29** с высокой степенью замещения при меньшем молярном избытке реагента по отношению к полиаминостиролу реакцию проводили в присутствии гидроксида натрия в качестве основания.

Таблица 3 – Условия сульфэтирования полиаминостирола

Мольное соотношение реагентов			Степень функционализации сульфэтильными группами
ПАМС	2-бромэтансульфонат натрия	NaOH	
1	1	-	0.68
1	1	0.1	0.77
1	1	0.25	0.93
1	1	0.5	0.56
1	1	1	0.49
1	2	-	0.79
1	2	0.25	1.21
1	2	0.33	0.95
1	3	0.33	1.5

Синтез N-сульфэтилхитозана **30** осуществляли путем выдерживания 3%-ного водного раствора полимера с 2-бромэтансульфонатом натрия при 70°C в течение 24 часов (схема 8). В зависимости от мольного соотношения реагентов количества добавляемого гидроксида натрия в качестве основания были получены полимеры с различными степенями модифицирования (таблица 4).

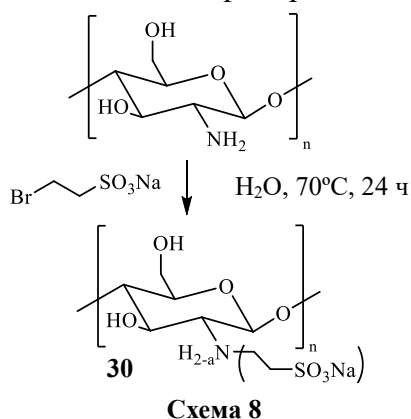


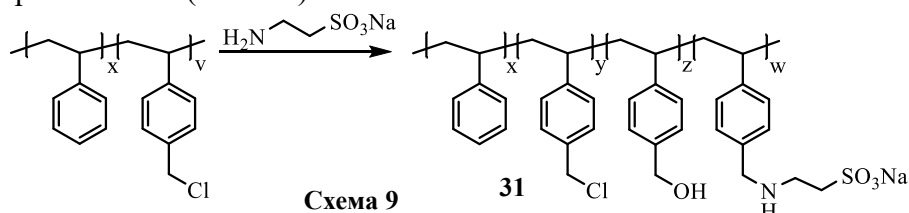
Таблица 4 – Условия сульфэтирования хитозана.

Мольное соотношение реагентов			Степень функционализации сульфэтильными группами
хитозан	2-бромэтансульфонат натрия	NaOH	
1	1	1	0.43
1	2	-	0.71
1	2	1	0.80
1	2	1	0.98
1	3	1	1.30

Таким образом, использование 2-бромэтансульфоната натрия является эффективным методом для функционализации аминополимеров и обеспечивает замещение по аминогруппе, однако получение полимеров со степенями модифицирования более 1 требует большого избытка реагента и длительного времени синтеза.

2.2.2 Реакции замещения галогенов таурином натрия

Обладая нуклеофильной аминогруппой таурин способен к реакциям нуклеофильного замещения галогенов, в том числе при функционализации полимеров. Функционализацию полихлорметилстирола проводили таурином натрия путем выдерживания раствора в ДМФА при повышенной температуре, в качестве основания использовали триэтиламин (схема 9).



Функционализация полихлорметилстирола протекает с невысокой степенью замещения сульфэтильными группами, существенные изменения условий синтеза не приводят к значимому изменению степени функционализации (таблица 5).

Таблица 5 – Условия синтеза сульфозтилполиаминометилстирола.

Мольное соотношение реагентов			Условия синтеза		Концентрация полимера, %	Степень функционализации сульфозтилными группами
ПХМС	Тауринат натрия	Et ₃ N	T, °C	t, ч		
1	1	1	70	24	29	0.35
1	2	1	70	24	29	0.36
1	3	1	70	24	29	0.36
1	4	1	70	24	17	0.40
1	5	1	70	24	17	0.39
1	2	1	70	72	29	0.42
1	2	1	70	144	29	0.39
1	2	1	100	24	29	0.35
1	2	1	153	24	29	0.50
1	1	0	70	24	29	0.33
1	2	0	153	24	29	0.54

2.3 Свойства полученных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты

2.3.1 Комплексообразующие свойства низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты

Для исследования комплексообразующих свойств полученных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты были синтезированы комплексные соединения по реакции обмена с соответствующими неорганическими солями.

В случае использования хлоридов металлов в реакциях обмена получены нерастворимые в воде основные соли. При проведении синтеза в кислых условиях сульфозтилсодержащие лиганды не участвуют в комплексообразовании с 3d металлами, что было доказано данными рентгеноструктурного анализа комплекса олова(IV) N-(2-гидроксиэтил)иминодиэтансульфо-кислоты (рисунок 1).

В медном комплексе также лиганд не участвует в координации с медным металлоцентром (рисунок 2). Образование таких комплексных соединений дополнительно свидетельствует о сильно кислотных свойствах N-замещенных иминодиэтансульфоновых кислот.

Поэтому в дальнейшем для предотвращения образования нерастворимых основных солей и изучения коомплексообразующих свойств N-производных 2-аминоэтансульфоновых кислот использовали сульфаты металлов.

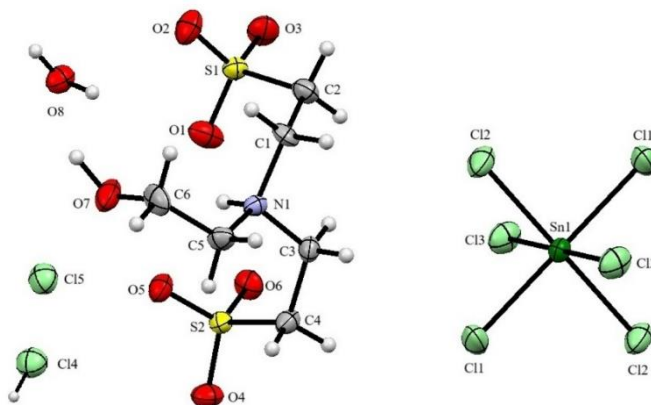


Рисунок 1 - Молекулярная структура гексахлорстанната(IV) водорода бис(хлорид N-(2-гидроксиэтил)аммонийдиэтансульфоната)диаквадигидрохлорида по данным РСА.

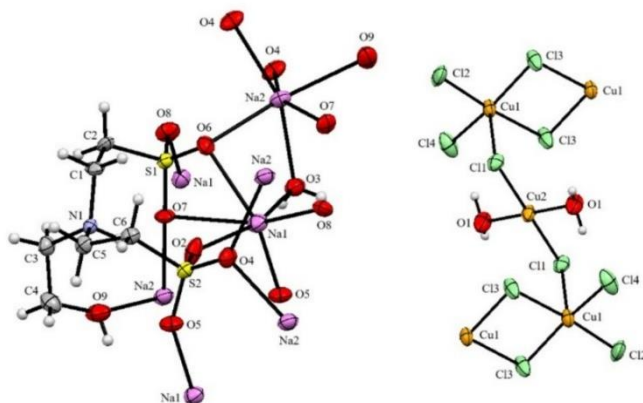


Рисунок 2 - Молекулярная структура бис[аква(N-(2-гидроксиэтил)аммонийдиэтансульфонатнатрия)]-диакваоктахлоротрикупрата(II) по данным РСА.

Действительно, при использовании сульфатов 3d металлов были получены комплексы меди(II), никеля(II) и кобальта(II) с N,N-ди(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфокислотой. Однако, сульфогруппа не участвует в координации с металлоцентром. Обладая бис-бетаиновой структурой, комплексы меди(II) (рисунок 3) и никеля(II)

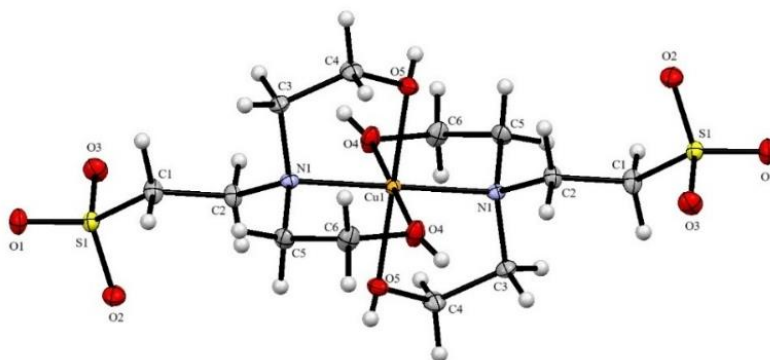


Рисунок 3 - Молекулярная структура бис(N,N-ди(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфонато)меди(II) по данным РСА.

(рисунок 4) представляют из себя нейтральные комплексные соединения. Лиганд N,N-ди(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфокислоты тридентатный и образует два одинаковых пятичленных хелатных цикла, являясь при этом потенциально тетрадентатным.

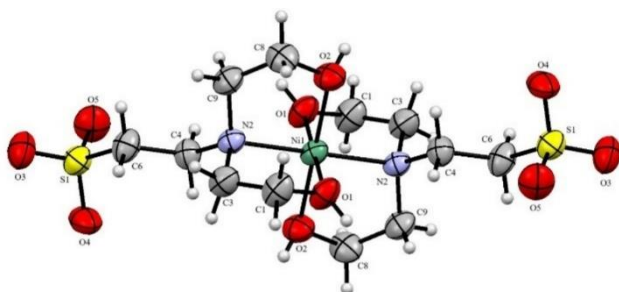


Рисунок 4 - Молекулярная структура бис(N,N-ди(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфонато)никеля(II) по данным РСА.

Поскольку противоион неорганической соли при реакции обмена имеет важную роль при комплексообразовании, в дальнейшем использовали нитраты металлов для получения комплексных соединений.

И действительно, удалось получить монокристаллы комплексов пиридилсодержащих N-производных 2-аминоэтансульфокислоты и определить их строение методом рентгеноструктурного анализа.

В комплексе меди(II) на основе N-(2-пиридилметил)иминодиэтансульфокислоты (рисунок 5) одна из сульфогрупп лиганда выполняет мостиковую функцию, участвуя в координации с тремя медными металлоцентрами, а вторая сульфогруппа вовлечена в систему ММВС с молекулами кристаллизационной воды, не выполняя хелатирующую функцию. Каждый органический лиганд по отношению к «собственному» медному металлоцентру тридентатен, формируя три экваториальные связи и два сопряженных хелатных цикла, а за счет координации металлоцентра с атомами кислорода сульфогруппы соседних лигандов происходит формирование 1D координационного полимера.

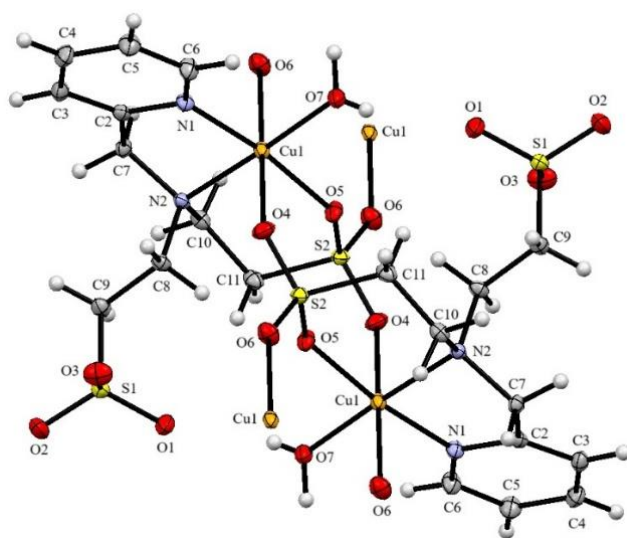


Рисунок 5 - Молекулярная структура комплекса бис(N-(2-пиридилметил)иминодиэтансульфонато)-диаквадимеди по данным РСА.

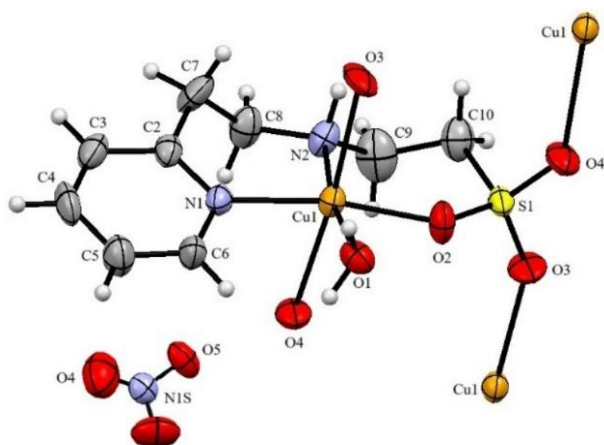


Рисунок 6 - Молекулярная структура нитрата [N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфонато]-аквамеди по данным РСА.

экваториальные связи и образует два сопряженных шестичленных хелатных цикла.

Для перевода N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфонокислоты в натриевую соль использовали оксалат натрия, который при кристаллизации вошел в координационную сферу металлоцентра (рисунок 7). Таким образом, каждый органический лиганд N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфонокислоты по отношению к «собственному» атому меди бидентатен, формируя две экваториальные связи и образует шестичленный хелатный цикл, при этом участвует в координации кислородом сульфогруппы с соседним атомом меди, формируя 1D координационный полимер.

Никелевый комплекс N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфонокислоты обладает кубаноподобной структурой, при

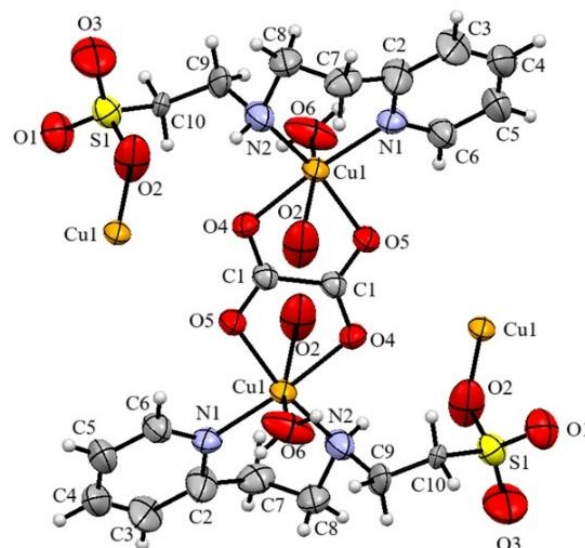


Рисунок 7 - Молекулярная структура [N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфонато]-μ-оксалатодимеди(II) по данным РСА.

которой металлоцентры объединены в тетраэдры, дополняемые μ₃-мостиковыми атомами кислорода (рисунок 8). Каждый органический лиганд N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфонокислоты тридентатен, формируя два шестичленных хелатных цикла.

Таким образом, на образование комплексных соединений оказывает сильное влияние анион неорганической соли при реакции обмена, поэтому при комплексообразовании с N-производными 2-аминоэтансульфоновой кислоты рационально использовать нитраты металлов. Поскольку сульфогруппа имеет

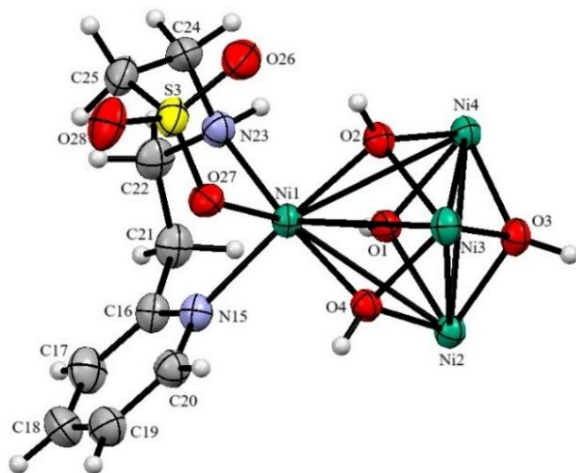
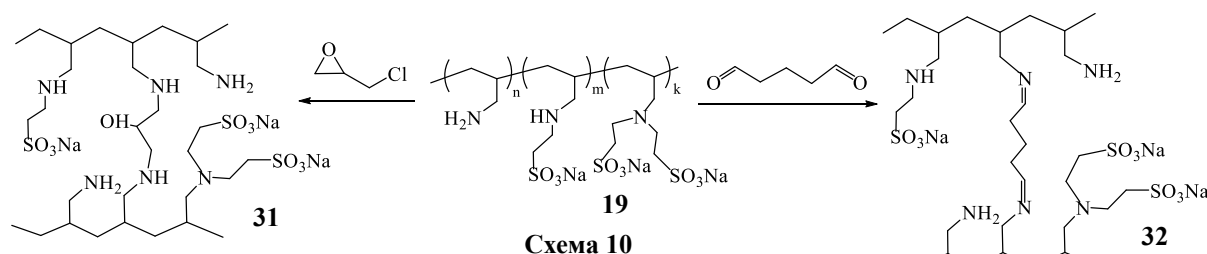


Рисунок 8 - Координационное окружение металлоцентра тетракис[N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфонатоникеля(II)] по данным РСА.

низкую способность к комплексообразованию для формирования хелатирующих лигандов на основе 2-аминоэтансульфоновой кислоты необходимо введение дополнительных эдектронодонорных заместителей в структуру, например, фрагмента, содержащего пиридиновое кольцо, атом азота которого активно участвует в координации с металлоцентрами. Стоит отметить особенность хелатирования N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты, при увеличении дентатности лиганда происходит формирование 1D координационных полимеров.

2.3.2 Получение сорбентов на основе высокомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты

Для исследования комплексообразующей способности высокомолекулярных соединений, содержащих сульфэтиламиногруппу, были синтезированы сорбенты, путем сшивки водорастворимых сульфэтилированных полиаллиламина **19**, полиэтиленimina **20** и хитозана **30**. Для полученных материалов была исследована сорбционная способность по отношению к 3d и благородным металлам на кафедре аналитической химии и химии окружающей среды УрФУ под руководством к.х.н. Петровой Ю.С.



Сшивку сульфэтилированного полиаллиламина **19** (СЭПАА) осуществляли эпихлоргидрином и глутаровым альдегидом (схема 10), при этом взаимодействие с эпихлоргидрином протекает значительно легче и приводит к формированию полимеров **31** с более высокой степенью функционализации сшивкой (таблица 6).

Для исследования сорбционной способности СЭПАА, сшитого эпихлоргидрином **31** и глутаровым альдегидом **32** была изучена селективность извлечения ионов металлов из аммиачно-ацетатного буферного раствора. Как следует из полученных данных, для материалов на основе СЭПАА-0.5 извлечение $Zn(II)$, $Co(II)$, $Cd(II)$, $Pb(II)$, $Mg(II)$, $Ca(II)$, $Sr(II)$, $Mn(II)$ и $Ba(II)$ не превышает 0.012 ммоль/г, однако происходит селективное извлечение ионов меди и серебра из многокомпонентных растворов.

Сульфэтилированный полиэтиленимин **20** (СЭПЭИ) не подвергается сшивке эпихлоргидрином или глутаровым альдегидом, поэтому для получения сорбентов использовали диглицидиловый эфир диэтиленгликоля (схема 11). Сшивку

Таблица 6 – Величины степени функционализации сшивкой СЭПАА

Сшивающий агент	Исходный полимер	Степень функционализации сшивкой
эпихлоргидрин	СЭПАА-0.48	0.83
	СЭПАА-1	0.94
	СЭПАА-2	0.38
глутаровый альдегид	СЭПАА-0.48	0.3
	СЭПАА-1	0.07
	СЭПАА-2	0

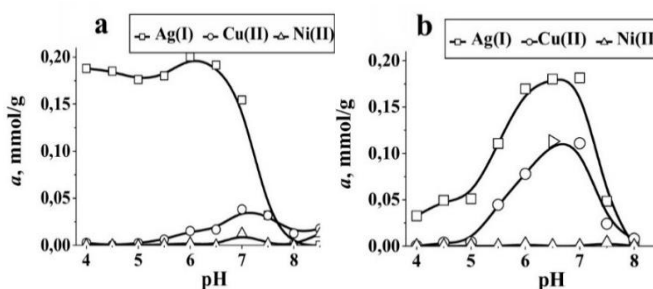


Рисунок 9 - Извлечение ионов металлов на СЭПАА-0.5, сшитым эпихлоргидрином (а) и глутаровым альдегидом (б) в зависимости от значения pH.

проводили путем выдерживания раствора полимера **20** со сшивающим агентом в мольном соотношении 10 : 1 при 70°C в течение 5 часов, при этом получены полимеры **33** с невысоким значением степени функционализации (таблица 7).

Таблица 7 – Величины степени функционализации сшивкой СЭПЭИ

Исходный полимер	Степень функционализации сшивкой
СЭПЭИ-0.30	0.09
СЭПЭИ-0.58	0.13
СЭПЭИ-0.74	0.11

Результаты определения сорбционной способности по отношению к ионам металлов показывают, что сорбенты на основе СЭПЭИ в наибольшей степени извлекает ионы меди(II) и серебра(I) из многокомпонентных растворов (рисунок 10). Однако, СЭПЭИ в существенной степени извлекает ионы кобальта(II) и цинка(II), в отличие от сорбентов на основе СЭПАА.

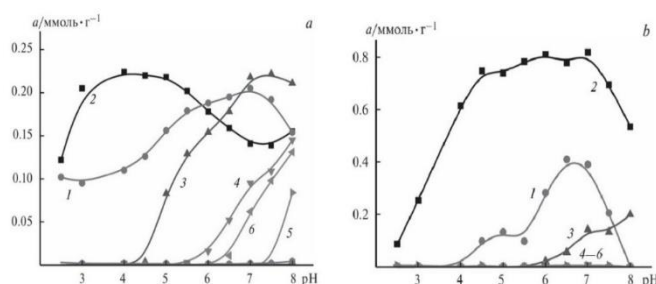


Рисунок 10 - Зависимость извлечения ионов металлов 1 - Ag(I), 2 – Cu(II), 3 - Ni(II), 4 – Co(II), 5 - Zn(II), 6 – Ca(II) сорбентом СЭПЭИ-0.3 от pH. Исходная концентрация ионов металлов $1 \cdot 10^{-4}$ (а), $5 \cdot 10^{-4}$ моль·дм⁻³ (б).

Для получения гелевых материалов на основе сульфэтилхитозана была проведена сшивка глутаровым альдегидом (схема 12). Синтез проводили выдерживанием раствора полимера **30** со сшивающим агентом в соотношении 10 : 1 при 70°C в течение 24 часов. Степень функционализации сшивкой составила 0.05, а величина степени набухания 1500%.

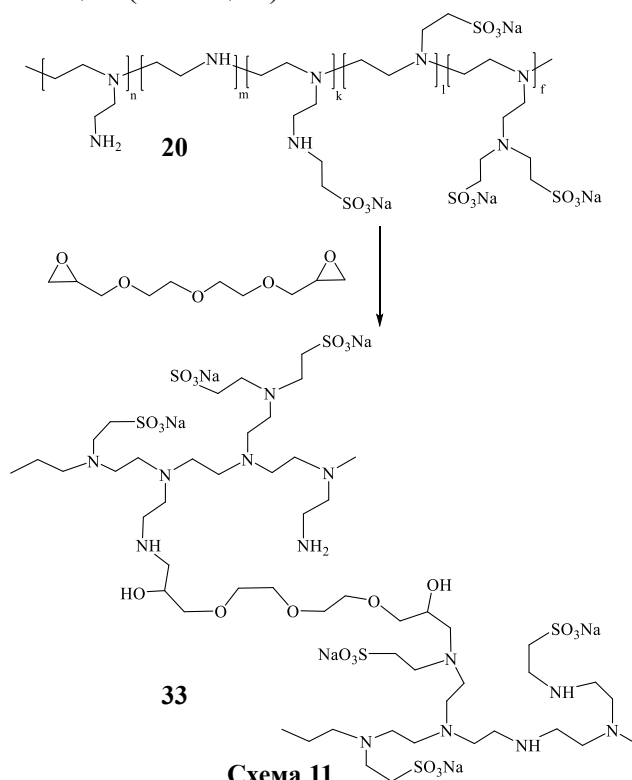


Схема 11

Исследование сорбции ионов металлов сульфэтилированным полиаминостиролом **29** (СЭПАС) и сульфэтилполиаминометилстиролом **31** (СЭПАМС) относительно к ионам металлов также подтвердило, что полимеры, содержащие тауринатный фрагмент характеризуются селективностью при извлечении ионов серебра(I) из многокомпонентных растворов (рисунок 11).

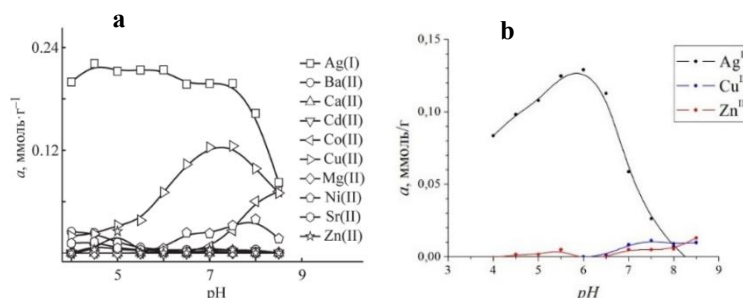
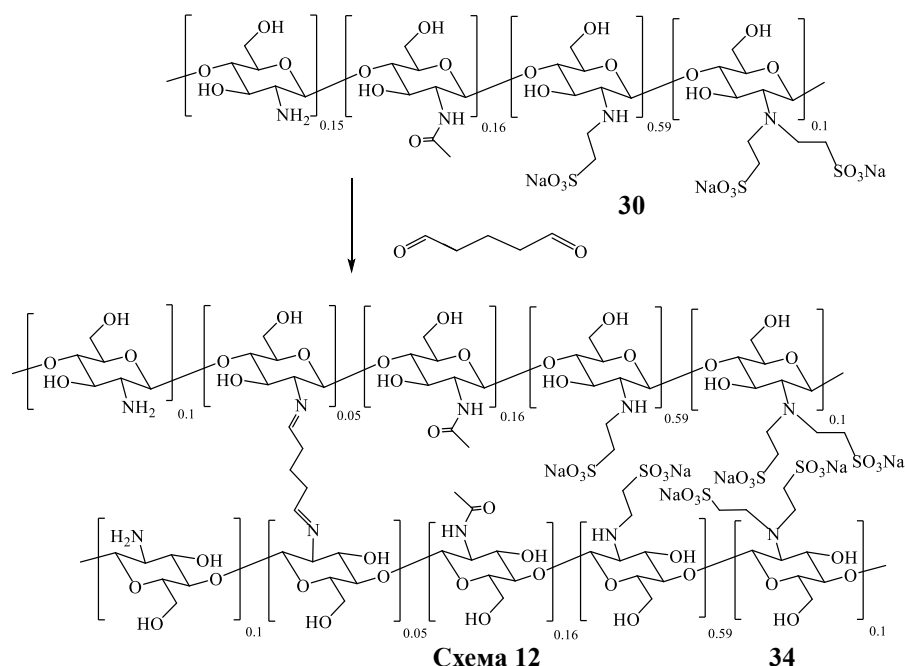


Рисунок 11 - Извлечение ионов металлов СЭПАС-1.0 (а), СЭПАМС-0.35 (б) при различных pH.



2.3.3 Исследование биологической активности полученных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты

Антикоагулянтная активность

Сульфоэтилированный хитозан **30** содержит фрагменты исходного хитозана в виде звеньев глюкозамина и N-ацетилглюкозамина и по структуре похож на стандартный антикоагулянт – гепарин, поэтому было проведено исследование антикоагулянтной активности. Исследование проводилось в ФГБУ “Гематологический научный центр” Министерства здравоохранения Российской Федерации д. б. н., в. н. с. лаборатории патологии и фармакологии гемостаза Дрозд Н. Н. Было проанализировано влияние N-(2-гидроксиэтил)иминодиэтансульфоната натрия **1**, N,N-ди(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоната натрия **13** и сульфоэтилхитозана (СЭХ) **30** со степенью сульфоэтилирования 0.5, 0.7, 1.3 в 0,05 М Трис-НСl буфере (рН 7,4) на время свертывания бедной тромбоцитами плазмы человека в тестах активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и РеаКлот-Гепарин (таблица 8).

Таблица 8 - Антикоагулянтная активность образцов, определенная в тесте АЧТВ (n=7) и в тесте РеаКлот-)

Образец	Антикоагулянтная активность образцов			
	2АЧТВ, мг/мл плазмы	аПа, ЕД/мг	2РеаКлот, мг/мл плазмы	аХа, ЕД/мг
СЭХ-0.5	3.567 ± 0.330	0.030 ± 0.003		
СЭХ-0.7	3.814 ± 0.291	0.028 ± 0.002		
СЭХ-1.3	0.031 ± 0.003	3.813 ± 0.787	1.553 ± 0.047	0.024 ± 0.002
	0.309 ± 0.030	0.351 ± 0.035	0.633 ± 0.071	0.068 ± 0.016
	0.229 ± 0.019	0.474 ± 0.045	0.072 ± 0.009	0.586 ± 0.125
НФГ	0.104±0.006	160.000	0.037±0.003	160.00

Наибольшую антитромбиновую (aIIa) активность 3.813 ± 0.787 ЕД/мг показал образец СЭХ-1.3. Однако, эта активность более чем в 40 раз ниже, чем у препарата сравнения нефракционированного гепарина (НФГ). Таким образом, образцы проявляют свойства антикоагулянтов прямого действия с крайне незначительной антикоагулянтной активностью меньшей, чем у используемого в клинической практике гликозаминогликана нефракционированного гепарина. Самостоятельного влияния образцов на агрегацию тромбоцитов не обнаружено.

Влияние на прорастание семян и первоначальный рост растений

Исследования проводились под руководством д.г.н., проф. кафедры экспериментальной биологии и биотехнологий ИЕНиМ УрФУ Борисовой Г. Г. и к.б.н., зав. лаб. биотехнологии и популяционной генетики Ботанического сада УрО РАН Черепановой О. Е.

Для оценки влияния на прорастание семян были выбраны следующие низкомолекулярные N-производные 2-аминоэтансульфоновой кислоты:

1. N-(2-гидроксиэтил)иминодиэтансульфонат натрия;
2. N-(3-гидроксипропил)иминодиэтансульфонат натрия;
3. N-(2,3-дигидроксипропил)иминодиэтансульфонат натрия;
4. N-трис(гидроксиметил)метил-2-аминоэтансульфонат натрия;
5. N-(1-метил-1-гидроксиметил-2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфонат натрия;
6. N,N-ди(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфонат натрия;
7. N-(2-(N',N'-диметиламино)этил)иминодиэтансульфонат натрия;
8. динатрий N,N'-ди(2-сульфоэтил)пиперазин;
9. N-(2-пиридилметил)иминодиэтансульфонат натрия;
10. нитрилотриэтансульфонат натрия;
11. этилендиаминтетраэтансульфонат натрия;
12. контрольная группа.

Исследования проводились для 30 семян рукколы *Eruca sativa* Mill в водном растворе с концентрацией образца 1 мг/мл низкомолекулярного производного 2-аминоэтансульфоновой кислоты, в течение 19 дней при температуре 25°C. Максимальное влияние исследуемых низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на прорастание семян *Eruca sativa* Mill было отмечено только в первый день

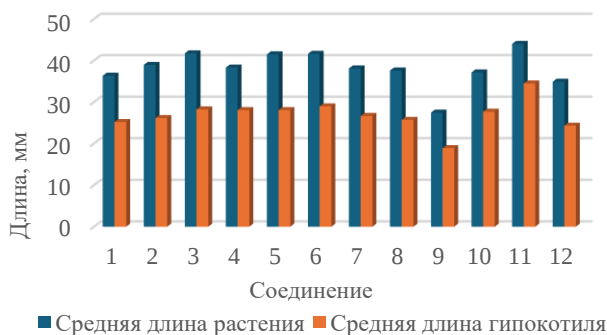


Рисунок 13 – Средние значения длины растений и гипокотилия *Eruca sativa* Mill

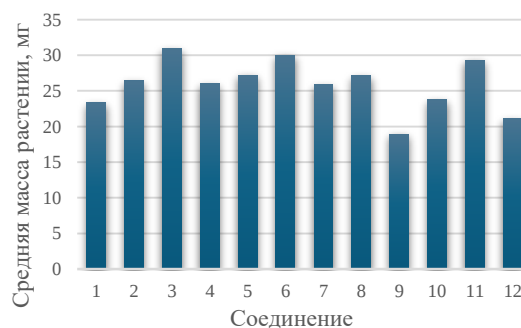


Рисунок 12 – Среднее значение массы растений *Eruca sativa* Mill

после начала эксперимента, в последующие дни не было значительных отличий от контрольной группы. Однако, исследуемые N-производные 2-аминоэтансульфоновой кислоты оказали влияние на рост и развитие растений *Eruca sativa* Mill, что подтверждается повышенным значением массы, длины гипокотилия и всего растения.

Цитотоксичность

Оценка цитотоксичности была проведена сотрудниками Новосибирского государственного технического университета под руководством к.м.н. Самохина А. Г. (Новосибирск). Целью исследования цитотоксичности была оценка геля N-(2-сульфоэтил)хитозана сшитого глутаровым адегидом **34** в качестве носителя для доставки пробиотических бактерий в кишечник с использованием экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Бактериальным тестовым штаммом был *B. subtilis* 20.

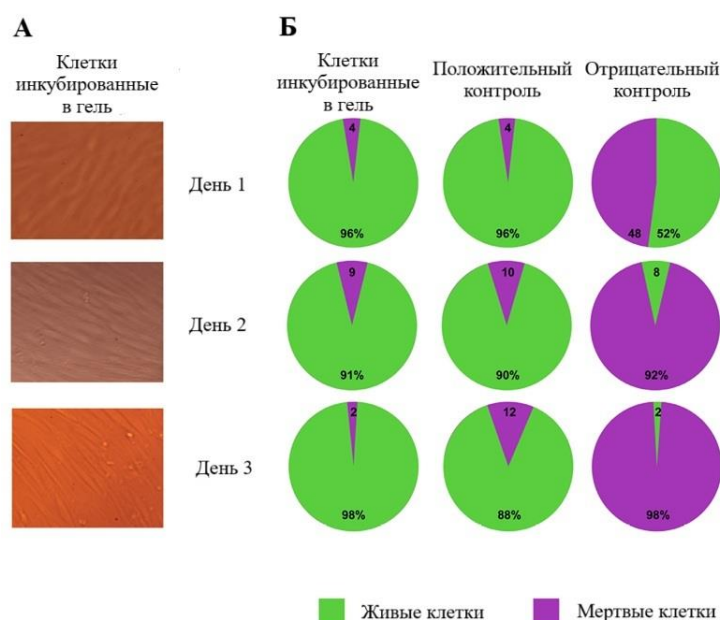


Рисунок 15 - Жизнеспособность клеток/цитотоксичность фибробластов, наблюдаемая в течение трех дней культивирования в геле. А - микроскопические изображения клеточной культуры. Б - соотношение живых/мертвых клеток

Цитотоксичность геля оценивали с помощью клеточной культуры с использованием проточной цитометрии и световой микроскопии. Микроскопия культуры клеток не выявила признаков цитотоксичности после инкубации в образец геля: фибробласты имели типичную морфологию, пролиферировали и образовывали монослой в течение трех дней. Окружных клеток, характерных для мертвых клеток, не было обнаружено (рисунок 15).

Гель как систему доставки оценивали по мониторингу титра бактерий в фекалиях мышей с использованием

микробиологического метода *in vivo*. Микробиологический анализ фекалий мышей, получавших стандартную диету, показал, что после 5 дней введения геля, загруженного тестовым штаммом *B. subtilis* 20 во время кормления, количество бактерий увеличилось, и их количество было всего в два раза меньше, чем в загруженном геле (базовый титр). После отмены добавки геля на 5-й день количество бактерий снизилось в 10 и 40 раз на 6-й и 7-й дни соответственно (таблица 9). В то же время титр тест-штамма *B. subtilis* 20 в фекалиях мышей, получавших рацион с добавкой суспензии *B. subtilis* 20 (концентрация 109 спор/г рациона), снижался в процессе кормления более чем в 200 раз.

Таким образом, результаты подтвердили возможность использования геля N-(2-сульфоэтил)хитозана сшитого глутаровым адегидом для доставки бактерий *B. Subtilis* в желудочно-кишечный тракт через кислую среду желудка и для снижения скорости выведения пробиотических бактерий из кишечника. Также было показано, что гель нетоксичен и может быть использован на животных.

Таблица 9 - Титр тест-штамма *B. subtilis* 20 в фекалиях мышей после прохождения геля-носителя через желудочно-кишечный тракт.

День эксперимента	Группа мышей	Значение титра, КОЕ/г
Гелевый носитель с бактериями (исходный титр)	1	8.75×10^8
	2	8.75×10^8
День 5 после каждого дня кормления с гелевой добавкой-носителем	1	4.65×10^8
	2	3.75×10^8
День 6 (кормление только стандартным рационом)	1	0.43×10^8
	2	0.89×10^8
День 7 (кормление только стандартным рационом)	1	0.10×10^8
	2	0.09×10^8

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан метод синтеза низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на основе реакции аза-Михаэля с использованием винилсульфоната натрия с выходом 40-90%. Впервые получены: N-(3-гидроксипропил)иминодиэтансульфонат натрия, N-(2,3-дигидроксипропил)иминодиэтансульфонат натрия, N-(1-метил-1-гидроксиметил-2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфонат натрия, N-(1-гидроксиметил-2-гидроксиэтил)аминоэтансульфонат натрия, N-(2-(N',N'-диметиламино)этил)иминодиэтансульфонат натрия, N-(2-пиридилметил)иминодиэтансульфонат натрия, N-(2-(2-пиридил)этил)иминодиэтансульфонат натрия, N,N-ди(2-тиуронатэтил)-2-аминоэтансульфонат натрия, N-(2-(4-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфонокислота, N-(2-(2-пиридил)этил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфонат натрия, N-(2-(2-пиридил)этил)-N-(3-гидроксипропил)-2-аминоэтансульфонат натрия.

2. Разработан метод синтеза низкомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на основе реакции нуклеофильного замещения с использованием 2-бромэтансульфоната натрия. Для данного процесса эффективно использование 2-аминоэтанола, 3-аминопропанола-1, 3-аминопропандиола-1,2 и таурината натрия, которые обеспечивают выход N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты в интервале 52-82%.

3. На основе синтезированных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты получены комплексные соединения, строение, восьми из которых было доказано рентгеноструктурным анализом. Показано, что N-(2-гидроксиэтил)иминодиэтансульфоновая кислота не участвует в координации с медным(II) и оловянным(II) металлоцентром. Координационные соединения меди(II) и никеля(II) на основе N,N-ди(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновой кислоты формируют бисбетаиновую структуру без участия сульфонатной группы лиганда в координации. Медные комплексы N-(2-пиридилметил)иминодиэтансульфоновой и N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфоновой кислоты формируют координационный полимер, а комплекс никеля(II) – кубаноподобную тетраядерную структуру. Металлоцентры в исследованных координационных соединениях обладают искаженным октаэдрическим окружением, сульфогруппа преимущественно находится в экваториальной плоскости и формирует хелатный шестичленный цикл.

4. Разработан метод синтеза высокомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на основе полиаллиламина и полиэтиленimina с использованием винилсульфоната натрия по реакции аза-Михаэля. Метод позволяет получать производные полиаллиламина со степенью функционализации сульфозетильными группами в интервале 0.5 – 2.0, для полиэтиленimina – 0.3 – 0.74.

5. Разработан метод синтеза высокомолекулярных N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на основе полиаминостирола и полиаминометилстирола с использованием реакции нуклеофильного замещения. Обработка полиаминостирола 2-бромэтансульфонатом натрия позволяет получать производные со степенью функционализации сульфозетильными группами в интервале 0.5 – 1.5, а – полихлорметилстирола тауринатом натрия – 0.33 – 0.54.

6. Разработан метод синтеза сшитых материалов на основе 2-сульфоэтилсодержащих производных полиаллиламина и полиэтиленimina. Обработка сульфозетилированного полиаллиламина эпихлоргидрином обеспечивает степень функционализации сшивкой в интервале 0.38 – 0.94, а – глутаровым альдегидом – 0.07 – 0.3. Показано, что сульфозетилированный полиэтиленимин не взаимодействует с эпихлоргидрином и глутаровым альдегидом. Для его сшивки необходимо использовать

диглицидиловый эфир диэтиленгликоля, который позволяет достичь степень функционализации сшивкой в интервале 0.09 – 0.11.

7. Установлено, что сульфэтилсодержащие аминополимеры характеризуются высокой селективностью по отношению к ионам серебра(I). Показано, что на извлечение ионов металлов из растворов сульфэтиламинсодержащими сорбентами оказывает огромное влияние химическое строение основной цепи полимера. Максимальное значение степени извлечения ионов Ag(I) достигается для сульфэтилированных полиаллиламина и полиэтиленimina.

8. Выявлено, что N-(2-гидроксиэтил)иминодиэтансульфонат натрия, N,N-ди(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфонат натрия, N-трис(гидроксиметил)метил-2-аминоэтансульфонат натрия и сульфэтилхитозан со степенью сульфэтилирования 0.5 – 1.3 проявляют свойства антикоагулянтов прямого действия с крайне незначительной антикоагулянтной активностью, самостоятельного влияния соединений на агрегацию тромбоцитов не обнаружено.

9. Охарактеризовано влияние N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты на прорастание семян и рост растений *Eruca sativa Mill.* Показано, что исследуемые соединения в меньшей степени влияют на прорастание семян, однако сказываются на дальнейшем развитии и росте растений.

10. Установлено, что гидрогелевый материал на основе сульфэтилхитозана со степенью функционализации 1.0, сшитого глутаровым альдегидом, не обладает цитотоксичностью по отношению к пробиотическим бактериям *B. subtilis* 20. Испытанный гель имеет потенциал быть носителем для безопасной доставки бактерий в кишечник через желудок, снижая скорость выведения пробиотических бактерий из кишечника.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Низкомолекулярные лиганды на основе N-производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты, содержащие в своей структуре пиридиновое кольцо продемонстрировали наибольшую хелатирующую способность по сравнению с другими рассматриваемыми в работе функциональными группами, поэтому в дальнейшем будут синтезированы новые производные, имеющие два пиридиновых кольца, а также другие азотсодержащие гетероциклы, такие как имидазол и пиримидин.

Повышение содержания сульфэтильных групп в случае полиаминометилстирола приводит к увеличению степени извлечения ионов палладия(II), при этом еще не получен полимер с максимально возможной степенью функционализации. Поэтому следующим этапом исследования будет разработка метода синтеза сорбентов на основе полиаминометилстирола с высоким содержанием фрагмента 2-аминоэтансульфоновой кислоты, как перспективным материалом для селективного извлечения ионов палладия(II) из многокомпонентных растворов.

Функционализация полимеров различными сшивающими агентами не только вводит новые функциональные группы в состав сорбента и влияет на его степень набухания и в перспективе использование других сшивающих агентов, например галактозы и арабинозы для создания гелевых материалов на основе сульфэтилированного хитозана для медицинского применения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ

1. Землякова, Е.О. N,N-бис(2-гидроксиэтил)таурин: синтез, строение и устойчивость комплексных соединений с кобальтом(II) и никелем(II) / Е.О. Землякова, А. В. Пестов, П.А. Слепухин, Е.И. Капитанова, Ю.С. Петрова, Л.К. Неудачина // Координационная химия. - 2018. - Т.44. - № 11. - С. 667–672. (0.33 п.л./0.06 п.л.) (Scopus, Web of Science)
2. Привар, Ю.О. Влияние строения сшивающего реагента алкилирующего типа на свойства гранул хитозана / Ю.О. Привар, Д.А. Шашура, Е.О. Землякова, О.В. Корякова, А.В. Пестов // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2019. - № 6. - С. 1264-1270. (0.38 п.л./0.08 п.л.) (Scopus, Web of Science)
3. Капитанова, Е.И. Сульфоэтилированный полиэтиленимин: синтез в геле и сорбционные свойства / Е.И. Капитанова, Е.О. Землякова, А.В. Пестов, А.Р. Синельщикова, Ю.С. Петрова, Л.К. Неудачина // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2019. - № 6. - С. 1252-1256. (0.28 п.л./0.05 п.л.) (Scopus, Web of Science)
4. Alifkhanova, L.M.k. Effect of the degree of sulfoethylation of polyaminostyrene on its acid basic properties and specificity of interaction with transition metal ions / L.M.k. Alifkhanova, O.I. Merezhnikova, Yu.S. Petrova, Е.О. Zemlyakova, A.V. Pestov, L.K. Neudachina // Russian Journal of Applied Chemistry. - 2020. - V. 93. - № 9. - P. 1392–1398. (0.38 п.л./0.06 п.л.) (Scopus, Web of Science)
5. Alifkhanova, L.M.K. Sulfoethylated poly(allylamine) – a new highly selective sorbent for removal of silver(I) ions in the presence of copper(II) ions / L.M.K. Alifkhanova, K.Y.A. Lopunova, A.V. Pestov, Е.О. Zemlyakova, O.V. Kondratovich, Y.S. Petrova, L.K. Neudachina // Separation Science and Technology. - 2020. - V. 56. - № 8. – P. 1303-1311. (0.5 п.л./0.07 п.л.) (Scopus, Web of Science)
6. Капитанова, Е.И. Влияние степени сульфоэтилирования полиэтиленимина на селективность сорбции палладия(II) из бинарных растворов / Е.И. Капитанова, А.Р. Синельщикова, Ю.С. Петрова, Е.О. Землякова, А.В. Пестов, Л.К. Неудачина // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2021. - № 6. - С. 1161-1166. (0.33 п.л./0.06 п.л.) (Scopus, Web of Science)
7. Petrova, Y.S. Polymer ligands of taurine – New class of high selective sorbents for extraction of silver from multicomponent solutions / Y.S. Petrova, L.M.K. Alifkhanova, E.I. Bueva, K.Ya. Kuznetsova, A.V. Pestov, Е.О. Zemlyakova, L.K. Neudachina // Reactive and Functional Polymers. – 2022. - V. 181. - P. 105394. (0.50 п.л./0.07 п.л.) (Scopus, Web of Science)
8. Алифханова, Л. М. к. Селективность сорбции палладия(II) поли(N-2-сульфоэтилаллиламином) в статистических и динамических условиях / Л.М.к. Алифханова, Ю.С. Петрова, К.Я. Кузнецова, Е.О. Землякова, А.В. Пестов, Л.К. Неудачина // Журнал прикладной химии. - 2022. - Т. 95. - № 3. - С. 399-408. (0.54 п.л./0.05 п.л.) (Scopus, Web of Science)
9. Samokhin, A.G. Selection of an optimal method for sterilization of the medical grade biodegradable polymers / A.G. Samokhin, V.O. Tkachenko, V.A. Kuznetsov, Е.О. Zemlyakova, D.V. Nesterov, P.M. Larionov, A.V. Pestov // AIP Conference Proceedings. – 2019. – V. 2063. - 030017. (0.28 п.л./0.04 п.л.) (Scopus)
10. Землякова, Е.О. Разработка метода синтеза поли(N-сульфоэтиламинометилстирола) как селективного сорбента по отношению к ионам благородных металлов / Е.О. Землякова, Д.В. Нестеров, А.В. Мехаев, О.В. Корякова, И.Ю. Долгих, Ю.С. Петрова, Л. К. Неудачина, А.В. Пестов // Известия Академии наук.

Серия химическая. – 2023. – Т. 72. - № 12. – С. 2842-2847. (0.33 п.л./0.04 п.л.) (Scopus, Web of Science)

11. **Zemlyakova, E.O.** Second example of a cubane-like nickel(II) complex in a series of N-derivatives of taurine / **E.O. Zemlyakova**, L.A. Khamidullina, I.S. Puzyrev, P.D. Tobysheva, Yu.S. Petrova, L.K. Neudachina, P.A. Slepukhin, A.V. Pestov // Russian Journal of Coordination Chemistry. – 2023. - V. 49. - № 7. - P. 446-452. (0.39 п.л./0.05 п.л.) (Scopus, Web of Science)

12. Zharkov, G.P. Protolytic and complexing properties of isomeric N-(pyridylethyl)taurines / G.P. Zharkov, O.V. Filimonova, Yu.S. Petrova, **E.O. Zemlyakova**, A.V. Pestov, L.K. Neudachina // Russian Journal of Inorganic Chemistry. – 2023. - V. 68. - № 8. - P. 1059-1065. (0.39 п.л./0.06 п.л.) (Scopus, Web of Science)

13. Zharkov, G.P. Influence of the structure of taurine N-derivatives on their complexing properties / G.P. Zharkov, E.I. Bueva, O.V. Filimonova, Yu.S. Petrova, E.A. Chirtulova, **E.O. Zemlyakova**, A.V. Pestov, L.K. Neudachina // Russian Journal of Inorganic Chemistry. – 2023. - V. 68. - № 4. - P. 537-545. (0.50 п.л./0.06 п.л.) (Scopus, Web of Science)

14. **Землякова, Е.О.** Синтез и строение комплекса меди(II) на основе N-2-(2-пиридил)этил-2-аминоэтансульфокислоты / **Е.О. Землякова**, Г.П. Жарков, Ю.С. Петрова, Л.К. Неудачина, П.А. Слепухин, Т.В. Аксенова, А.В. Пестов // Журнал структурной химии. – 2024. - Т. 65. - № 7. - С. 129303. (0.50 п.л./0.07 п.л.) (Scopus, Web of Science)

Другие публикации

1. **Землякова, Е.О.** Синтез хелатирующих производных таурина и 1,2,4-триазин-5-она / **Е.О. Землякова**, Э.Ф. Харисова, А.В. Пестов, Ю.Г. Ятлук // XXIII Российская молодежная научная конференция "Проблемы теоретической и экспериментальной химии": тезисы докладов. Екатеринбург. - 23-26 апреля 2013 г. - С. 461-462. (0.12 п.л./0.03 п.л.)

2. **Землякова, Е.О.** Синтез N-производных таурина / **Е.О. Землякова**, В.А. Кузнецов, А.В. Пестов // XXIV Российская молодежная научная конференция "Проблемы теоретической и экспериментальной химии": тезисы докладов. Екатеринбург. - 22-25 апреля 2014 г. - С. 345-346. (0.12 п.л./0.04 п.л.)

3. **Землякова, Е.О.** Синтез и комплексообразующие свойства N-производных таурина / **Е.О. Землякова**, А.В. Пестов // XXV Российская молодежная научная конференция "Проблемы теоретической и экспериментальной химии": тезисы докладов. Екатеринбург. - 22-24 апреля 2015 г. - С. 394-396. (0.18 п.л./0.09 п.л.)

4. **Землякова, Е.О.** Синтез медного комплекса N-(2-пиридилметил)иминодитаурина **Е.О. Землякова**, П.А. Слепухин, А.В. Пестов // Международная научная конференция "Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи-2015": тезисы докладов. Иркутск. - 18-22 мая 2015 г. - С. 163-164. (0.12 п.л./0.04 п.л.)

5. **Землякова, Е.О.** Формирование хелатирующих пиридилсодержащих лигандов на основе 2-аминоэтансульфокислоты / **Е.О. Землякова**, А.В. Пестов // XXVI Российская молодежная научная конференция "Проблемы теоретической и экспериментальной химии": тезисы докладов. Екатеринбург. - 27-29 апреля 2016 г. - С. 466-467. (0.12 п.л./0.06 п.л.)

6. **Землякова, Е.О.** Синтез N-(2-(2-пиридил)этил)-2-аминоэтансульфокислоты и формирование на ее основе комплексных соединений / **Е.О. Землякова**, П.А. Слепухин, А.В. Пестов // II Всероссийская молодежная конференция "Достижения молодых ученых: химические науки": тезисы докладов. Уфа. - 18-21 мая 2016 г. - С. 151-152. (0.12 п.л./0.04 п.л.)

7. **Землякова, Е.О.** Формирование комплексных соединений на основе N-производных таурина / **Е.О. Землякова**, П.А. Слепухин, А.В. Пестов // XIX Молодежная

конференция-школа по органической химии (Кластер конференций «Оргхим-2016»): тезисы докладов. Репино, Санкт-Петербург. - 27 июня - 1 июля 2016 г. - С. 106-107. (0.12 п.л./0.04 п.л.)

8. **Землякова, Е.О.** Синтез сульфозэтилированных глюкозаминидов / **Е.О. Землякова, А.В. Пестов** // X Всероссийская научная конференция и школа молодых ученых "Химия и технология растительных веществ": тезисы докладов. Казань. - 5-9 июня 2017 г. - С. 172-173. (0.12 п.л./0.06 п.л.)

9. Самохин, А.Г. Выбор оптимального способа стерилизации биорезорбируемых полимеров, предназначенных для медицинских нужд / А.Г. Самохин, В.О. Ткаченко, В.А. Кузнецов, **Е.О. Землякова, Д.В. Нестеров, П.М. Ларионов, А.В. Пестов** // II Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2018): материалы и доклады. Екатеринбург. – 15-17 ноября 2018 г. – С. 55. (0.06 п.л./0.01 п.л.)

10. **Землякова, Е.О.** Разработка методики синтеза поли(N-сульфозтил)аминометилстирола / **Е.О. Землякова, А.В. Пестов** // XXXII Российская молодежная научная конференция с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.А. Тагер «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: тезисы докладов. Екатеринбург. – 19-22 апреля 2022 г. - С. 319. (0.06 п.л./0.03 п.л.)

11. **Землякова, Е.О.** Синтез и строение комплексных соединений N-(2-(2-пиридил)-этил)-2-аминоэтилсульфокислоты / **Е.О. Землякова, П.А. Слепухин, А.В. Пестов** // VI Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2022): сборник тезисов. Екатеринбург. - 7–11 ноября 2022 г. - С. 239. (0.06 п.л./0.02 п.л.)

12. **Землякова, Е.О.** Влияние N-(2-сульфозтил)- и N-(2-карбоксиэтил)хитозана на прорастание и рост растений / **Е.О. Землякова, А.В. Пестов** // XXXIII Российская молодежная научная конференция с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В. Ф. Барковского «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: тезисы докладов. Екатеринбург. - 24–27 апреля 2023 г. – С. 421. (0.06 п.л./0.03 п.л.)

13. **Землякова, Е.О.** Влияние N-(2-сульфозтил)- и N-(2-карбоксиэтил)хитозана на прорастание и первоначальный рост растений / **Е.О. Землякова, А.В. Пестов** // Шестнадцатая Всероссийская конференция с международным участием «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана» (Росхит-23): материалы конференции. Владивосток. - 2–6 октября 2023 г. - С. 105. (0.06 п.л./0.03 п.л.)

14. Буликеева, А.М. Сорбция благородных металлов сульфозэтилированным аминотилполистиролом в статических условиях / А.М. Буликеева, И.Ю. Долгих, Ю.С. Петрова, **Е.О. Землякова, А.В. Пестов** // XXXIV Российская молодежная научная конференция с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: тезисы докладов. Екатеринбург. - 23–26 апреля 2024 г. – С. 71. (0.06 п.л./0.01 п.л.)

15. **Землякова, Е.О.** Синтез N-сульфозтилсодержащих полимеров и исследование их сорбционной способности по отношению к пищевым красителям / **Е.О. Землякова, А.В. Пестов** // XXXIV Российская молодежная научная конференция с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: тезисы докладов. Екатеринбург. - 23–26 апреля 2024 г. – С. 353. (0.06 п.л./0.03 п.л.)