

ОБЗОРЫ

УДК 547.783.9:789.2:825:544.228:546.152:541.69

**ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ ТИОАМИДЫ:
СТРУКТУРА И УСТОЙЧИВОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ПЕРЕНОСА ЗАРЯДА С ИОДОМ,
АНТИТИРЕОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ**

© 2010 М.С. Черновьянц, А.О. Долинкин*

*Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону**Статья поступила 8 декабря 2009 г.*

В обзоре обобщены структурные исследования продуктов взаимодействия препаратов анти tireоидного действия (гетероароматических тиоамидов) с иодом. Рассмотрены $n-\sigma^*$ -аддукты производных имидазола, тиазола, оксазола, пиридина, урацила с молекулярным иодом, иодониевые соли, а также дисульфиды, образованные в результате окисления тионов в иодкоординирующих растворителях. Показано (в основном по данным рентгеноструктурного анализа и Рамановской спектроскопии), что структурные параметры молекулярных комплексов иода высокочувствительны к изменению типа гетероатома и заместителям в гетерокольце. Проанализировано влияние структуры гетероароматических тиоамидов на механизм их анти tireоидной активности.

Ключевые слова: гетероароматические тиоамиды, комплексы переноса заряда с иодом, иодониевые соли, дисульфиды моно(ди)-катионов, структура, устойчивость, спектроскопические исследования, анти tireоидные препараты.

ВВЕДЕНИЕ

Гетероароматические тиолы и тионы привлекают внимание химиков, фармакологов и биохимиков. Это обусловлено способностью данных соединений участвовать в перехвате свободных радикалов, благодаря наличию атома серы. Производные гетероароматических тиоамидов широко известны как лекарственные препараты с различной фармакологической активностью: противовирусной, антибактериальной, противогрибковой, противотуберкулезной (производные пиридина) [1], их применяют для лечения гипертиреоза (производные имидазола и пиримидина) [2], лейкемии (производные пурина) [3], цереброваскулярных заболеваний [4], вируса HSV-1 [5], болезней Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона, мигреней, депрессий, нарушений памяти [6], в качестве ингибиторов обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (производные тиоурацила) [7, 8].

Фармакофором, ответственным за анти tireоидное действие, считается тиоамидная группа [9, 10], включенная в структуры соединений на основе имидазола, оксазола, тиазола, гидантоина, тиадиазола, урацила, барбитуратов, приобретающих после этого анти tireоидные и гойтрогенные свойства. Тиоамиды ингибируют образование тиреоидных гормонов: T_4 (3,3',5,5'-тетраиод-L-тиронина) и его активной формы T_3 (3,3',5-трииод-L-тиронина), главным образом, на этапе органификации иода — включения активированного иода в тирозильные фрагменты тиреоглобулина [11—14].

В ряде научных публикаций [15, 16] отмечена роль тиреостатиков в организме как "иодных губок", улавливающих молекулярный иод, I^+ или NOI, а также представлены результаты исследований *in vitro* продуктов взаимодействия молекул тиоамидов с активными формами иода, различающихся по составу и структуре [17—23].

* E-mail: adolinkin@mail.ru

Активные формы иода *in vivo* иодируют последовательно третье и пятое положения фенольного кольца молекул тирозина в составе тиреоглобулина, формируя 3,5-дидиодо-L-тирозин, прекурсор T₄. Следующий этап — синтез T₄ из иодированных тирозинов. Две молекулы дидиодтирозинов вступают в окислительную реакцию конденсации, механизм которой до сих пор точно не установлен [24—27]. Гетероароматические тиоамиды препятствуют конденсации иодтирозинов с образованием иодтиронинов. Согласно некоторым данным [28], такие анти-тиреоидные средства, как пропилтиоурацил, сильнее подавляют конденсацию иодтирозинов, чем процесс иодирования тирозинов.

В научной периодике последнего десятилетия представлены структурное многообразие и критерии поиска новых препаратов тиреостатического действия [29—34]. Интерес к теоретическому изучению комплексов гетероароматических тиоамидов с иодом в первую очередь обусловлен необходимостью установления взаимосвязи "структура—свойство—анти-тиреоидная активность", а также многообразием, необычным строением и термодинамической устойчивостью рассматриваемых соединений [15, 35—37].

Реакционная способность гетероароматических тиоамидов и их гидрированных аналогов по отношению к молекулярному иоду, стехиометрия и устойчивость образующихся комплексов переноса заряда (КПЗ), а также молекулярная и кристаллическая структура исследованы рядом авторов [38—48].

Методы структурного анализа продуктов взаимодействия молекул тиреостатиков с активными формами иода представлены рентгеновской дифракцией [16—23], UV/Vis [15, 45], ЯМР [23], ИК [20, 21] и Рамановской спектроскопией [17, 44, 46]. Термодинамические параметры реакций комплексообразования определены спектрофотометрически [41].

Координирующая способность тиоамида, выполняющего функцию эффективной "иодной губки", зависит от σ -донорных свойств молекулы, обусловленных природой гетероароматического фрагмента и типом гибридизации орбиталей атома серы [48]. Молекулы гетероароматических тионов могут быть представлены в растворе или твердой фазе равновесием тиоамид—тиоиминольной таутомерных форм. Обычно кето-таутомер более стабилен, чем енольный, хотя дополнительная стабилизация через образование межмолекулярной водородной связи или более полная π -электронная делокализация могут быть причиной предпочтительности енольной формы [49—51].

Склонность гетероароматических тионов к окислению, а молекулы иода к гетеролизу в составе КПЗ или под действием растворителей приводит к образованию целого спектра иодсодержащих соединений. Среди них можно выделить аддукты (внешнесферные комплексы), полученные координацией донором одной или нескольких (*n*) молекул иода состава D—S·I₂ и D—S·*n*I₂ и характерные для производных имидазола, оксазола, тиазола, урацила [15, 20, 22]; внутрисферные комплексы состава [D—S—I]⁺·I⁻; иодониевые соли на основе тионов пятичленных гетероциклов, содержащие фрагмент D—S—I⁺—S—D [18, 21] и продукты конечного окисления тиоамида в иодкоординирующих растворителях состава [D—S—S—D]²⁺·(I_{*n*}⁻)₂, где *n* = 1 или 3 [16, 20, 23].

СТРУКТУРНЫЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КПЗ ТИОАМИДОВ С ИОДОМ. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АДДУКТЫ

Реакция между молекулами гетероароматических тиоамидов и иода в малополярных растворителях приводит к образованию аддуктов, в основном состава 1:1, посредством донирования электронной плотности с ВЗМО тиоамида на НСМО (σ^* -типа) молекулы иода.

Используя данные рентгеноструктурного анализа и Рамановской спектроскопии, авторы [52—54] на основании порядка связи I—I предлагают классифицировать молекулярные аддукты тионов с иодом следующим образом:

- 1) D = S...I—I;
- 2) D—S—I—I;
- 3) [D—S—I]⁺·I⁻ или [D—S—I]⁺·I₃⁻.

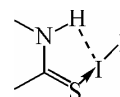
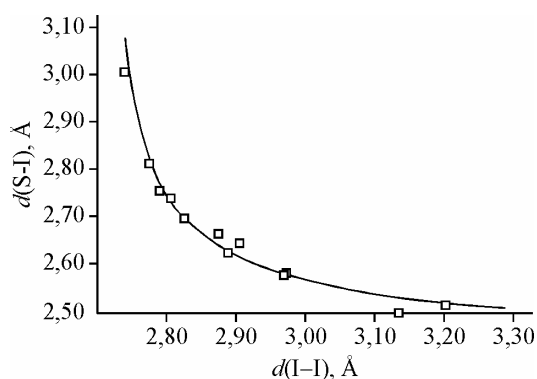


Рис. 1 (слева). Зависимость $d(S-I)$ от $d(I-I)$ для аддуктов тиамидов с иодом [54]

Рис. 2 (справа). Образование водородной связи при копланарной координации молекулы иода в аддукте $D \cdot I_2$ [15]

Первые два типа аддуктов можно отнести к внешнесферным комплексам иода, а третий — к внутрисферным.

Вследствие координации донором межатомное расстояние в молекуле иода увеличивается. Располагая значением длины связи $I-I$ в аддукте, можно оценить ее порядок по уравнению, предложенному Полингом:

$$d = d_0 - 0,85 \lg n,$$

где d и d_0 — расстояния $I-I$ в составе аддукта и в свободном состоянии ($2,67 \text{ Å}$); n — порядок связи в молекуле иода.

Первый тип КПЗ характеризуется незначительным удлинением связи $I-I$ до значений $2,72-2,85 \text{ Å}$ и порядком связи $n(I-I) > 0,6$ вследствие слабого взаимодействия молекулы иода с донором в составе аддукта [55, 56]. В Рамановском спектре наблюдается один пик в области $140-180 \text{ см}^{-1}$. Частота его ниже, чем в молекуле свободного иода (180 см^{-1}) [57].

Второй тип КПЗ характеризуется расстоянием $I-I \sim 2,90 \text{ Å}$, а порядок связи находится в пределах $0,6-0,4$ [58]. Таким образом, ковалентное взаимодействие в фрагменте $S-I-I$ можно рассматривать как образование делокализованной трехцентрковой четырехэлектронной связи. В Рамановском спектре наблюдаются два пика, соответствующие симметричному $\nu_{\text{sym}}(S-I-I) 120 \text{ см}^{-1}$ и антисимметричному колебанию $\nu_{\text{asym}}(S-I-I) 150-200 \text{ см}^{-1}$ [58].

Аддукты, относящиеся к третьему типу [58], классифицируют как внутрисферные комплексы $[D-S-I]^+ \cdot I^-$. Связь $I-I$ удлиняется ($> 3,01 \text{ Å}$), однако остается значительно короче суммы ван-дер-ваальсовых радиусов ($\sim 4,2 \text{ Å}$), порядок связи менее $0,4$ [53].

Авторы [54] на основании кристаллографических данных молекулярных комплексов тиамидов с иодом графически представили зависимость расстояния между донором и иодом $d(S-I)$ от расстояния между атомами иода в молекуле $d(I-I)$ в виде гиперболы (рис. 1).

Гиперболическая зависимость показывает, что классификация антитиреоидных соединений по типу взаимодействия молекулы иода с S-донорным атомом тиамида весьма условна. Она скорее иллюстрирует непрерывное изменение состояния молекулы иода в аддукте: от практически дискретной до подвергшейся полному гетеролизу во внешнесферных комплексах типа $[D-S-I]^+ \cdot I^-$.

Наиболее распространенные в мировой медицинской практике для лечения гипертиреоза [59] производные имидазола: имидазолин-2-тион, 1-метил-имидазолин-2-тион и 1,3-диметил-имидазолин-2-тион реагируют с молекулярным иодом, образуя КПЗ $n-\sigma^*$ -типа, что находит свое отражение в UV/Vis-спектре появлением интенсивной полосы переноса заряда. Для комплексов типа $D \cdot I_2$ она обычно лежит в области $300-350 \text{ нм}$ [15]. В Рамановском спектре колебательная частота продукта взаимодействия 1-метил-имидазолин-2-тиона с молекулярным иодом зафиксирована при 141 см^{-1} [16]. Молекула иода в составе комплекса $D \cdot I_2$ может располагаться в плоскости органического фрагмента или же перпендикулярно ей. Многие исследователи в качестве аргументов стабилизации первой структуры (копланарной) приводят образование водородной связи [15, 35, 60] (рис. 2).

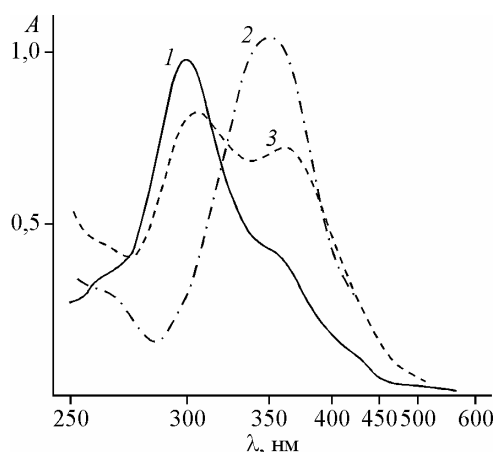


Рис. 3. UV/Vis-спектры комплексов: имидазолин-2-тиона, $c = 4,68 \cdot 10^{-5}$ М (1), 1,3-диметилимидазолин-2-тиона, $c = 4,53 \cdot 10^{-5}$ М (2), 1,4,5-триметилимидазолин-2-тиона, $c = 3,87 \cdot 10^{-5}$ М (3) с молекулярным иодом в стехиометрических соотношениях в CH_2Cl_2 [63]

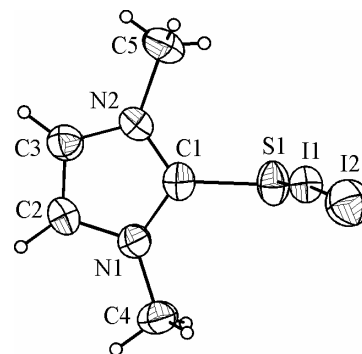


Рис. 4. ORTEP-диаграмма кристаллической модификации аддукта 1,3-диметилимидазолин-2-тиона с молекулярным иодом ($d(\text{I—I})$ 2,967 Å [64])

Авторами [61] проведен комплекс исследований UV/Vis-спектров и теоретический расчет структур (методами HF/LANL2DZ* и MP2(full)/LANL2DZ*/LANL2DZ*) аддуктов группы тиокарбанилов с иодом состава 1:1. Комплексы тиоамидов, имеющих группу N—H, которая участвует в образовании водородной связи с I_2 в составе аддукта, обладают максимумом поглощения в области 294—302 нм. Таким образом, доноры, такие как имидазолин-2-тион, координируют молекулу иода копланарно, а полоса переноса заряда аддукта (рис. 3, кривая 1) лежит в интервале 294—302 нм. В случае, когда образование водородной связи невозможно, например для 1,3-диметилимидазолин-2-тиона, молекула иода в составе аддукта ориентируется ортогонально плоскости донора. Максимум поглощения комплекса в этом случае лежит в области 350 нм (см. рис. 3, кривая 2). Спектральная кривая 3 (см. рис. 3) иллюстрирует наличие в растворе аддуктов обеих конфигураций.

Для молекулы 1-метилимидазолин-2-тиона, например, характерно образование σ -комплекса с ортогональным расположением молекулы иода ($\lambda_{\text{max}} = 340$ нм) [23]. Образование тионом КПЗ с иодом подтверждается значительным смещением в область сильного поля сигнала NH-протона (уш.с, 1 Н, NH) с 11,71 до 9,85 м.д. в ЯМР¹Н спектре в CDCl_3 [62].

1,3-Диметилимидазолин-2-тион образует с молекулой иода две кристаллические модификации КПЗ состава 1:1 (рис. 4).

Длины связей I—I структурно различающихся комплексов составляют 2,967 и 2,984 Å, что соответствует порядкам связи 0,45 и 0,43 [64]. Молекулярные аддукты обеих кристаллических модификаций на основании рассчитанных порядков связи I—I можно отнести ко второму типу.

Имидазолидин-2-тион, гидрированный аналог, образует с молекулярным иодом в дихлорметане соединение состава D—2 I_2 [65]. Длина связи I—I (3,147 Å) и ее порядок (0,27) позволяют отнести это соединение к аддуктам третьего типа.

Конденсированный аналог имидазолин-2-тиона — бензимидазолин-2-тион образует молекулярный аддукт с элементарным иодом состава $[(\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S} \cdot \text{I}_2)_2 \cdot \text{I}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$. Длина связи I—I в непосредственно координируемой тиоамидом молекуле иода составляет 2,989 Å, порядок связи $n = 0,421$, что позволяет отнести это соединение к аддуктам второго типа (рис. 5) [18].

В более поздней работе авторами [21] описана смесь продуктов взаимодействия бензимидазолин-2-тиона с иодом состава $\{[(\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2\text{I}^+]_3 \cdot (\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S})\text{I}_2\}$, включающая молекулярный аддукт и трииодид иодониевой соли (рис. 6).

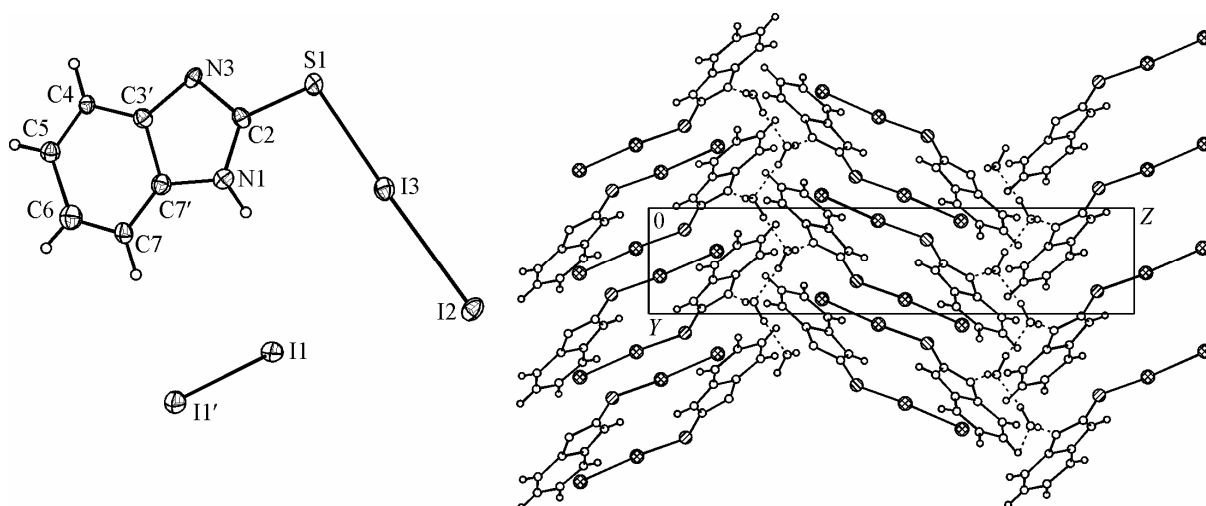


Рис. 5. ORTEP-диаграмма и элементарная ячейка кристаллической структуры соединения $[(C_7H_6N_2S \cdot I)_2 \cdot I_2 \cdot 2H_2O]$ [18]

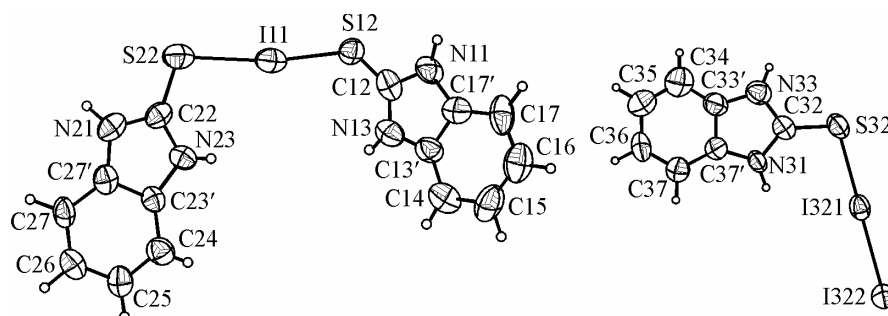


Рис. 6. ORTEP-диаграммы иодидиновой соли (слева) и молекулярного аддукта с иодом бензимидазолин-2-тиона (справа) [21]

Два типа координации триодид-иона — по терминальным атомам иода и центральному атому иода (рис. 7) — приводят в первом случае к несимметричной ($d(I-I)$ 2,880(6) и 3,058(5) Å, а во втором — к симметричной структуре триодид-иона ($d(I-I)$ 2,930 Å).

Бензотиазолин-2-тион образует с молекулярным иодом аддукты состава 1:1 и 1:2 [18]. Длина связи I—I при координации тиаомидом второй молекулы иода уменьшается с 3,077 до 2,969 Å, а порядок связи возрастает с 0,332 до 0,445, что характерно для аддуктов третьего и второго типов соответственно. ORTEP-диаграммы этих структур приведены на рис. 8.

По данным РСА в кристаллической фазе возможно формирование протяженных цепочек посредством образования межмолекулярных водородных связей $NH \dots I$ с $d(N \dots I)$ 3,597 Å [42].

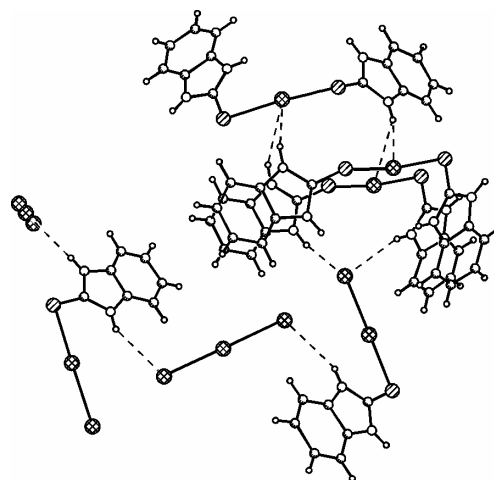


Рис. 7. Водородные связи в кристаллической структуре $[(C_7H_6N_2S)_2I^+]I_3 \cdot (C_7H_6N_2S)I_2$, отражающие два типа координации триодид-иона [21]

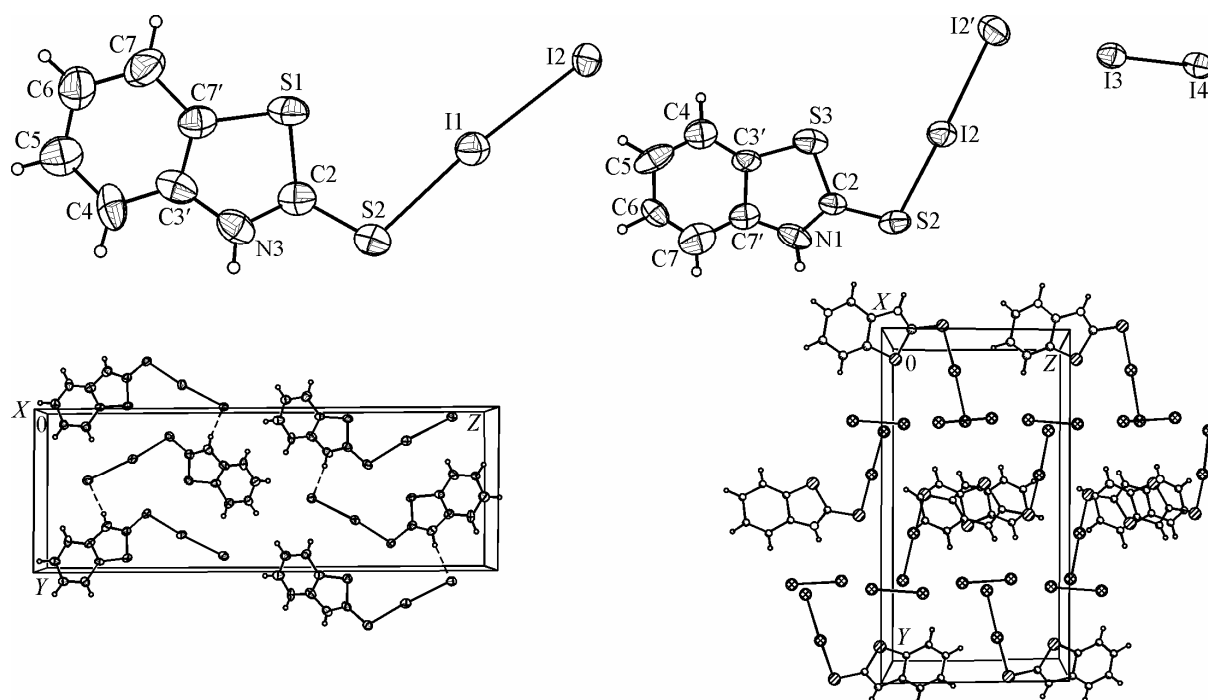


Рис. 8. ORTEP-диаграммы и элементарные кристаллические ячейки бензотиазолин-2-тиона, координирующего одну (слева) и две молекулы иода (справа) [18]

N-Метилбензотиазолин-2-тион образует с молекулярным иодом несколько комплексных соединений, различающихся по составу и структуре. Взаимодействие тиоамида с иодом в соотношении 1:1 приводит к образованию аддукта с незначительным переносом заряда, о чем свидетельствует удлинение связи S—I ($d(\text{S—I})$ 2,808 Å) и уменьшение длины связи I—I ($d(\text{I—I})$ 2,791 Å). Порядок связи I—I составляет 0,72, что характерно для внешнесферных комплексов [21].

Двойной избыток элементарного иода по отношению к тиоамиду способствует формированию иодониевой соли состава $[(\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}_2)_2\text{I}^+]\text{I}^-$ с укороченным расстоянием S—I ($d(\text{S—I})$ 2,600 и 2,634 Å). Гептаиодид-анион формально можно представить как иодид-ион, координирующий 3 молекулы иода с длиной связи I—I от 2,746 до 2,771 Å [66]. Введение атома Cl в пятое положение молекулы бензотиазолин-2-тиона способствует усилению S—I взаимодействия ($d(\text{S—I})$ 2,634 Å) и образованию с молекулярным иодом аддукта второго типа с $d(\text{I—I})$ 2,9205 Å [19], $n(\text{I—I})$ 0,507. Копланарное расположение молекул иода в кристаллической структуре аддукта реализуется благодаря образованию межмолекулярных водородных связей между терминальными атомами иода и протонами NH-групп [19].

Таким образом, молекулярные комплексы бензотиазолин-2-тионов с иодом демонстрируют исключительное разнообразие структур и чувствительность характеристических параметров к введению заместителей в молекулу гетероцикла.

Авторами [22] структурно охарактеризован комплекс бензоксазолин-2-тиона с иодом состава 1:2 (рис. 9).

О слабом взаимодействии иод—тиоамид свидетельствует длина связи S—I (2,874(2) Å) и межатомное расстояние (2,769(1) Å) в молекуле иода, непосредственно координируемой тиоамидом и лежащей в плоскости органической части. Вторая молекула иода ($d(\text{I—I})$ 2,729(1) Å) ориентирована перпендикулярно.

Широко используемый в клинической практике для лечения болезни Грейвса препарат 6-*n*-пропил-2-тиоурацил (PTU) формирует молекулярный аддукт с иодом состава 1:1, в котором молекула иода слабо ($d(\text{S—I})$ 2,7805 Å) связана с тиоамидной группировкой тиреостатика

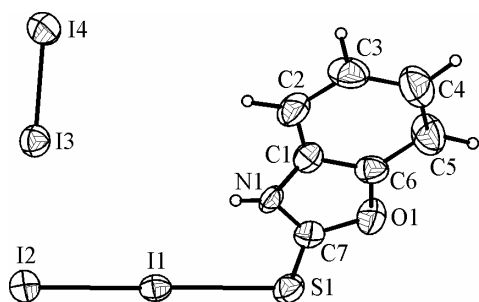


Рис. 9. ORTEP-диаграмма молекулярного комплекса бензоксазолин-2-тиона с иодом [22]

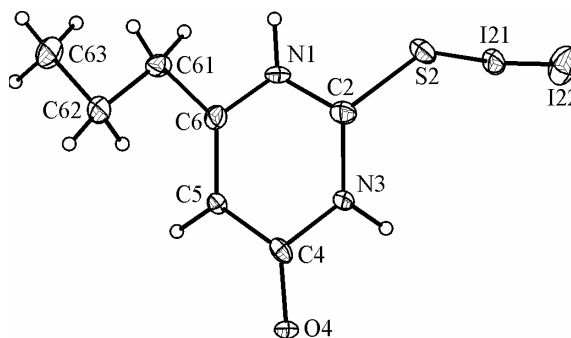


Рис. 10. ORTEP-диаграмма аддукта PTU·I₂ [19]

и ориентирована ортогонально плоскости гетероцикла (рис. 10). В кристаллической структуре аддукта PTU·I₂ реализуются протяженные межмолекулярные водородные связи NH...O. Длина связи I—I и ее порядок составляют 2,826 Å и 0,655 соответственно, что позволяет отнести соединение к внешнесферным комплексам.

ИОДОНИЕВЫЕ СОЛИ

Структуры, свойства и реакционная способность иодониевых солей типа Ar(R)I⁺X⁻ (где R — алкинил, алкенил или фторалкильная группа) представлены в обзоре [67]. Биологическая (противогрибковая, антимикробная, противовирусная, антиферментная) активность и практическое использование моно- и бис(диарил)иодониевых солей описаны в публикации [68].

Известно ограниченное число иодониевых солей, образованных за счет полного переноса заряда в молекуле иода, координируемой тиоамидом, с последующим формированием димерного фрагмента с мостиковым атомом иода. Структурно охарактеризованы ионные соли на основе тиазолидин-2-тиона (C₃H₃NS₂) [18]. Структура [(C₃H₃NS₂)₂I⁺]₃·2I₂ содержит три фрагмента: один катионный (C₃H₃NS₂)₂I⁺, включающий линкер S—I—S, противоион I₃⁻ и две независимые молекулы иода (рис. 11).

Длины обеих связей S—I равны 2,654 Å. Внутримолекулярная водородная связь между протоном NH-группы и мостиковым атомом иода (2,934 Å) способствует реализации планарной структуры. В линейном симметричном анионе I₃⁻ расстояние между атомами иода составляет 2,919 Å. Длина связи I—I в независимых молекулах иода составляет 2,741 Å.

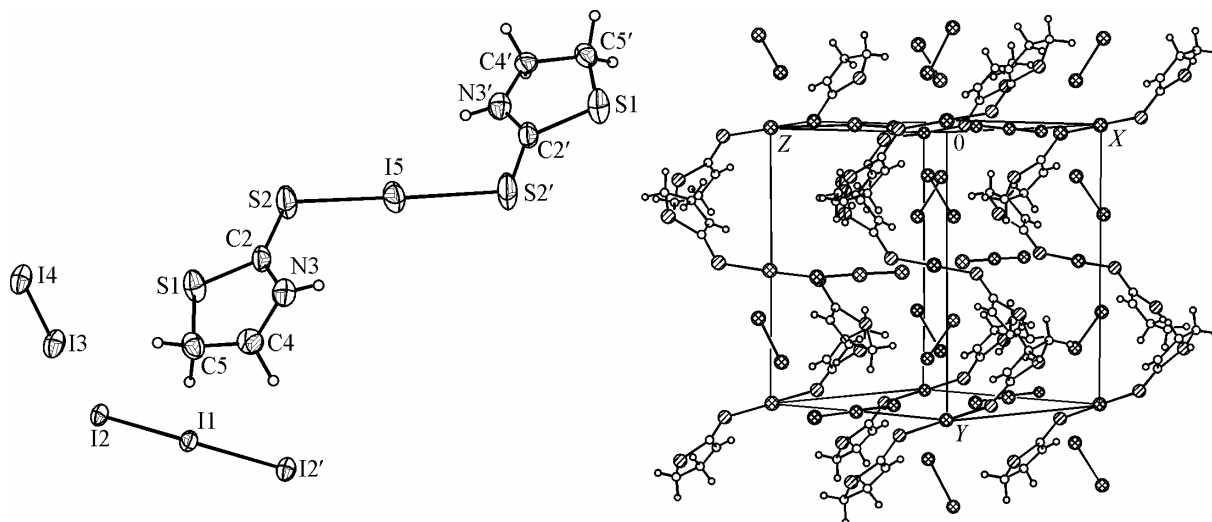


Рис. 11. ORTEP-диаграмма и элементарная ячейка [(C₃H₃NS₂)₂I⁺]₃·2I₂ [18]

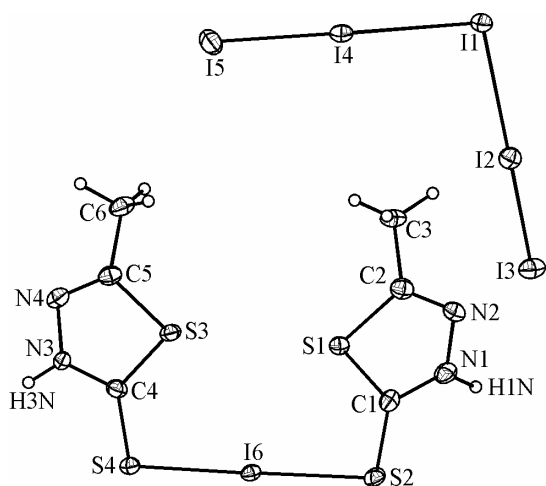
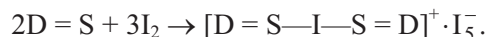


Рис. 12. ORTEP-диаграмма соединения $[(C_3H_4N_2S_2)_2I^+]I_5^-$ [69]

Методом PCA установлена кристаллическая и молекулярная структура пентаиодида бис(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)иодония $[(C_3H_4N_2S_2)_2I^+]I_5^-$, продукта взаимодействия 5-метил-1,3,4-тиадиазолин-2-тиона с элементарным иодом [69] по реакции:



Кристаллическая структура продукта взаимодействия тиона с молекулярным иодом образована иодониевыми катионами $(C_3H_4N_2S_2)_2I^+$

и пентаиодид-анионами I_5^- (рис. 12), объединенными в цепочки межмолекулярными водородными связями $N4 \dots H—N1'$ и $I1 \dots H—N3'$, вытянутыми вдоль оси c (рис. 13).

Характерной особенностью кристаллической соли является образование сдвоенных цепочек (рис. 14) за счет различных диполь-дипольных взаимодействий между атомами иода и серы. Пентаиодид-ион, имеющий V-образную конфигурацию, условно можно рассматривать как иодид-ион (центральный атом I1), координирующий две молекулы иода (см. рис. 12). Анализ длин связей I—I показывает, что молекула иода I4—I5 ($d(I—I)$ 2,840 Å) сильнее взаимодействует с центральным ионом I1 ($d(I1—I4)$ 3,007 Å), а молекула иода I2—I3 ($d(I—I)$ 2,766 Å), в которой расстояние между атомами ближе к длине связи в свободной молекуле иода, — гораздо слабее ($d(I1—I2)$ 3,150 Å).

ДИСУЛЬФИДЫ МОНО(ДИ)-КАТИОНОВ

Адиабатические потенциалы ионизации молекул тиолов (тионов) достаточно низкие, что обуславливает легкость их окисления с образованием катион-радикалов, либо с образованием

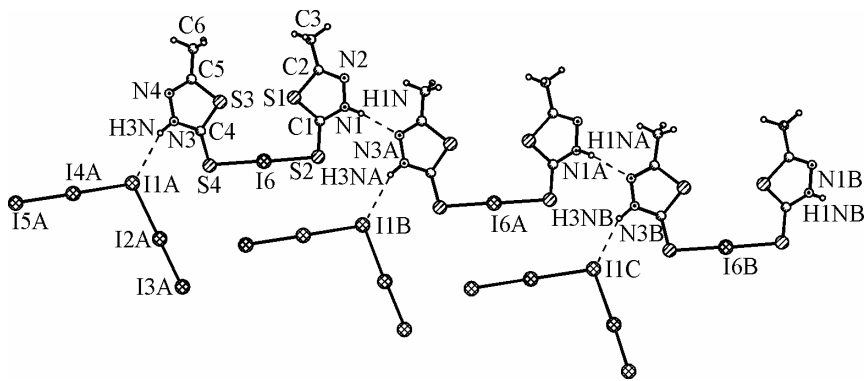


Рис. 13. Цепочки молекул, объединенные за счет водородных связей, расстояния $N4 \dots H—N1'$ 2,16 Å, $I1 \dots H—N3'$ 2,74 Å [69]

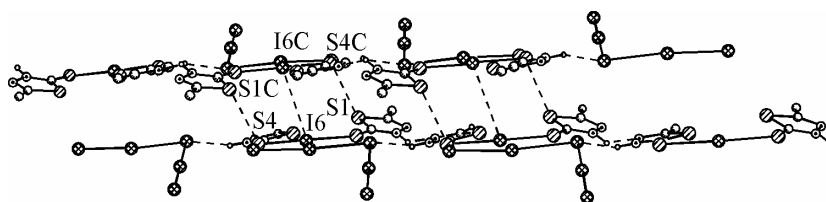


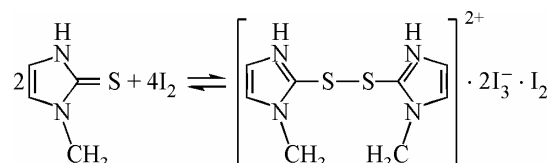
Рис. 14. Сдвоенные цепочки, показаны только самые короткие контакты I6...I6' и S1...S4 [69]

тиильных радикалов в результате потери тиолом атома водорода [70]. Реакция окисления особенно быстро протекает при $\text{pH} \geq 7$ в полярных растворителях. Тиильные радикалы димеризуются с образованием дисульфидов



Такой механизм наблюдается в случае взаимодействия с иодом пириимидин-2-тиона [42].

Попытки выделения в твердом виде внешнесферного молекулярного комплекса 1-метил-имидазолин-2-тиона с иодом неизменно приводили к окислению тиона до дисульфида [17, 23] по схеме:



Авторами [23] продукт окисления получен медленным испарением CHCl_3 при комнатной температуре и контакте с атмосферной влагой, а в работе [17] продукт выделен из CH_2Cl_2 при 258 К; РСА выполнен при 100 и 293 К соответственно. Идентификация соединения выполнена методом ЯМР¹Н в CDCl_3 (δ , м.д.): 3,71 (с, 6H, 2NCH₃); 7,04 (уш.с, 2H, 2MeNCH); 7,12 (уш. с, 2H, 2NHCH); 10,10 (уш.с, 2H, 2NH). Продукт реакции представляет собой дикатион, сформированный в результате димеризации тиильных радикалов с последующим протонированием молекулы дисульфида. Не исключено, что процессу димеризации подвергаются резонансно стабилизированные гетероароматические катион-радикалы. Кристаллическая структура продукта окисления тиона иодом $[\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}]_2(\text{I}_3)_2\text{I}_2$ образована дикатионами $[\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}]_2^{2+}$, анионами I_3^- и молекулой иода (рис. 15).

Катионы и анионы образуют смешанные стопки, в которых между соседними катионами расположены два аниона, различающиеся направлением осей. Молекулы I_2 расположены между стопками. Триодид-анионы в структуре $[\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}]_2(\text{I}_3)_2\text{I}_2$ асимметричны. Длины связи в триодид-ионах составляют I1—I2 2,831 и I2—I3 3,040 Å, I4—I5 2,949 и I4—I6 2,888 Å, а в независимой молекуле иода — 2,745 Å. В структуре обнаружены многочисленные межмолекулярные контакты типа I...I, I...S, I...N между катионами $[\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}]_2^{2+}$, анионами I_3^- и молекулами иода, связывающие дикатионы, анионы и молекулы иода в трехмерные супрамолекулярные ассоциаты (рис. 16).

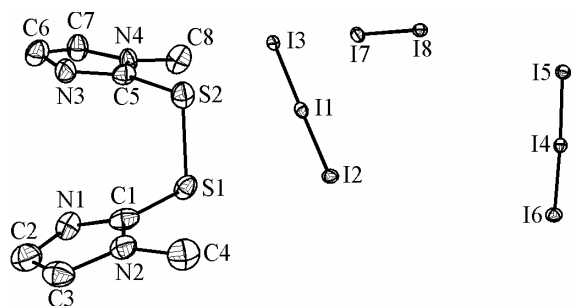


Рис. 15 (слева). ORTEP-диаграмма соединения $[\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}]_2(\text{I}_3)_2\text{I}_2$ [23]

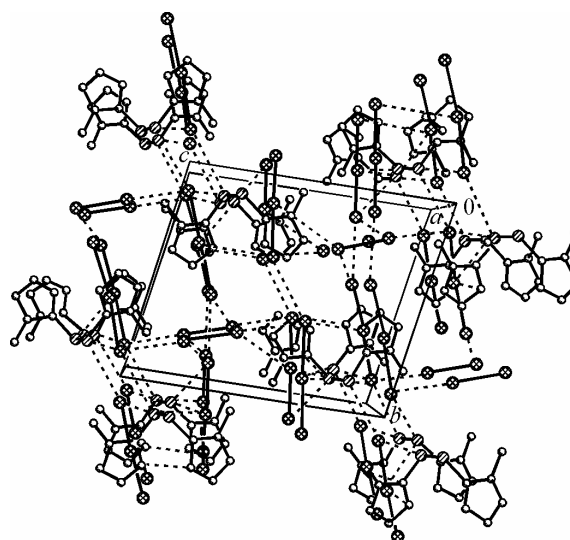


Рис. 16 (справа). Фрагмент кристаллической структуры $[\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}]_2(\text{I}_3)_2\text{I}_2$ вдоль проекции на ось a [23]

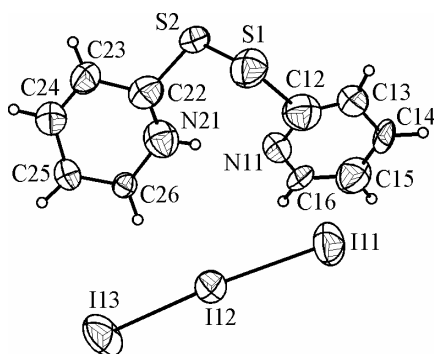


Рис. 17. ORTEP-диаграмма 2,2'-дитио-бис(2-меркаптопиридиния)триодида [20]

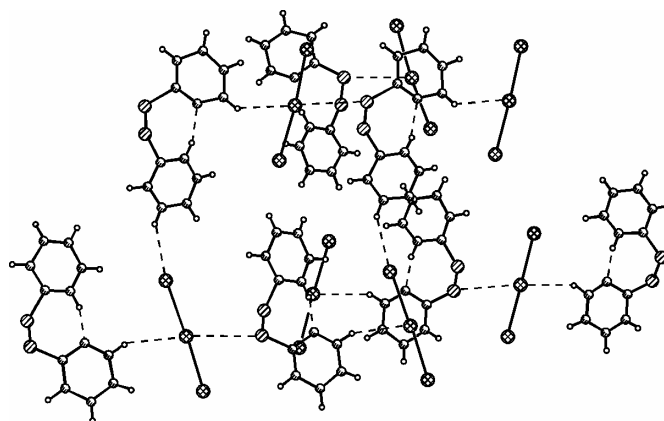
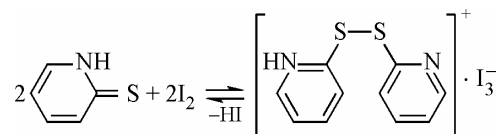


Рис. 18. Межмолекулярные контакты $\text{CH}\dots\text{I}$ и $\text{S}\dots\text{I}$ в кристаллической структуре $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{S}_2]^+\cdot\text{I}_3^-$ [20]

Дипольный апротонный растворитель (атмосферная влага) формирует с молекулами иода $n-\sigma^*$ -комплекс со значительным переносом заряда (вплоть до образования иодониевого катиона) [71—73] и инициирует образование продукта окисления, координирующего избыток молекулярного иода.

Другой тиоамид, обладающий свойствами потенциального тиреостатика, пиридин-2-тион, реагирует с молекулярным иодом в молярном отношении 1:1, окисляясь до дисульфида по схеме:



Присутствие иона I_3^- подтверждается наличием в УФ-спектре молекулы полос переноса заряда при $\lambda = 295$ и 367 нм и данными РСА (рис. 17).

В кристаллической структуре 2,2'-дитио-бис(2-меркаптопиридиния)триодида присутствуют 4 типа линейных асимметричных триодид-анионов, длины связей $\text{I}-\text{I}$ в которых варьируют от 2,855 до 2,968 Å. Все центральные атомы иона иода I_3^- формируют сеть межмолекулярных контактов с катионами через образование связей $\text{CH}\dots\text{I}$ и $\text{S}\dots\text{I}$, а терминальные атомы иода участвуют в образовании связей $\text{CH}\dots\text{I}$. Сильная внутримолекулярная водородная связь между NH -протоном и атомом азота непротонированного гетероароматического фрагмента, $d(\text{N21H}\dots\text{N11})$ 2,74 Å стабилизирует катионную структуру (рис. 18).

Таким образом, механизм процесса окисления (образование дисульфида или иодониевой соли) зависит от электронодонорных свойств молекулы тиона, обусловленных природой гетероароматического фрагмента. Гетероциклические тиоамиды формируют с молекулами иода $n-\sigma^*$ -комплекс с переносом заряда и инициируют образование продуктов окисления, координирующих избыток молекулярного иода.

Тиоамиды, производные имидазола и пиридина, при взаимодействии с иодом образуют протонированные продукты окисления состава $[\text{D}-\text{S}-\text{S}-\text{D}]^{2+} \cdot (\text{I}_3^-)_2$, способные координировать избыточное количество иода в составе анионов.

Тиоамиды на основе тиазола, тиазолидина, тиадиазола и бензимидазола инициируют полный перенос заряда в молекуле I_2 в составе аддукта и образуют иодониевые соли, включающие линкер $\text{S}-\text{I}^+-\text{S}$ и противоион, содержащий до семи атомов иода (I_3^- , I_5^- или I_7^-). Продукты взаимодействия тионов молекулярным иодом могут способствовать выведению избытка активных форм иода (I_2 , I^+) из организма.

**ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ИОДА
С ТИОАМИДАМИ И ПРОДУКТАМИ ИХ ОКИСЛЕНИЯ**

Специфические особенности антииреоидной активности гетероароматических тиаомидов зависят от структуры и термодинамической устойчивости их молекулярных комплексов с иодом [41, 74]. Авторами [75] на основании гистологического исследования щитовидной железы и анализа гормонов Т₃ и Т₄ обнаружена хорошая корреляция между антииреоидной активностью *in vivo* и константами устойчивости органических оснований с молекулярным иодом.

Систематическому изучению устойчивости молекулярных аддуктов, образованных за счет взаимодействия ВЗМО гетероциклических тиаомидов с НСМО (σ^* -типа) молекулы иода, спектрофотометрическим методом сдвига равновесия в малополярных и неполярных растворителях посвящен ряд публикаций [39, 41, 45]. Равновесие комплексообразования между тиаомидом (D) и молекулярным иодом характеризуется константой устойчивости β .

$$\beta = \frac{[D \cdot I_2]}{[D] \cdot [I_2]} \quad (1)$$

Формирование аддуктов в растворах подтверждается появлением новой интенсивной полосы переноса заряда в UV/Vis-спектре смеси донора с иодом. При образовании достаточно прочного комплекса ($\lg \beta \geq 4,5$) для оценки константы устойчивости целесообразно использовать метод насыщения, который позволяет проводить расчет константы устойчивости методом наименьших квадратов по уравнению (2), представляющему собой линейную анаморфозу уравнения (1):

$$\lg \frac{A_i}{A_{\text{пред}} - A_i} = \lg \beta + n \lg \left(C_{I_2} - \frac{A_i}{A_{\text{пред}}} C_D \right), \quad (2)$$

где A_i и $A_{\text{пред}}$ — текущая и предельная оптические плотности растворов при λ_{max} поглощения комплекса; n — число молекул иода, координируемых донором; C_{I_2} — общая концентрация молекулярного иода; C_D — общая концентрация донора.

В случае образования комплексов средней и слабой силы используют уравнение Бенеши—Хильдебранда, его варианты [41], или метод среднеиодного числа [76]. Уравнение Бенеши—Хильдебранда позволяет сначала приблизительно оценить молярный коэффициент светопоглощения и константу устойчивости комплекса состава 1:1 по уравнению:

$$\frac{l \cdot C_D}{A_i} = \frac{1}{\epsilon_{DI_2}} + \frac{1}{\beta_{DI_2} \cdot \epsilon_{DI_2}} \cdot \frac{1}{C_{I_2}}, \quad (3)$$

а затем методом последовательных приближений по уравнению (4) уточнить эти характеристики:

$$\frac{l \cdot C_D}{A_i} = \frac{1}{\epsilon_{DI_2}} + \frac{1}{\beta_{DI_2} \cdot \epsilon_{DI_2}} \cdot \frac{1}{C_{I_2} - \frac{A_i}{l \cdot \epsilon_{DI_2}}}. \quad (4)$$

В этом уравнении C_D и C_{I_2} — общие концентрации донора и иода, M; l — толщина поглощающего слоя, см; A_i — оптическая плотность аддукта; ϵ_{DI_2} — коэффициент молярного светопоглощения, $M^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; β_{DI_2} — константа устойчивости исследуемого комплекса, M^{-1} .

Метод среднеиодного числа основан на использовании функции "среднеиодного числа" \bar{n}_{I_2} — числа молекул элементарного иода, координируемых в растворе молекулой гетероароматического тиаоида. Метод позволяет определить константу устойчивости аддукта не по полосе переноса заряда комплекса, которая в некоторых случаях не имеет четко выраженного максимума, а по полосе поглощения свободного иода. Кроме того, это один из немногих методов, позволяющих оценить устойчивость аддуктов сложного состава.

Вид зависимости функции среднеиодного числа от равновесной концентрации иода $[I_2]$ позволяет сделать вывод о предельном количестве молекул иода, координируемых молекулой

тиоамида. Если значения среднеиодного числа для соединений находятся в пределах $0 < \bar{n}_{I_2} < 1$, то расчет констант устойчивости выполняют по уравнению:

$$\frac{\bar{n}_{I_2}}{(1 - \bar{n}_{I_2})} = \beta_1 [I_2]. \quad (5)$$

Константы устойчивости (β_1 и β_2) при $0 < \bar{n}_{I_2} < 2$ рассчитывают методом наименьших квадратов по уравнению:

$$\frac{\bar{n}_{I_2}}{(1 - \bar{n}_{I_2}) [I_2]} = \beta_1 + \beta_2 \frac{(2 - \bar{n}_{I_2}) [I_2]}{(1 - \bar{n}_{I_2})}. \quad (6)$$

Результаты расчетов устойчивости молекулярных аддуктов с иодом в ряду имидазолидин-2-тионов, выполненные спектрофотометрическим методом последовательных приближений по уравнениям (3) и (4), представлены в работе [77]. Устойчивость молекулярных комплексов незначительно возрастает при метилировании имидазолидин-2-тионов по положениям 1 и 1,3 ($\lg \beta$ увеличивается от 4,7 до 4,9). Этилирование по N-положениям снижает устойчивость молекулярных комплексов с иодом на порядок. Введение метильной группы в четвертое или пятое положение незначительно повышает ($\lg \beta$ 4,87), а введение электроноакцепторного фенильного радикала снижает устойчивость аддуктов ($\lg \beta$ 4,10) [63]. Замена NH-группы гетероцикла на атомы серы и кислорода приводит к снижению устойчивости молекулярных аддуктов: для NH- и N-метил-тиазазолидин-2-тионов $\lg \beta$ составляет 3,46 и 3,06 соответственно, а для NH-оксазолидин-2-тиона — 2,85 [78].

При рассмотрении стабильности молекулярных аддуктов бензаннелированных аналогов имидазолин-2-тионов с иодом можно отметить самую высокую устойчивость аддукта 1-метилбензимидазолин-2-тиона ($\lg \beta$ порядка 4,0), и ее снижение как для незамещенного, так и для 1,3-диметилзамещенных производных ($\lg \beta$ 3,66 и 3,68). В целом наблюдается снижение на порядок устойчивости молекулярных аддуктов с иодом при бензаннелировании имидазолин-2-тионов.

Очень сильное влияние на стабильность молекулярных комплексов бензозолов с иодом оказывает природа гетероатома в кольце. Замена NH-группы на атомы серы и кислорода приводит к снижению устойчивости молекулярных аддуктов бензотиазолин-2-тионов и бензоксазолин-2-тионов с иодом соответственно на один и два порядка [21].

Логарифмы констант устойчивости молекулярных аддуктов пиридин-2-тиона, 2-тиоурацила и 6-метил-2-тиоурацила, 6-*n*-пропил-2-тиоурацила с иодом, рассчитанные методом среднеиодного числа, составляют соответственно: 4,5, 2,9, 3,1 и 3,5 [79].

В работе [23] впервые сделана оценка координирующей способности продукта окисления 1-метилимидазолин-2-тиона — 2,2'-дитио-бис-(1-метилимидазолин-2-ил)диоида — по отношению к молекулярному иоду. Определение количества молекул иода, координируемых диоидом дикатиона, и констант устойчивости (β_1 и β_2) при $0 < \bar{n}_{I_2} < 2$ выполнено спектрофотометрическим методом с использованием функции "среднеиодного числа". Соответствующие значения логарифмов констант устойчивости дитриоида дикатиона, равные 3,6 и 9,2, свидетельствуют о высокой степени удерживания молекулярного иода в комплексном соединении.

Возрастающий интерес к изучению устойчивости КПЗ иода с тиоамидами или тионами [18, 61] вызван не только стремлением детализировать механизм органификации иода, но и поиском новых препаратов тиреостатического действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительная оценка электронодонорной способности тиоамидов по отношению к молекулярному иоду позволяет установить связь между структурой соединений и механизмом их анти tireоидной активности. На основании данных рентгеноструктурного анализа и Рамановской спектроскопии установлено, что молекулярные аддукты демонстрируют исключительную чувствительность структурных параметров (длина связей I—I и S—I и ориентация молекулы

иода) к изменению типа гетероатома, введению заместителей и бензаннелированию молекулы гетероцикла.

Очевидно, что антитиреоидные препараты, подобные *N*-метилимидазолин-2-тиону или пиридин-2-тиону, вмешиваются в механизм иодинации, взаимодействуя с соединениями активного иода и конкурируя с тирозильными фрагментами тиреоглобулина.

Тиоамиды, производные имидазола и пиридина, при взаимодействии с иодом образуют протонированные продукты окисления состава $[D-S-S-D]^{n+}(I_3^-)_n$ ($n = 1$ и 2), способные координировать избыточное количество иода в составе анионов.

Тиреостатики на основе тиазола, тиазолина, тиadiaзола и бензимидазола, образуя $n-\sigma^*$ -комплекс с молекулярным иодом, инициируют полный перенос заряда в молекуле иода и формируют иодониевые соли за счет образования 3-центрковой 10-электронной молекулярной орбитали с линейным линкером $S-I^+-S$.

Производные тиоурацила ингибируют активность энзима иодотиронин деиодиназы, ответственного за превращение прогормона T_4 в гормон T_3 [27]. Помимо этого, пропилтиоурацил инактивирует окислительную реакцию конденсации дииодтирозинов в синтезе T_4 .

В настоящее время исследования в направлении синтеза и дизайна новых препаратов класса гетероароматических тиоамидов, сочетающих способность обратимо ингибировать активность ТПО и лимитировать процесс превращения прогормона T_4 в гормон T_3 , продолжают [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vieites M., Smircich P., Parajón-Costa B. et al. // J. Biol. Inorg. Chem. – 2008. – **13**, N 5. – P. 723.
2. Franklyn J. // Clin. Med. – 2003. – **3**. – P. 11.
3. Sahasranaman S., Howard D., Roy S. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – **64**, N 8. – P. 753.
4. Пат. 5945426 США // РЖХим. – 2000, 19O102.
5. Abdel-Rahman A.H., Abdel-Aal M.T. // Pharmazie. – 1998. – **53**. – P. 377.
6. Пат. 98112915 Европа // РЖХим. – 1999, 23O136.
7. Larson J.S., Abdel A.M.T., Pedersen E.B. et al. // J. Heterocycl. Chem. – 2001. – **38**. – P. 679.
8. Sudbeck E.A., Mao C., Venkatachalam T.K. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1998. – **42**, N 12. – P. 3225.
9. Laurence C., El Ghomari M.J., Berthelot M. // J. Chem. Soc., Perkin Trans 2. – 1998. – P. 1163.
10. Laurence C., El Ghomari M.J., Lucon M. // J. Chem. Soc., Perkin Trans 2. – 1998. – P. 1159.
11. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патология эндокринной системы. – М.: Бином, 2001.
12. Кубарко А.И., Yamashita S., Денисов С.Д. и др. В кн.: Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты. Минск—Нагасаки: Omuro-Print, 1998. – С. 31.
13. Brent G.A. // New Engl. J. Med. – 1994. – **331**, N 13. – P. 847.
14. Кононов Е.И., Курдюмов Ф.И. Гормоны щитовидной железы. – М.: Изд-во МГУ, 2004.
15. Laurence C., Ghomari M.J., El, Questel J.Y., Le. et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1998. – P. 1545.
16. Aragoni M.C., Arca M., Demartin F. et al. // J. Amer. Soc. – 2002. – **124**, N 17. – P. 4538.
17. Arca M., Aragoni M.C., Devillanova F.A. et al. // Bioinorg. Chem. Appl. – 2006. – Article ID 58937, p. 12.
18. Daga V., Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N. et al. // Eur. J. Inorg. Chem. – 2002. – P. 1718
19. Antoniadis C.D., Corban G.J., Hadjikakou S.K. et al. // Eur. J. Inorg. Chem. – 2003. – P. 1635.
20. Antoniadis C.D., Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N. et al. // Eur. J. Inorg. Chem. – 2004. – P. 4324.
21. Corban G.J., Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N. et al. // Inorg. Chem. – 2005. – **44**, N 23. – P. 8617.
22. Cristiani F., Devillanova F.A., Isaia F. et al. // Polyhedron – 1995. – **14**, N 20-21. – P. 2937.
23. Черновьянц М.С., Хохлов Е.В., Лыкова Е.О. и др. // Изв. АН. Сер. хим. – 2008. – **6**. – С. 1215.
24. Taurog A., Dorris M.L., Doerge D.R. // Arch. Biochem. Biophys. – 1996. – **330**. – P. 24.
25. Oza V.B., Salamonczyk G.M., Guo Z. et al. // J. Amer. Chem. Soc. – 1997. – **119**, N 46. – P. 11315.
26. Ruf J., Carayon P. // Arch. Biochem. Biophys. – 2006. – **445**, N 2. – P. 269.
27. Roy G., Mughesh G. // Chem. Biodivers. – 2008. – **5**, N 3. – P. 414.
28. Taurog A. In: The Thyroid / Eds. L.E. Braverman and R.D. Utiger. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. – P. 61.
29. Divi R.L., Doerge D.R. // Chem. Res. Toxicol. – 1996. – **9**, N 1. – P. 16.
30. Doerge D.R., Divi R.L., Deck J. et al. // Chem. Res. Toxicol. – 1997. – **10**, N 1. – P. 49.
31. Doerge D.R., Chang H.C., Divi R.L. et al. // Chem. Res. Toxicol. – 1998. – **11**, N 9. – P. 1098.

32. *Nguyen N.H., Apriletti J.W., Lima S.T.C. et al.* // J. Med. Chem. – 2002. – **45**, N 15. – P. 3310.
33. *Antoniadis C.D., Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N. et al.* // Chem. Eur. J. – 2006. – **12**. – P. 6888.
34. *Antoniadis C.D., Blake A.J., Hadjikakou S.K. et al.* // Acta Crystallogr., Sect. A. – 2006. – **62**, N 4. – P. 580.
35. *Roohi H., Ebrahimi A., Habibi S.M.* // J. Mol. Struct. (Theochem) – 2004. – **710**. – P. 77.
36. *Черновьянц М.С., Бурькин И.В.* // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 9. – С. 1716.
37. *Parayannis D.K., Kosmas A.M.* // J. Mol. Struct. (Theochem). – 2008. – **851**. – P. 175.
38. *Aragoni M.C., Arca M., Demartin F. et al.* // Trends Inorg. Chem. – 1999. – **6**. – P. 1
39. *Cristiani F., Demartin F., Devillanova F.A. et al.* // J. Chem. Soc. Dalton. Trans. – **1992**. – P. 3553.
40. *Boyle P.D., Christie J., Dyer T. et al.* // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 2000. – P. 3106.
41. *Aragoni M.C., Arca M., Devillanova F.A. et al.* // Coord. Chem. Rev. – 1999. – **184**. – P. 271.
42. *Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N.* // Bioinorg. Chem. Appl. – 2006. – Article ID 60291, p. 10.
43. *Parigoridi I.E., Corban G.J., Hadjikakou S.K. et al.* // Dalton Trans. – **2008**. – P. 5159.
44. *Corban G.J., Antoniadis C., Hadjikakou S.K. et al.* // Bioinorg. Chem. Appl. – 2006. – Article ID 68542, p. 5.
45. *Salman H.M.A., Abu-Krishna M.M., El-Sheshtawy H.S.* // Canad. J. Anal. Sci. Spectr. – 2004. – **49**. – P. 282.
46. *dosSantos J.H.Z., Daga I.S., Hadjikakou S.K. et al.* // Spectr. Acta Part A. – 2002. – **58**, N 12. – P. 2725.
47. *Boyle P.D., Godfrey S.M.* // Coord. Chem. Rev. – 2001. – **223**. – P. 265.
48. *Näther C., Bolte M.* // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2003. – **178**, N 3. – P. 453.
49. *Raczynska E.D., Kosinska W., Osmialowski B., Gawinecki R.* // Chem. Rev. – 2005. – **105**, N 10. – P. 3561.
50. *Katritzky A.R., Jug K., Oniciu D.C.* // Chem. Rev. – 2001. – **101**, N 5. – P. 1421.
51. *Moran D., Sukcharoophon K., Puchta R. et al.* // J. Org. Chem. – 2002. – **67**, N 25. – P. 9061
52. *Bigoli F., Deplano P., Mercuri M.L. et al.* // J. Chem. Soc. Dalton Trans. – **1996**. – P. 3583.
53. *Bigoli F., Deplano P., Ienco A. et al.* // Inorg. Chem. – 1999. – **38**, N 21. – P. 4626.
54. *Deplano P., Ferraro J.R., Mercuri M.L. et al.* // Coord. Chem. Rev. – 1999. – **188**, N 1. – P. 71.
55. *Deplano P., Devillanova F.A., Ferraro J.R. et al.* // Appl. Spectroscop. – 1992. – **46**, N 11. – P. 1625.
56. *Bigoli F., Deplano P., Mercuri M.L. et al.* // Canad. J. Chem. – 1995. – **73**, N 3. – P. 380.
57. *van Bolhuis F., Kotter P.B., Migchelsen T.* // Acta Crystallogr. – 1967. – **23**. – P. 90.
58. *Bigoli F., Deplano P., Devillanova F.A. et al.* // Gazz. Chim. Ital. – 1994. – **124**, N 11. – P. 445.
59. *Cooper D.S.* // N. Engl. J. Med. – 2005. – **352**, N 19. – P. 905.
60. *Cristiani F., Demartin F., Devillanova F.A. et al.* // Heteroat. Chem. – 1994. – **5**. – P. 65.
61. *Esseffar M., Bouab W., Lamsabhi A. et al.* // J. Amer. Chem. Soc. – 2000. – **122**, N 10. – P. 2300.
62. *Черновьянц М.С., Хохлов Е.В., Бородин Г.С.* // Тез. докл. III Междунар. конф. по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов для изучения окружающей среды. – Ростов-на-Дону, 2005. – **1**. – С. 61.
63. *Suszka A.* // J. Chem. Perkin Trans. 2. – 1985. – P. 531.
64. *Freeman F., Ziller J.W., Po H.N., Keindl M.C. et al.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1988. – **110**, N 8. – P. 2586.
65. *Herbstein F.H., Schwotzer W.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1984. – **106**. – P. 2367.
66. *Demartin F., Deplano P., Devillanova F.A. et al.* // Inorg. Chem. – 1993. – **32**, N 17. – P. 3694.
67. *Zhdankin V.V., Stang P.J.* // Chem. Rev. – 2008. – **108**, N 12. – P. 5299.
68. *Stang P.J., Zhdankin V.V.* // Chem. Rev. – 1996. – **96**, N 3. – P. 1123.
69. *Черновьянц М.С., Алешина Н.В., Старикова З.А. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. – в печати.
70. *Воронцов А.В.* // Успехи химии – 2008. – **77**, № 10. – С. 973.
71. *Подгорная Е.Б., Черновьянц М.С., Щербаков И.Н. и др.* // Журн. общ. химии. – 1999. – **69**, № 1. – С. 109.
72. *Симолян С.С., Черновьянц М.С.* // Журн. физ. химии. – 2005. – **79**, № 11. – С. 2014.
73. *Симолян С.С., Черновьянц М.С., Лыкова Е.О.* // Журн. физ. химии. – 2005. – **79**, № 10. – С. 1814.
74. *Vuxeraud J., Absil A.B., Claude J. et al.* // Eur. J. Med. Chem. – Chim Ther. – 1985. – **20**. – P. 43.
75. *Raby C., Lagorce J.F., Jambut-Absil A.C. et al.* // Endocrinology. – 1990. – **126**, N 3. – P. 1683.
76. *Черновьянц М.С., Подгорная Е.Б., Пыщев А.И. и др.* // Журн. общ. химии. – 1998. – **68**, № 5. – С. 822.
77. *Lagorce J.F., Vuxeraud J., Jambut-Absil A.C. et al.* // Heterocycles. – 1990. – **31**. – P. 1609.
78. *Devillanova F.A., Verani G.* // J. Heterocycl. Chem. – 1979. – **16**. – P. 945.
79. *Долинкин А.О.* // Тез. докл. Междунар. конгресса "Перспектива-2007". – Нальчик, 2007. – **3**. – С. 269.