

*На правах рукописи*



Иволгина  
Виктория Александровна

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА, СТРОЕНИЯ И  
АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ  
ТИОАМИДОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МОЛЕКУЛЯРНЫМ  
ИОДОМ**

1.4.4. Физическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Работа выполнена на кафедрах аналитической химии и физической и коллоидной химии им. В.А. Когана химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет».

**Научный руководитель**

**Щербаков Игорь Николаевич**

доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой физической и коллоидной химии имени профессора В. А. Когана химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»

**Официальные оппоненты:**

**Лукова Галина Викторовна**

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории органической и супрамолекулярной фотохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук

**Юшина Ирина Дмитриевна**

кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

Защита состоится **«15» октября 2026 года в 14:00** на заседании диссертационного совета ЮФУ801.01.16 по химическим наукам на базе Научно-исследовательского института физической и органической химии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, НИИ физической и органической химии ЮФУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке Южного федерального университета по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, д. 21-Ж, 2 этаж и на сайте: <https://hub.sfedu.ru/diss/show/1355802/>

Отзыв (с указанием даты, а также **полных** фамилии, имени, отчества, ученой степени со специальностью, звания, организации, подразделения, должности, адреса, телефона, e-mail) с заверенной подписью рецензента и печатью учреждения просим направлять **в 2 экз.** учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ801.01.16 при ЮФУ Стариковой Алёне Андреевне по адресу: 344006 г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, д. 105/42, НИИ физической и органической химии ЮФУ (а также в формате pdf – на e-mail: [aastarikova@sfedu.ru](mailto:aastarikova@sfedu.ru)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета ЮФУ801.01.16,  
доктор химических наук

А.А. Старикова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Исследование свойств синтетических N, S-содержащих гетероциклических соединений является приоритетным направлением в медицинской химии, поскольку данные вещества показывают достаточно широкий спектр биологической активности. Фундаментальный интерес представляют гетероциклические тионы/тиолы – соединения, содержащие в своем составе фармакофорный тиаамидный фрагмент, ответственный за антитиреоидное действие (ингибирование избыточного образования иод-содержащих гормонов щитовидной железы Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>). Благодаря наличию экзоциклического атома серы тиаамиды способны улавливать активные формы иода в организме и участвовать в биохимических редокс-процессах, выполняя тиреостатическую функцию. Лечение общеизвестными тиреостатическими препаратами на основе имидазола и 6-пропил-2-тиоурацила зачастую сопровождается побочными явлениями в виде аллергических реакций. Поэтому актуальной задачей является исследование взаимодействия различных классов тиаамидов с молекулярным иодом, что позволит найти потенциальные тиреостатические препараты нового поколения, которые будут отличаться большей биодоступностью, эффективностью действия и меньшей склонностью вызывать лекарственную аллергию.

Специфические особенности антитиреоидной активности тиаамидов определяются их взаимодействием с молекулярным иодом. Наличие стабильных и направленных нековалентных взаимодействий в кристаллической структуре таких комплексов объясняет предпочтительные направления реакций и является полезным источником информации для синтеза новых лекарств антитиреоидного действия.

Несомненный интерес представляет расчет констант ассоциации, а также определение участков связывания сывороточного белка-переносчика с тиаамидами, знание которых необходимо для оценки возможности доставки препарата к щитовидной железе.

Для комплексного исследования соединений, рассматривающихся как биологически активные, необходимо знание их протолитических свойств, которые позволяют оценить форму (молекулярная/ионная) нахождения препарата в определенной физиологической жидкости организма. Кроме того, данные параметры являются полезным источником информации для предварительной оценки антирадикальных свойств веществ и разработки методик количественного определения тиаамидов.

**Цель данной работы** заключалась в установлении возможности взаимодействия гетероароматических тиаамидов – потенциальных препаратов антитиреоидного действия (производные тиазолидина, тиадиазола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольурилы и пиримидина) – с молекулярным иодом, оценке их антиоксидантных, протолитических свойств, электрофоретической подвижности и способности связываться с белком-переносчиком.

Для достижения поставленной цели в диссертационной работе решались следующие задачи:

- изучить взаимодействие исследуемых тиамидов с молекулярным иодом в растворах различной полярности;
- идентифицировать и установить структуру продуктов взаимодействия тиамидов с молекулярным иодом, выделенных в кристаллическом состоянии, комплексом физико-химических методов: РСА, электронной, ИК-, масс-, ЯМР – спектроскопии, спектроскопии КР;
- изучить особенности термического поведения иодсодержащих комплексов различного состава;
- определить протолитические свойства тиамидов и рассмотреть их взаимосвязь с антиоксидантными свойствами – посредством изучения кинетики взаимодействия тиамидов с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом спектрофотометрическим методом;
- изучить взаимодействие тиамидов с белком-переносчиком – бычьим сывороточным альбумином (БСА) в модельных условиях и рассчитать параметры связывания (константы устойчивости);
- исследовать электрофоретическую подвижность тиамидов методом капиллярного зонного электрофореза (КЗЭ).

### **Научная новизна.**

Впервые изучено взаимодействие тиамидов производных: тиазолидина, тиадиазола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольурилы и пиримидина с молекулярным иодом в растворителях различной полярности (этанол, хлороформ).

Выделены продукты взаимодействия тиамидов с молекулярным иодом: дисульфид 5,5'-дисульфанидиилбис(3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2(3Н)-тион), нейтральные молекулярные аддукты 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиона и 2-тиоксо-5-(3,4,5-триметоксибензилиден)тиазолидин-4-она с иодом и изучено их кристаллическое строение.

Установлены центры связывания тиамидов с молекулой транспортного белка - бычьего сывороточного альбумина.

Для производных тиазолидина, тиадиазола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольурилы и пиримидина установлено влияние протолитических характеристик на антиоксидантную активность.

Разработаны методики электрофоретического и кинетического спектрофотометрического определения тиамидов на основе: тиазолидина, тиадиазола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольурилы и пиримидина.

### **Практическая и теоретическая значимость**

Сформулированные особенности строения, спектральных и физико-химических свойств иодсодержащих аддуктов могут быть полезны для дизайна новых препаратов антитиреоидного действия, а также при оценке прочности и стехиометрии их комплексов с молекулярным иодом.

Выявленные антиоксидантная активность и физико-химические характеристики 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолата калия, 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2(3Н)-тиона и пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дитиона, дают основание к проведению дальнейших испытаний с целью оценки тиреостатической и иной биологической активности.

На основании полученных данных кинетики взаимодействия тиаомидов с ДФПГ и физико-химических характеристик была разработана и апробирована методика количественного определения тиаомидов с ДФПГ, отличающаяся низкими пределами обнаружения аналитов, в диапазоне концентраций  $(1,1 \div 8,0) \cdot 10^{-6}$  М. Предложены условия идентификации и количественного определения ряда тиаомидов методом капиллярного зонного электрофореза, которые могут быть рекомендованы к применению при биофармакологическом анализе и скрининге биообъектов.

Методика определения 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолата калия и 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиона в моче здорового человека апробирована в условиях *in vitro*.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты спектроскопических и потенциометрических исследований взаимодействия различных классов тиаомидов, производных тиазолидина, тиадиазола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольурила и пиримидина, с молекулярным иодом в полярных и неполярных средах. Установление влияния структуры тиаомидов, количества тионных групп на устойчивость и координационную насыщенность их  $n-\sigma^*$ -комплексов с иодом в хлороформных растворах и восстановительную активность в водно-спиртовых растворах.
2. Результаты комплексного физико-химического исследования (РСА, электронной, ИК-, масс-, ЯМР-, КР-спектроскопии, ТГА) кристаллических и молекулярных структур 5,5'-дисульфанидиилбис(3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2(3Н)-тиона), а также нейтральных молекулярных аддуктов 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиона и 2-тиоксо-5-(3,4,5-триметоксибензилиден)тиазолидин-4-она – продуктов взаимодействия тиаомидов с иодом.
3. Результаты исследования равновесия и оценка констант связывания комплексов тиаомид – БСА, установление связывающих центров в молекуле транспортного белка альбумина методом гашения флуоресценции.
4. Оценка влияния протолитических свойств тиаомидов на их антирадикальную активность.
5. Результаты исследования кинетики реакции тиаомидов с модельным радикалом ДФПГ и их электрофоретической подвижности методом КЗЭ.

#### **Личный вклад автора.**

Автор принимал непосредственное участие в проведении анализа литературных данных, постановке задач, планировании, подготовке и проведении экспериментов, получении и выделении монокристаллов синтезированных соединений, обсуждении и интерпретации полученных результатов, формулировке основных выводов, подготовке статей к печати.

Автором были изучены электронные спектры исследуемых соединений, а также обработаны данные рентгеноструктурного анализа, ЯМР-спектроскопии, термогравиметрии и капиллярного зонного электрофореза.

Получение спектров ЯМР проводилось в учебно-научной лаборатории резонансной спектроскопии кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений, ЮФУ. Исследования кристаллических структур полученных соединений были выполнены в Санкт-Петербургском государственном университете В. В. Суслоновым и К. Ю. Супоницким из Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН. Термогравиметрическое исследование соединений проводилось в Южном федеральном университете в центре исследований минерального сырья и состояния окружающей среды геолого-географического факультета Н. А. Автушенко. Спектры комбинационного рассеяния были получены Н. В. Лянгузовым на физическом факультете Южного федерального университета.

Автор выражает глубокую благодарность за помощь в работе в становлении как специалиста научному руководителю д. х. н., доценту кафедры физической и коллоидной химии им. профессора В.А. Когана ЮФУ И. Н. Щербакову; д. х. н., профессору М. С. Черновьянц и д. х. н., профессору В. В. Лукову за ценные советы и наставления на тернистом пути научных исследований, а также к. х. н., ведущему инженеру Л.Д. Попову за предоставление титановых соединений.

Работа выполнялась при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности  
№ FENW-2026-0019.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов обеспечивается привлечением целого ряда физико-химических методов и подтверждается воспроизводимостью результатов. Отдельные части работы представлены в виде материалов докладов и конференций. Список тезисов докладов представлен в конце автореферата в разделе «Список работ по теме диссертации».

**Соответствие специальности 1.4.4 Физическая химия.** Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.4 Физическая химия (пункт 1: экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик; пункт 5: изучение физико-химических свойств изолированных молекул и молекулярных соединений при воздействии на них внешних электромагнитных полей, потока заряженных частиц; пункт 9: связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей, 3 из которых – в научных изданиях, входящих в Перечень ВАК (отнесенных к категории K1) и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста, содержит 13 таблиц и 37 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения и выводов, списка цитируемой литературы, в списке цитируемой литературы 188 источников.

Во **Введении** обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цели исследования и его задачи, научная новизна и практическая значимость.

**Обзор литературы (глава 1)** посвящен рассмотрению синтетических гетероциклических тиамидов как потенциальных лекарственных препаратов антитиреоидного действия. Рассмотрен механизм синтеза гормонов щитовидной железы и механизм ингибирования фермента синтеза тиреоидных гормонов. Обсуждены фундаментальные фармакологические характеристики тиамидов (ассоциация с сывороточными белками, антиоксидантная активность), а также методы их оценки. Кроме того, в работе обобщены результаты исследования природы и особенностей взаимодействия тиамидов с иодом, а также классификация иодсодержащих комплексов переноса заряда (КПЗ). Детально рассмотрены физико-химические методы идентификации препаратов тиреостатического действия.

Упомянутые в литературном обзоре производные тиадиазола, оксадиазола, триазола, роданина, триазина, гликольурилы и урацила, обладая широким спектром фармакологических свойств, ранее не рассматривались с точки зрения потенциальных тиреостатиков. Ограниченное число работ, посвященных изучению данных классов тиамидов, делает актуальным их физико-химическое исследование, а установление типа реакции их взаимодействия с иодом позволит выявить наиболее перспективные соединения антитиреоидного действия для дальнейшего биологического изучения.

В **экспериментальной части (глава 2)** описаны объекты исследования, методики синтеза соединений и проведения экспериментов.

**Обсуждение результатов (глава 3)** состоит из шести разделов, в которых изложены основные результаты диссертационной работы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Объекты исследования

В работе исследовались гетероциклические тиамины (рис.1): 5-меркапто-3-фенил-1, 3, 4-тиадиазол-2-тиолат калия (**I**), 5-амино-1, 3, 4-тиадиазол-2(3H)-тион (**II**), 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тиолат натрия (**III**), 5-(4-*трет*-бутил)фенил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (**IV**), 5-(фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (**V**), 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-тион (**VI**), 4-бензил-5-(пиридин-4-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (**VII**), 2-тиоксотиазолидин-4-он (**VIII**), 2-тиоксо-5-(3,4,5-триметоксибензилиден)тиазолидин-4-он (**IX**), 5,7-диметилтетрагидро-1H-имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3,6(2H,4H)-дитион (**X**), 1,3,5-триазин-2,4,6-третиол (**XI**), (*E*)-4-[(2-гидроксибензилиден)амино]-1,3-диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1H)-он (**XII**), (*E*)-4-[(2-гидроксибензилиден)амино]-5-тиоксо-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1H)-он (**XIII**), пиримидин-2,4(1H,3H)-дитион (**XIV**).

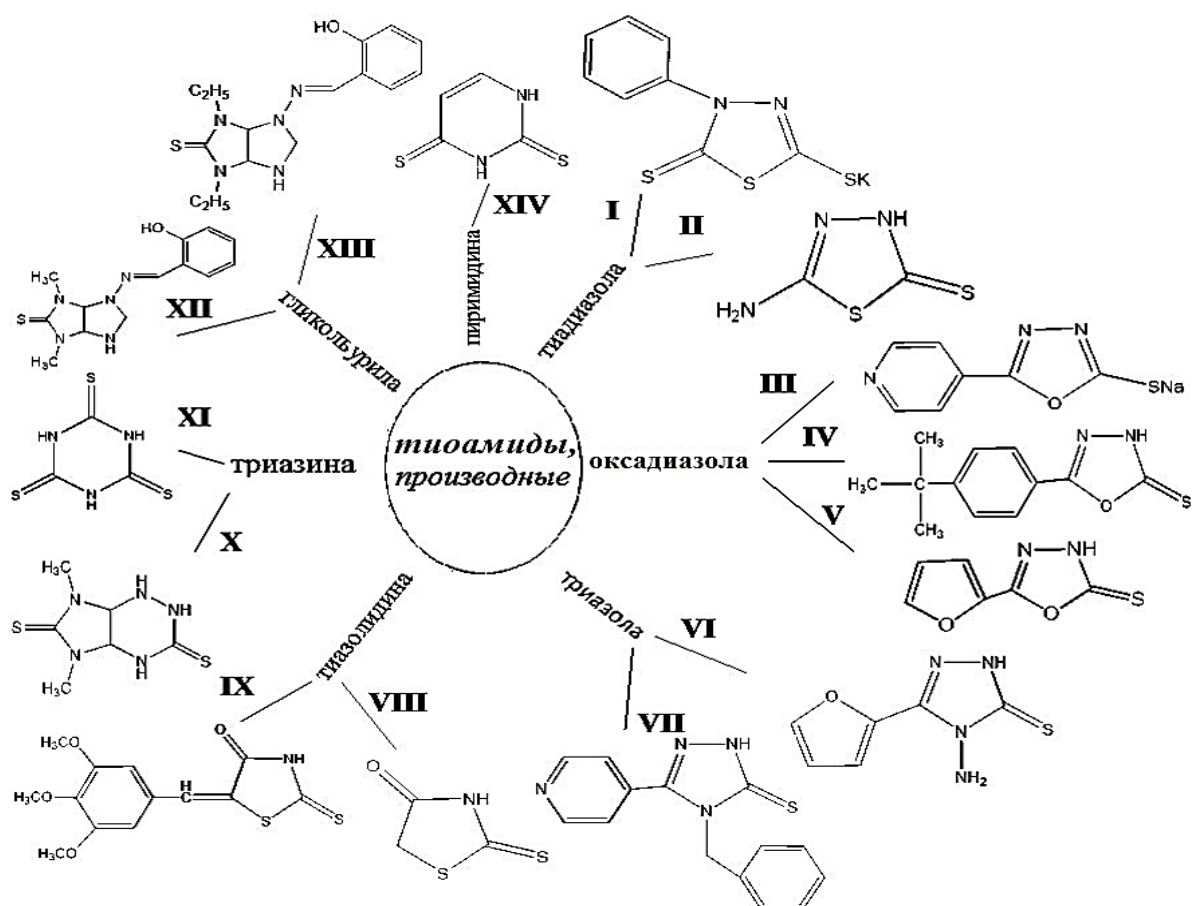


Рисунок 1. Структурные формулы изучаемых классов соединений.

### 3.1.1 Взаимодействие гетероциклических тиоамидов с молекулярным иодом в водно-этанольной среде

Для выявления типа взаимодействия тиоамидов с молекулярным иодом в водно-этанольном растворе методом обратного потенциометрического титрования была определена степень протекания реакции (СП) – отношение числа молей прореагировавшего иода к исходному числу молей тиоамида. Для тиоамидов **I**, **II**, **VII**, **VIII**, **XII** и **XIII** характерна величина СП, близкая к 100 %, что соответствует одноэлектронному окислению (таблица 1). Известно, что в полярных растворителях тионы претерпевают одноэлектронное окисление до тиильных радикалов с потерей атома водорода за счет низких адиабатических потенциалов ионизации, с последующей димеризацией тиильных радикалов с образованием дисульфидов:



Для соединений **III** - **V**, **X**, **XI** и **XIV** значения степени протекания реакции превышают 100 %. Это может свидетельствовать о том, что данные тиоамиды, по-видимому, подвергаются многоэлектронному окислению с образованием сульфоксидов.

**Таблица 1.** Степень протекания реакции (СП, %), рассчитанная по результатам обратного потенциометрического титрования исследуемых соединений.

| Соединение  | СП, %     |
|-------------|-----------|
| <b>I</b>    | 92 ± 1,8  |
| <b>II</b>   | 100 ± 1,1 |
| <b>VII</b>  | 88 ± 1,8  |
| <b>VIII</b> | 100 ± 1,1 |
| <b>XII</b>  | 100 ± 1,4 |
| <b>XIII</b> | 100 ± 1,2 |

Соединения **VI** и **IX** с молекулярным иодом в этанольном растворе не взаимодействуют.

Попытка выделить в твердом виде продукты взаимодействия тиаминов **I**, **II**, **VIII**, **XI** и **XIV** с иодом из этанольного раствора приводила к окислительной десульфуризации соединений под действием иода и, вероятно, растворенного в этаноле кислорода. Продукты взаимодействия соединений **III-V**, **VII**, **X**, **XII** и **XIII** с иодом не удалось выделить из этанольного раствора в твердом виде. Поэтому нами была исследована способность тиаминов к взаимодействию с молекулярным иодом в хлороформе – растворителе, способном участвовать в координации молекулы иода тиамином с образованием КПЗ. Исследование комплексообразования тиаминов с иодом было проведено спектрофотометрическим методом.

### **3.1.2 Взаимодействие гетероциклических тиаминов с молекулярным иодом в хлороформе, устойчивость молекулярных аддуктов**

Спектрофотометрическое исследование взаимодействия гетероциклических тиаминов с молекулярным иодом в хлороформе позволило разделить исследуемые соединения на три группы.

1 группа: соединения **I**, **VI**, **VII**, **IX**, **X** в хлороформном растворе образуют КПЗ с молекулярным иодом; продукты взаимодействия иода с соединениями **I**, **VI** и **IX** удалось выделить в кристаллическом виде.

2 группа: соединения **II-V**, **VIII**, **XII**, **XIII** в хлороформном растворе не взаимодействуют с молекулярным иодом.

3 группа: соединения **XI**, **XIV** малорастворимы в хлороформе.

Для определения состава молекулярных аддуктов тиаминов с иодом и расчета соответствующих констант устойчивости в хлороформном растворе (соединения из группы 1), был использован спектрофотометрический метод сдвига равновесия реакции комплексообразования. Расчеты проводились двумя методами: по полосе переноса заряда комплекса (1), либо по полосе поглощения свободного иода, применяя функцию среднеиодного числа (2).

Уравнение для расчета характеристик по методу (1):

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

где  $A_i$  – оптическая плотность промежуточных растворов в максимуме светопоглощения аддукта;  $A_{\text{пред}}$  – оптическая плотность раствора при практически полном связывании соединения в аддукт;  $\beta$  – общая константа устойчивости комплекса переноса заряда;  $n$  – число молекул иода, координируемых соединением;  $C_{I_2}$  – общая концентрация молекулярного иода;  $C_D$  – общая концентрация тиамида.

Для метода (2) среднеиодное число рассчитывалось по:

$$\bar{n}_{I_2} = (C_{I_2} - [I_2]) / C_D,$$

где  $\bar{n}_{I_2}$  – количество молекул иода, координируемых одной молекулой тиамида,  $[I_2] = A / (\varepsilon \cdot l)$  – равновесная концентрация иода, рассчитанная из оптической плотности в максимуме полосы поглощения иода при 509 нм.

Если значения среднеиодного числа находятся в пределах  $0 < \bar{n}_{I_2} < 1$ , расчет константы устойчивости выполняют по уравнению:

$$\frac{\bar{n}_{I_2}}{1 - \bar{n}_{I_2}} = \beta_1 \cdot [I_2],$$

При двуступенчатом комплексообразовании  $0 < \bar{n}_{I_2} < 2$ , расчет проводится по формуле:

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

Вычисленные значения логарифмов констант устойчивости КПЗ иода, образующихся с тиамидами в хлороформном растворе по методу (2): **I** ( $\lg \beta_1 = 5,07$ ;  $\lg \beta_2 = 7,91$ ), **VI** ( $\lg \beta_1 = 3,89$ ), **VII** ( $\lg \beta_1 = 3,47$ ), **X** ( $\lg \beta_1 = 3,99$ ); по методу (1): **IX** ( $\lg \beta_1 = 4,33$ ).

Ступенчатое формирование комплекса «тиамид – иод» состава 1:2 происходит в следствие наличия двух тионных групп в структуре соединения **I**. Состав аддуктов **VI**, **VII**, **IX** и **X** с молекулярным иодом – 1:1.

Соединение **VIII** не образует КПЗ с иодом, в то же самое время, его замещенный аналог (соединение **IX**) образует комплекс с иодом состава 1:1 с  $\lg \beta_1 = 4,33$ .

Несмотря на наличие двух тионных групп в соединении **X**, в хлороформном растворе с иодом образуется аддукт состава 1:1, характеризующийся средней устойчивостью ( $\lg \beta_1 = 3,99$ ).

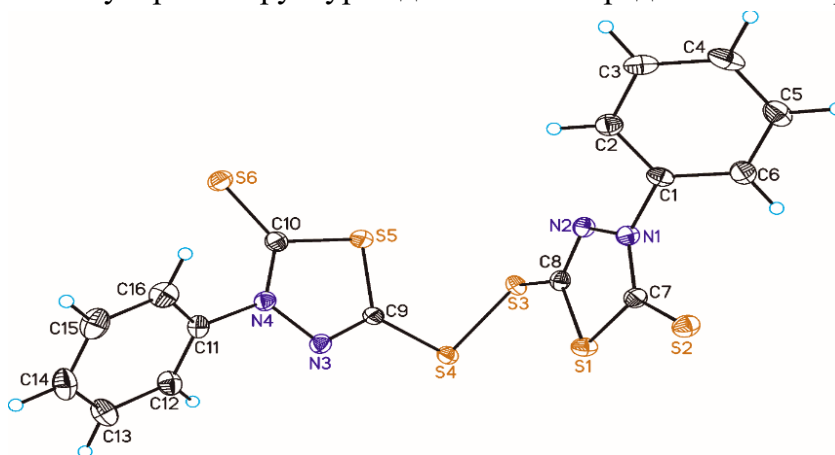
Комплексообразование в системе «тиамид-молекулярный иод» подтверждает, что способность координировать определенное число молекул иода и образовывать комплексы с различной стабильностью определяется природой самого гетероцикла, а также типом заместителей.

Кристаллическое и молекулярное строение продуктов взаимодействия соединений **I**, **VI** и **IX** с молекулярным иодом было изучено методом рентгеноструктурного анализа.

### 3.1.3 Строение и физико-химические характеристики соединения XV

Дисульфид XV был выделен в кристаллическом виде в результате реакции соединения **I** (этанольный раствор) с молекулярным иодом (хлороформный раствор). Выход продукта составил 71 %. Т пл. = 123 °С.

В элементарной ячейке присутствуют две симметрично независимые молекулы соединения XV. Молекулярная структура одной из них представлена на рисунке 2.



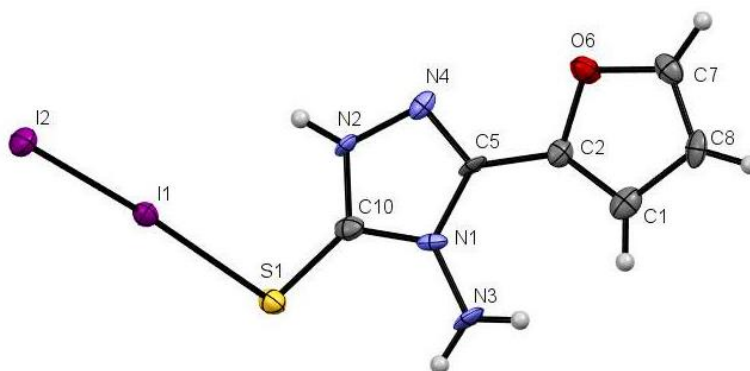
**Рисунок 2.** Молекулярная структура соединения XV (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с 50 % вероятностью).

В соединении XV дисульфидная связь S3–S4 (2,0577(6) Å) укорочена в сравнении с ранее изученными ациклическими дисульфидами, содержащими пятичленные гетероциклы (для синтезированных ранее дисульфидов общий диапазон длин связей S–S составляет 2,013–2,141 Å). Интересной особенностью кристаллической структуры являются множественные межмолекулярные контакты типа S...S, образованные атомами серы дисульфидного мостика и экзоциклическими атомами серы тиадиазольного фрагмента соседних молекул с межатомными расстояниями в диапазоне 3,201–3,278 Å, что значительно меньше суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов серы (3,6 Å).

В спектре комбинационного рассеяния (КР) соединения XV регистрируется характерный пик в области 505 см<sup>-1</sup>, соответствующий валентным колебаниям  $\nu(\text{S}–\text{S})$ .

#### 3.1.4 Строение и физико-химические характеристики соединения XVI

Молекулярный аддукт XVI, рис.3, был получен смешением этанольного раствора соединения VI и хлороформного раствора молекулярного иода. Перекристаллизацию продукта осуществляли из этанольно-хлороформного раствора традиционным методом медленного насыщения раствора парами петролейного эфира. Выход продукта составил 95 %. Т<sub>пл.</sub> = 138–140 °С.



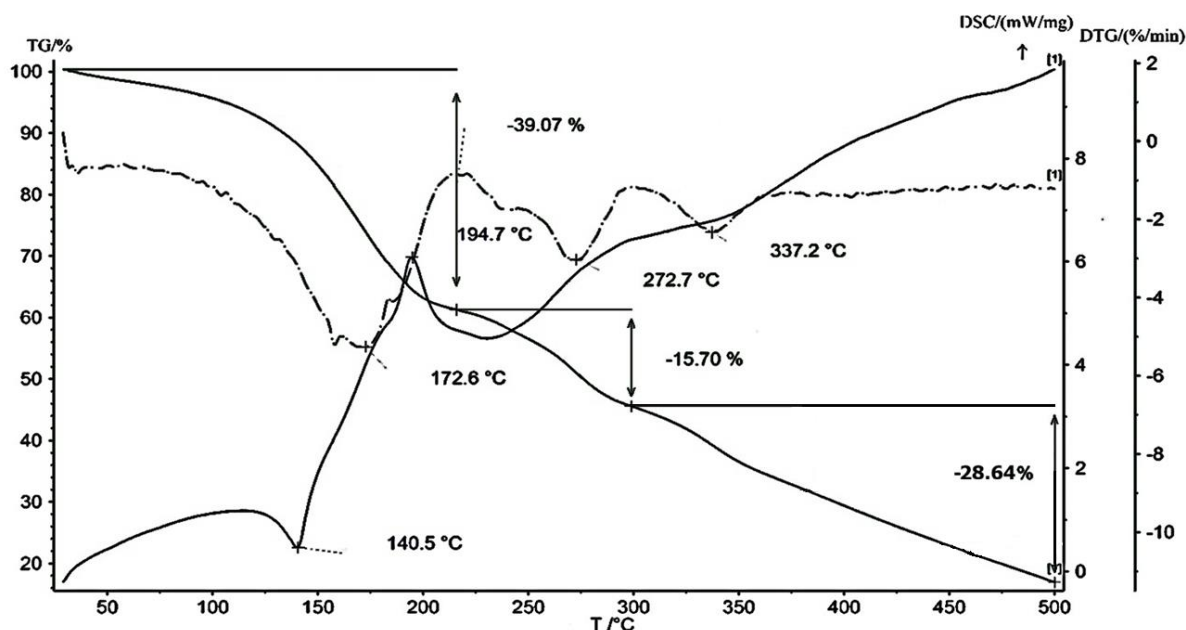
**Рисунок 3.** Молекулярное строение соединения XVI. Эллипсоиды тепловых колебаний изображены с 50 % вероятностью.

Связь I1–I2 (2,818 Å) значительно удлинена относительно связи I–I в молекуле иода в газовой фазе (2,662 Å). Межатомное расстояние S...I составляет 2,798 Å. В кристаллической упаковке отмечено формирование прочных водородных связей N(4)...H(3')–N(3') и N(3)–H(3)...N(4'') с межатомным расстоянием  $d(N(4)...N(3')) = d(N(3)...N(4'')) = 2,839$  Å (на 0,261 Å короче, чем сумма Ван-дер-Ваальсовых радиусов (ВВР) атомов азота). Основываясь на классификации соединений, содержащих связанный молекулярный иод, соединение XVI можно отнести к типу внешнесферных комплексов.

Спектр КР аддукта XVI характеризуется интенсивным пиком в области  $172\text{ см}^{-1}$ , соответствующим валентным колебаниям  $\nu(I-I)$ .

Сдвиг сигналов NH и NH<sub>2</sub> – протонов соединения XVI в сравнении с соединением VI в <sup>1</sup>H ЯМР спектре (раствор ДМСО-d<sub>6</sub>) в область сильного поля (на 0,33 м. д. и 4,27 м. д., соответственно), а также сдвиг в <sup>13</sup>C ЯМР спектре сигнала углерода группы C=S (на 20,78 м. д.) указывает на сохранение структуры аддукта в растворе ДМСО.

Для оценки термической стабильности соединения XVI был проведен термогравиметрический анализ (ТГА) соединения. При синхронном ТГ-ДТА/ДСК анализе соединения XVI наблюдалось разложение образца в три этапа в температурном диапазоне 50–500 °C.



**Рисунок 4.** Кривые ТГ/ДТГ/ДСК, полученные в токе гелия, скорость нагревания 10 К/мин для соединения XVI.

В условиях повышения температуры происходила частичная диссоциация аддукта с отщеплением молекул иода, при температуре 172.6 °C (потеря массы 39.07 %), вероятно, образуется устойчивый аддукт состава 3:1 (ТА : I<sub>2</sub>) (теорет. расч. 38,81 %), о чем свидетельствует экзотермический эффект. При дальнейшем повышении температуры происходит деградация оставшейся части соединения.

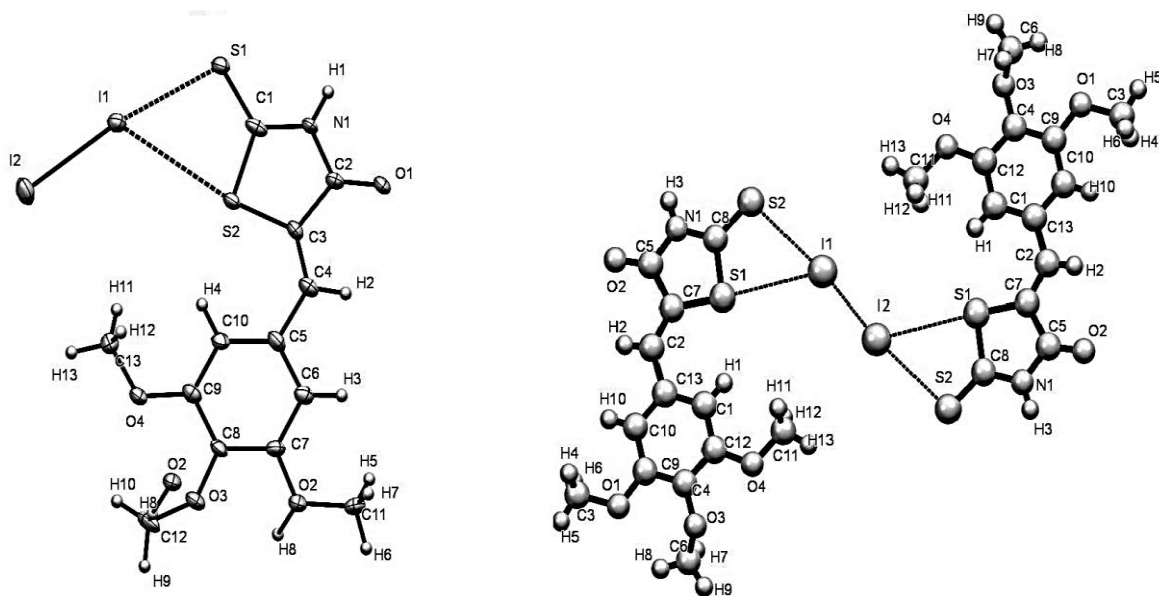
На кривой ДСК наблюдается два пика, соответствующие эндотермическому тепловому эффекту при 140,5 °C и экзотермическому эффекту при 194,7 °C.

### 3.1.5 Структура и физико-химические характеристики соединений XVII и XVIII

Для выделения в твердом виде продукта взаимодействия соединения IX с молекулярным иодом использовалось два растворителя. Первоначально незаряженный  $\sigma$ -комплекс состава 1:1 (XVII) был получен в чистом хлороформе, однако с целью улучшения качества кристаллов была использована смесь хлороформ/хлористый метилен, из которой был выделен аддукт иного состава, а именно, 2:1 (XVIII), рисунок 5. Перекристаллизацию продуктов взаимодействия осуществляли традиционным методом медленного насыщения хлороформного раствора парами петролейного эфира.

Для аддуктов XVII и XVIII, полученных в результате взаимодействия соединения IX с иодом, отмечены высокоинтенсивные пики в спектрах КР, характеризующие валентные колебания  $\nu(\text{I}-\text{I})$ , в области  $169\text{ см}^{-1}$  и  $151\text{ см}^{-1}$ , соответственно.

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах в сравнении с исходным соединением сдвиг сигналов NH – протонов на 0,86 м. д. для соединения XVII и на 0,78 м. д. для соединения XVIII, а также сдвиг сигнала углерода группы C=S на 7,68 м. д. (XVII) и 7,47 м. д. (XVIII) в  $^{13}\text{C}$  ЯМР в область сильного поля указывает на наличие молекулярного комплекса в растворе.

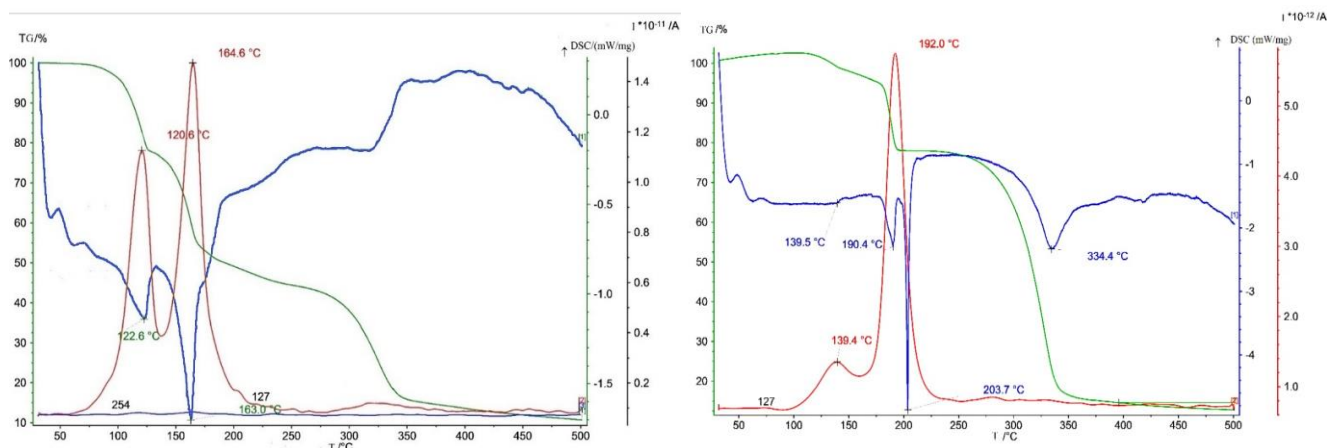


**Рисунок 5.** Молекулярное строение соединения XVII (слева) и XVIII (справа).

Эллипсоиды тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

В кристаллах аддукта XVII формируются контакты типа S...I при участии эндо- и экзоциклических атомов серы и молекулы иода. Связь I1–I2 –  $2,751\text{ Å}$  слегка удлинена относительно расстояния I–I в газовой фазе ( $2,662\text{ Å}$ ). Контакты S1...I1 –  $2,905\text{ Å}$  и S2...I1 –  $3,378\text{ Å}$  значительно укорочены (на  $0,875\text{ Å}$  и  $0,402\text{ Å}$  меньше, чем сумма ВВР). Отмечено формирования водородных связей O1...H1–N1 с межатомным расстоянием  $d(\text{O}(1)...\text{N}(1)) = 1,879\text{ Å}$  (на  $0,323\text{ Å}$  меньше суммы ВВР).

Для оценки термического поведения аддуктов XVII и XVIII был проведен термогравиметрический анализ с масс-спектрометрическим детектированием иода в продуктах разложения. Кривые ТГ/ДСК для аддуктов XVII и XVIII приведены на рис. 6.



**Рисунок 6.** Кривые ТГ/ДСК с анализом массы ( $m/Q = 127$ ), полученные в токе гелия, скорость нагревания 10 К/мин для XVII (слева) и XVIII (справа).

В диапазоне температур 50–125 °С (потеря массы 22 %) и 127–165 °С (потеря массы 23,00 %) в кристаллической решетке, вероятней всего, происходила перестройка молекул и образовывался аддукт определенного состава, а именно 2:1 (ТА : I<sub>2</sub>) (теорет. расщ. 22,45 %), а затем 5:1 (ТА : I<sub>2</sub>) (теорет. расщ. 23,62 %), о чем свидетельствует наличие двух пиков, соответствующих эндотермическому тепловому эффекту. Последняя стадия проходит в диапазоне температур 168–340 °С и соответствует деградации оставшейся части соединения.

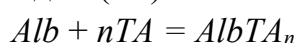
Аддукт XVIII также характеризуется удлинением связи в молекуле иода до 2,754 Å. Экзоциклический атом серы формирует прочный контакт с молекулой иода S2...I1 – 3,203 Å (на 0,577 Å короче суммы ВВР). Эндоциклический атом S1 образует более удлиненный контакт с иодом, чем экзоциклический атом серы S1...I1 – 3,532 Å (на 0,248 Å короче суммы ВВР). Отмечено формирования водородных связей O1...H1–N1 с межатомным расстоянием d(O(1)...N(1) = 1,879 Å (на 0,323 Å меньше суммы радиусов ВВР). Термическое разложение XVIII проходит в два этапа (рис. 7). Сравнение термического поведения структур XVII и XVIII показало заметный сдвиг в температурах протекающих процессов термолитиза. Сдвиг в область более высоких температур говорит об увеличении стабильности аддукта XVIII по сравнению с аддуктом XVII. Первый этап разложения соответствует отрыву молекулы иода от комплекса и происходит в температурном диапазоне 50–193 °С с потерей массы 24,71 %. Как и в случае с соединением XVII в кристаллической решетке, вероятней всего, происходила перестройка молекул и образовывался аддукт состава 2:3 (ТА : I<sub>2</sub>) (теорет. расщ. 21,04 %). Второй этап разложения соответствует деградации оставшейся части соединения и происходит в температурном диапазоне (194–340 °С) с потерей массы 63,27 %.

Таким образом, наблюдается определенная специфика в термическом разложении аддуктов XVII и XVIII. Результаты термогравиметрического анализа показали, что аддукт XVIII является более стабильным по сравнению с аддуктом XVII, что связано с более прочным удержанием молекулы иода в кристаллической решетке двумя молекулами тиамида.

### 3.2 Связывание гетероциклических тиамидов с БСА

Основной транспортной молекулой в крови является сывороточный альбумин, белок-переносчик, имеющий специфичные центры связывания для различных метаболитов и лекарств. В качестве модельной системы выбран бычий сывороточный альбумин, который обладает природной флуоресценцией, обусловленной наличием тирозиновых и триптофановых фрагментов в молекуле.

В ходе работы были определены константы связывания веществ I-XIV с транспортным белком и число связывающих сайтов молекулы белка методом гашения флуоресценции при длинах волн возбуждающего излучения 280 (возбуждаются одновременно тирозиновый и триптофановый фрагмент белка) и 295 нм (возбуждается только триптофановый фрагмент белка). Равновесие ассоциации альбумина (*Alb*) с тиамидом (*TA*):



характеризуется константой ассоциации

$$K = \frac{[AlbTA_n]}{[Alb][TA]^n},$$

где *n* – число связывающих сайтов молекулы белка.

Равновесную концентрацию альбумина при *n* = 1 рассчитывали по формуле:

$$[Alb] = \frac{I_i}{I_{пред}} \cdot C_{alb}$$

$$\lg \frac{I_{пред} - I_i}{I_i} = \lg K + \lg \left( C_{TA} - C_{Alb} + \frac{I_i}{I_{пред}} \cdot C_{Alb} \right)$$

откуда

где  $I_{пред}$ ,  $I_i$  – интенсивность флуоресценции молекулы альбумина до и после взаимодействия с тиамидом;  $C_{Alb}$ ,  $C_{TA}$  – аналитические концентрации альбумина и тиамида соответственно.

Интенсивность флуоресценции регистрировали при  $\lambda = 346$  нм, соответствующей флуоресценции несвязанного альбумина.

**Таблица 2.** Константы связывания тиамидов с альбумином, полученные методом гашения флуоресценции при длинах волн возбуждения 280/295 нм.

| №             | I    | II   | III  | V    | VI   | VII  |
|---------------|------|------|------|------|------|------|
| $\lg K_{280}$ | 5,70 | 6,23 | 10,9 | 5,10 | 5,96 | 5,31 |
| $\lg K_{295}$ | 5,26 | 6,19 | 11,3 | 4,99 | 6,17 | 5,02 |

| №             | VIII | IX   | X    | XI   | XII  | XIII | XIV  |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|
| $\lg K_{280}$ | 6,26 | 5,92 | 4,98 | 5,61 | 4,64 | 4,12 | 5,92 |
| $\lg K_{295}$ | 6,81 | 6,05 | 4,80 | 5,26 | 4,88 | 4,97 | 5,82 |

Полученные величины (табл.2) свидетельствуют о достаточно высокой степени сродства тиамидов по отношению к сывороточному альбумину. Значения констант связывания, вычисленные по спектроскопическим данным, при длинах волн возбуждающего света 280 нм и 295 нм, для **I**, **II**, **V-XIV** близки, что позволяет предположить, что связывающим центром при формировании комплекса тиамид-БСА данных соединений является триптофановый фрагмент.

Исключение составляет соединение **IV**. В ходе исследования установлено, что соединение **IV** обладает собственной флуоресценцией с максимумом полосы испускания при  $\lambda = 443$  нм. В присутствии белка наблюдалось появление новой полосы флуоресценции при  $\lambda = 420$  нм, соответствующей, вероятно, связанной в комплекс с БСА молекулой **IV**. В связи с этим, константу связывания для соединения **IV** рассчитать не представляется возможным.

Соединение **III** образует с БСА достаточно прочный ассоциат ( $\lg K_{295} = 11,3$ ). Столь высокое значение логарифма константы связывания может объясняться нахождением тиамида в растворе в ионизированной форме и образованием ионной связи между катионными центрами альбумина и соединением **III**, однако соединение **I** также представляет собой соль и также может находиться в растворе в ионизированном виде. Тем не менее, значения констант связывания для **I** и **III** различаются почти в два раза. Такое различие констант ассоциации также может быть связано с наличием пиридинового заместителя в структуре оксадиазола, который может участвовать в формировании дополнительных водородных связей с альбумином.

### 3.3 Протолитические свойства тиамидов

Для всего ряда исследуемых гетероциклических тиамидов титриметрическим методом были определены константы диссоциации ( $pK_a$  и  $pK_{BH^+}$ ) в водных растворах предварительно протонированных и нейтральных форм.

Практически все исследуемые тиамиды являются амфолитами. Соединения **I** и **III** проявляют слабые основные свойства  $pK_{BH^+}$ : **I** – 2,68; **III** – 4,19, соединения **IV**, **V** и **XIV** проявляют слабые кислотные свойства  $pK_a$ : **IV** – 5,23; **V** – 4,54; **XIV** – 7,54.

В водно-этанольной среде соединения **I** и **III** находятся в анионной форме, вследствие этого данные соединения характеризуются основными свойствами.

Для производных оксадиазола  $pK_{a(IV)} > pK_{a(V)}$ , что обусловлено наличием электронодонорных заместителей: *трет*-бутильная группа в соединении **IV**, проявляющая положительный индуктивный эффект, а фенильная группа – положительный мезомерный эффект, смещают электронную плотность на гетероцикл, таким образом, делая его электроноизбыточным.

Соединения **VI** и **VII** являются амфолитами. Наличие пиридинового заместителя у соединения **VII** обуславливает более высокое значение  $pK_{BH^+}$  и  $pK_a$  по сравнению с соединением **VI**. Аналогичное правило рассмотрения применяется к группам соединений амфолитов: **VIII** – **IX** (производные роданина), **X** и **XI** (производные триазины). Соединения **XII** и **XIII** – амфолиты с близкими значениями констант.

Выявленные протолитические свойства позволяют, во-первых, ответить на вопрос о причинах формирования столь прочного ассоциата «тиоамид – белок» в случае соединения **III**. У соединения **III** в отличие от соединения **I** более выражены основные свойства, поэтому наличие пиридинного фрагмента оказывает решающее влияние на формирование более прочного комплекса тиамида с альбумином.

Протолитические свойства являются полезным источником информации для предварительной оценки антирадикальных свойств веществ и для разработки методик количественного определения тиамидов.

### 3.4 Антиоксидантная активность тиамидов

Оценку антиоксидантной активности исследуемых тиамидов проводили путем изучения скорости реакции их взаимодействия с модельным радикалом ДФПГ в этанольных и ацетонитрильных растворах. С целью нивелирования SPLET эффекта – последовательной потери протона и переноса электрона от тиамида к ДФПГ, в этанольный раствор добавляли 10 мМ  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Таким образом, взаимодействие исследуемых тиамидов с ДФПГ, вероятно, будет происходить по механизму прямого переноса атома водорода – НАТ.

Кинетика взаимодействия ДФПГ с тиамидами, взятыми в изомолярных концентрациях, описывается уравнением реакции второго порядка (1):



где  $C^0$  – исходная концентрация компонентов реакции,  $\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ;  $X$  – координата реакции,  $\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ;  $t$  – время, мин;  $k$  – константа скорости,  $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ .

Результаты определения константы скорости реакции тиамидов с ДФПГ представлены в таблице 3.

В ряду тиадиазолов  $k_{\text{II}} > k_{\text{I}}$  более высокие скорости взаимодействия с ДФПГ могут объясняться более выраженными кислотными свойствами тиамидов. Константы скорости реакции триазолов **VI** и **VII** сопоставимы ввиду близких значений их протолитических констант. В случае соединений **VIII** и **IX**, подвижность NH-протона немного ниже у производного роданина **IX**, вероятней всего, это связано с наличием триметоксибензилиденового заместителя в молекуле. Тионы **X** и **XI** характеризуются различными константами скорости переноса атома водорода, что можно связать с различной подвижностью NH-протона в структурах гетероциклов ( $\text{pK}_a = 9,98$  и  $\text{pK}_a = 5,61$ , соответственно). Соединения **XII** ( $\text{pK}_a = 9,37$ ) и **XIII** ( $\text{pK}_a = 9,42$ ) на основе гликольурилов с ДФПГ не взаимодействуют, вероятней всего, вследствие слабых кислотных свойств и, возможно, по стерическим причинам.

Для большинства исследуемых соединений характерно снижение антиоксидантной активности в апротонном растворителе.

**Таблица 3.** Константы скорости реакции ( $k$ ) тиамидов с ДФПГ в этаноле и ацетонитриле и значения констант протолитического равновесия ( $pK_a$ ).

| Соединение  | $k, M^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ |                  | $pK_a$ |
|-------------|-----------------------------------|------------------|--------|
|             | $C_2H_5OH$<br>(10 мМ $CH_3COOH$ ) | $CH_3CN$         |        |
| <b>I</b>    | $1,2 \cdot 10^3$                  | —                | >12    |
| <b>II</b>   | $1,57 \cdot 10^5$                 | $1 \cdot 10^4$   | 7,06   |
| <b>III</b>  | $3,88 \cdot 10^2$                 | —                | >12    |
| <b>IV</b>   | —                                 | $4,7 \cdot 10^3$ | 5,06   |
| <b>V</b>    | $8,72 \cdot 10^2$                 | $4,5 \cdot 10^3$ | 4,57   |
| <b>VI</b>   | $1,77 \cdot 10^2$                 | 72,6             | 8,14   |
| <b>VII</b>  | $1,09 \cdot 10^2$                 | $2,3 \cdot 10^2$ | 7,24   |
| <b>VIII</b> | $3,02 \cdot 10^2$                 | $2,9 \cdot 10^2$ | 6,19   |
| <b>IX</b>   | 0,051                             | 15               | 7,06   |
| <b>X</b>    | $5,19 \cdot 10^2$                 | 69,7             | 9,98   |
| <b>XI</b>   | $7,05 \cdot 10^2$                 | $4,1 \cdot 10^2$ | 5,61   |
| <b>XIV</b>  | $5,2 \cdot 10^3$                  | $4,1 \cdot 10^2$ | 7,52   |

«←» – При взаимодействии ДФПГ с тиамидом образуется комплекс.

### 3.5 Определение гетероциклических тиамидов кинетическим спектрофотометрическим методом

С целью практического применения результатов изучения кинетики реакции тиамидов с ДФПГ был разработан простой метод их количественного определения. Так как установлено, что при избыточной концентрации ДФПГ реакция взаимодействия сводится к псевдо-первому порядку, вычисление концентрации тиамида в растворе может быть проведено по измеренной константе скорости реакции. Характеристики методики кинетического спектрофотометрического определения соединений и параметры градуировочных графиков приведены в табл. 4.

Установлено, что для реакции псевдопервого порядка взаимодействия тиамидов с хромоген-радикалом скорость реакции находится в линейной корреляции с их концентрациями, что позволяет использовать данный метод анализа по измеренным константам для определения концентраций тиамидов в аналитических целях. Разработанная кинетическая спектрофотометрическая методика характеризуется высокой чувствительностью и точностью результатов. Полученные значения констант скорости реакции взаимодействия тиамидов с ДФПГ позволяют провести первичный отбор наиболее эффективных антиоксидантов из представленных групп, а именно, соединений **I**, **II** и **XIV**, для дальнейшего исследования их реакционной способности с биорадикалами.

**Таблица 4.** Параметры градуировочных графиков ( $k = m \cdot C^0 + a$ ), относительное стандартное отклонение ( $S_r$ ,  $n=5$ ), коэффициент корреляции ( $\rho$ ), предел обнаружения (ПО) методики кинетического спектрофотометрического определения тиамидов.

| Соединение  | $m \cdot 10^2$ | $a \cdot 10^{-3}$ | $\rho$ | $S_r$ | ПО $\cdot 10^{-6}$ , М |
|-------------|----------------|-------------------|--------|-------|------------------------|
| <b>I</b>    | 5,48           | 40                | 0,998  | 1,11  | 8,0                    |
| <b>II</b>   | 1,01           | 9,8               | 0,998  | 0,04  | 3,1                    |
| <b>III</b>  | 4,95           | 3                 | 0,999  | 0,09  | 6,9                    |
| <b>V</b>    | 4,23           | 15                | 0,999  | 0,09  | 4,2                    |
| <b>VI</b>   | 1,51           | 2                 | 0,998  | 0,06  | 3                      |
| <b>VII</b>  | 1,26           | 0,3               | 0,998  | 0,03  | 1,4                    |
| <b>VIII</b> | 1,85           | 0,6               | 0,997  | 0,02  | 1,1                    |
| <b>X</b>    | 5,62           | 1,5               | 0,996  | 0,07  | 3,1                    |
| <b>XI</b>   | 3,38           | 0,2               | 0,997  | 0,03  | 1,3                    |

### 3.6 Определение гетероциклических тиамидов методом КЗЭ

Методом КЗЭ было изучено электрофоретическое поведение исследуемых соединений и подобраны оптимальные условия их идентификации, установления подлинности и чистоты. Поскольку тиамиды: **I**, **VI** и **IX** образуют с молекулярным иодом достаточно стабильные комплексы в хлороформном растворе и продукты их взаимодействия с иодом удалось выделить и исследовать, данные соединения рассматриваются здесь более детально.

Значения протолитических констант рассматриваемых соединений  $pK_{BH^+} = 2,72$  – **I**,  $pK_a = 8,14$ ,  $pK_{BH^+} = 2,25$  – **VI**,  $pK_a = 7,06$ ,  $pK_{BH^+} = 2,51$  – **IX** указывают на то, что тиамиды обладают различными протолитическими свойствами. Оптимальные условия для электрофоретического определения соединений **VI** и **IX** были выбраны переводом их в анионную форму. Соединение **I** изначально присутствует в анионной форме в растворе. В качестве ведущего электролита использован боратный буферный раствор с  $pH = 9,18$ . Определение проводилось методом внешнего стандарта с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель-103Р». Рабочее напряжение составляло 20 кВ и было постоянным во всех экспериментах.

Метрологические характеристики, времена удерживания и параметры градуировочных графиков соединений **I**, **VI**, **IX** представлены в таблице 5.

**Таблица 5.** Характеристики методики определения соединений **I, VI, IX** методом КЗЭ: предел обнаружения (ПО), относительное стандартное отклонение ( $S_r$ ), времена удерживания ( $t_R$ , мин), параметры градуировочного графика ( $S = a \cdot C + b$ ).

| Соединение | $(\mu_e \cdot 10^4, \text{см}^2/\text{кВ} \cdot \text{с})$ | ПО<br>(мкг/мл) | $S_r$<br>(%) | $t_R$ (мин) | Параметры градуировочной зависимости<br>$S = a \cdot C + b$ |      |       |
|------------|------------------------------------------------------------|----------------|--------------|-------------|-------------------------------------------------------------|------|-------|
| <b>I</b>   | 2,5                                                        | 1,10           | 3,66         | 9,90        | 2,38                                                        | 11,5 | 0,998 |
| <b>VI</b>  | 2,7                                                        | 1,18           | 2,88         | 9,10        | 1,78                                                        | 4,08 | 0,996 |
| <b>IX</b>  | 2,9                                                        | 1,49           | 3,95         | 8,45        | 1,54                                                        | 5,49 | 0,990 |

В аналогичных электрофоретических условиях для остальных тиамидов получены наиболее узкие, хорошо сформированные пики. Метрологические характеристики, диапазон определяемых концентраций, времена удерживания, параметры градуировочных графиков ( $S = a \cdot C + b$ ), а также значения электрофоретических подвижностей ( $\mu_e$ ) представлены в таблице 6.

Исследуемые тиамины обладают достаточно высокими электрофоретическими подвижностями, что связано с их способностью к ионизации в боратном буферном растворе.

Производные оксадиазола **III–V** и триазина **X, XI** имеют различающиеся в достаточной степени времена удерживания и могут быть разделены в предлагаемых условиях. Совместное определение производных тиадиазола **I** и **II**, роданина **VIII** и его производного **IX**, производных триазола **VI** и **VII**, тиааналогов гликольурилы **XII, XIII** невозможно из-за наложения их индивидуальных пиков вследствие близких времен удерживания компонентов.

**Таблица 6.** Метрологические характеристики значения электрофоретических подвижностей ( $\mu_e$ ), предел обнаружения (ПО), относительное стандартное отклонение ( $S_r$ ), времена удерживания ( $t_R$ , мин), диапазон определяемых концентраций, параметры градуировочных графиков ( $S = a \cdot C + b$ ) тиамидов **II-V, VII, VIII, X-IX**.

| Соединение | $\mu_e \cdot 10^4, \text{см}^2/\text{кВ} \cdot \text{с}$ | Диапазон определяемых концентраций, мкг/мл | ПО, мкг/мл | $S_r, \%$ | $t_R, \text{мин}$ | $a$  | $b$   | $\rho$ |
|------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|-----------|-------------------|------|-------|--------|
| <b>II</b>  | 7,2                                                      | 1,30–26,6                                  | 0,70       | 3,3       | 11,89             | 2,46 | -2,75 | 0,999  |
| <b>III</b> | 2,3                                                      | 10,75–107,5                                | 2,76       | 4,6       | 8,13              | 0,68 | 1,98  | 0,999  |
| <b>IV</b>  | 4,4                                                      | 2,34–16,4                                  | 1,76       | 6,7       | 11,35             | 1,19 | -2,03 | 0,997  |
| <b>V</b>   | 6,5                                                      | 8,41–33,6                                  | 1,01       | 2,4       | 14,03             | 1,00 | 1,83  | 0,996  |

| Соединение  | $\mu\epsilon \cdot 10^4$ ,<br>см <sup>2</sup> /кВ·с | Диапазон<br>определяемых<br>концентраций,<br>мкг/мл | ПО,<br>мкг/<br>мл | S <sub>r</sub> ,<br>% | t <sub>R</sub> , мин | <i>a</i> | <i>b</i> | $\rho$ |
|-------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|----------|----------|--------|
| <b>VII</b>  | 4,2                                                 | 2,15–16,1                                           | 1,13              | 4,3                   | 11,08                | 1,60     | 0,66     | 0,998  |
| <b>VIII</b> | 2,9                                                 | 5,33–106                                            | 4,12              | 5,4                   | 8,46                 | 0,39     | -0,24    | 0,994  |
| <b>X</b>    | 0,2                                                 | 0,43–6,52                                           | 0,22              | 4,2                   | 6,34                 | 3,20     | 0,43     | 0,999  |
| <b>XI</b>   | 4,4                                                 | 0,18–1,77                                           | 0,15              | 5,8                   | 11,15                | 3,04     | 0,96     | 0,997  |
| <b>XII</b>  | 1,3                                                 | 2,33–17,5                                           | 0,43              | 1,6                   | 7,78                 | 1,74     | 0,68     | 0,995  |
| <b>XIII</b> | 1,3                                                 | 2,56–19,2                                           | 1,34              | 4,6                   | 7,21                 | 1,47     | -0,97    | 0,996  |
| <b>XIV</b>  | 6,0                                                 | 1,44–10,1                                           | 0,36              | 2,1                   | 10,1                 | 3,57     | 16,45    | 0,998  |

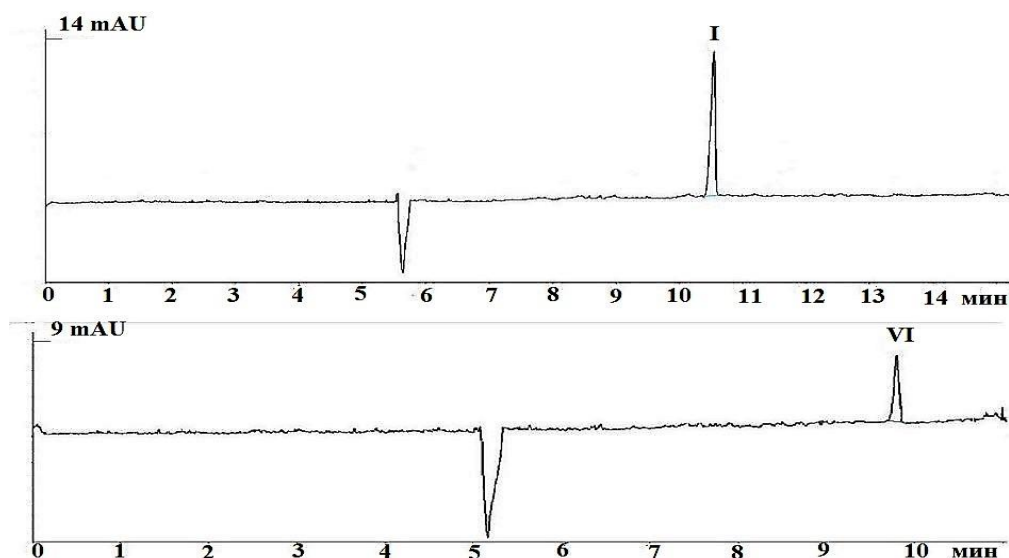
Таким образом, метод капиллярного зонного электрофореза может быть использован для быстрого разделения тиамидов в растворе, что возможно при условии достаточной разницы во временах удерживания компонентов разделяемой смеси.

На основе полученных протолитических констант и электрофоретических подвижностей соединений **I** и **VI** разработанная методика определения тиамидов была апробирована при анализе мочи. Определение тиамидов в биологической жидкости было проведено *in vitro*, модификацией мочи здорового человека водными растворами исследуемых соединений.

Соединение **IX** не может быть определено в моче по причине нерастворимости в водной среде. Экстракцию тиамидов **I** и **VI** проводили тремя порциями этилацетата (5 мл) из 5 мл мочи. Экстракты испаряли при комнатной температуре, растворяли в 5 мл этанола и анализировали методом КЗЭ (рис. 8). Аналитические параметры количественного определения соединений **I** и **VI** в моче представлены в табл. 7.

**Таблица 7.** Рассчитанные значения степени экстракции (D) из мочи этилацетатом соединений **I** и **VI** методом «введено-найдено».

| №         | Введено<br>(мкг/мл) | Найдено (мкг/мл) | D (%), n=3 |
|-----------|---------------------|------------------|------------|
| <b>I</b>  | 2,64                | 1,99             | 75,4±0,3   |
|           | 13,2                | 11,4             | 86,1±0,4   |
|           | 132                 | 122              | 92,6±1,4   |
| <b>VI</b> | 3,62                | 2,68             | 74,0±1,2   |
|           | 7,24                | 7,04             | 97,2±0,6   |
|           | 14,5                | 12,5             | 86,3 ±1,6  |



**Рисунок 8.** Электрофореграммы экстрактов образцов мочи с введенными концентрациями тиамидов: 13,2 мкг/мл – I и 7,24 мкг/мл – VI.

Предлагаемый метод отличается простотой, точностью и воспроизводимостью результатов измерений.

### Основные результаты и выводы

1. Взаимодействие гетероциклических тиамидов с иодом зависит от полярности растворителя. В полярной (водно-этанольной) среде тиамиды не образуют комплексы с молекулярным иодом, наблюдается одно- (с образованием дисульфидов) или многоелектронное окисление. В слабополярной (хлороформной) среде образуются КПЗ с иодом, причем устойчивость комплексов зависит от  $\sigma$ -донорной активности заместителя, входящего в состав гетероцикла.
2. Иодсодержащие аддукты на основе 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиона (1:1) и 2-тиоксо-5-(3,4,5-триметоксибензилиден)тиазолидин-4-она (1:1 и 2:1) по структурным и спектральным характеристикам отнесены к внешнесферным комплексам иода. Найден новый тип координации молекулы иода в иодсодержащих аддуктах 2-тиоксо-5-(3,4,5-триметоксибензилиден)тиазолидин-4-она: между молекулой иода и эндоциклическим атомом серы. Термическая устойчивость аддуктов вследствие дополнительных межмолекулярных взаимодействий более высокая.
3. Гетероциклические тиамиды образуют прочные комплексы с бычьим сывороточным альбумином, комплексообразование реализуется через триптофановый фрагмент альбумина, аналогично производным тиаурацила, используемым в клинической практике.
4. Установлено, что более выраженные кислотные свойства тиамидов способствуют более высокой антирадикальной активности соединений. Найденные величины констант скорости реакции взаимодействия тиамидов с ДФПГ позволяют отнести исследуемые соединения к антиоксидантам средней активности. Для дальнейшего исследования с биорадикалами могут быть предложены соединения I, II и XIV.

5. Разработаны количественная кинетическая спектрофотометрическая методика определения тиаамидов с ДФПГ, отличающаяся низкими пределами обнаружения соединений, в диапазоне концентраций  $(1,1 \div 8,0) \cdot 10^{-6}$  моль/л и количественная методика идентификации различных классов тиаамидов методом КЗЭ в боратном буферном растворе (pH = 9,18). Методики могут быть использованы при мониторинге соединений на основе: тиазолидина, тиадиазола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольурилы и пиримидина.

## **СПИСОК НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в научных изданиях, входящих в Scopus, Web of Science, RSCI**

1. Ivolgina, V. A. Spectroscopic and structural investigation of interaction of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione potassium salt with molecular iodine / V. A. Ivolgina, M. S. Chernovyants // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2018. – Vol. 199. – P. 315-321. – DOI 10.1016/j.saa.2018.03.069. – EDN XPHLSH; K1.
2. Perspective anti-thyroid drug 2-thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene) thiazolidin-4-one: X-ray and thermogravimetric characterization of two novel molecular adducts, obtained by interaction with I<sub>2</sub> / V. A. Ivolgina, M. S. Chernov'yants, L. D. Popov [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2019. – Vol. 1180. – P. 629-635. – DOI 10.1016/j.molstruc.2019.02.083. – EDN WUVRMK. K1
3. Protolytic and potential antithyroid properties of thioglycolurils and fused azolo-1,2,4-triazines / V. A. Ivolgina, L. D. Popov, G. A. Gazieva, A. N. Kravchenko // *Russian Chemical Bulletin*. – 2020. – Vol. 69, No. 11. – P. 2215-2221. – DOI 10.1007/s11172-020-3024-z. – EDN ICCYZT. [*Русскоязычная версия*: Протолитические и потенциальные тиреостатические свойства тиогликольурилов и конденсированных азоло-1,2,4-триазинов / В. А. Иволгина, Л. Д. Попов, Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2020. – № 11. – С. 2215-2221. – EDN SEGNLO] K1.

### **Публикации в сборниках трудов конференций**

4. Иволгина, В. А. Исследование антиоксидантной активности и комплексообразующей способности S,N-содержащих гетероциклических тиаамидов / В. А. Иволгина, М. С. Черновьянц, Т. С. Колесникова // *Химия: достижения и перспективы : сборник научных статей по материалам I региональной студенческой научно-практической конференции Южного федерального округа, [Ростов-на-Дону, 15-16 апреля 2016 г.] / ГБОУ ВПО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России [и др.] ; [под редакцией к. х. н. Горбуновой М. О., к. т. н. Баян Е. М.]*. – Ростов-на-Дону: ЮФУ, 2016. – С. 52-55. – EDN WZAZRP.
5. Черновьянц, М. С. Исследование антиоксидантной активности и комплексообразующей способности S,N-содержащих гетероциклических тиаамидов / М. С. Черновьянц, Т. С. Колесникова, В. А. Иволгина // *Химические проблемы современности : вторая международная научная конференция студентов, аспирантов и*

молодых ученых, г. Донецк, 16-18 мая 2016 г. : сборник докладов. Т. 7 / Донецкий национальный университет, Донецкий национальный технический университет ; [ответственный редактор А. В. Белый]. – Ростов-на-Дону: Издательство Южного федерального университета, 2016. – С. 28-30. – EDN AQYWUR.

6. Ivolgina, V. A. Perspective anti-thyroid drug 2-thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene) thiazolidin-4-one: X-ray and thermogravimetric characterization of two novel molecular adducts, obtained by interaction with I<sub>2</sub> / Ivolgina V. A. // Материалы XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2019", Москва, 8-12 апреля 2019 : Секция "Химия". Подсекция "Аналитическая химия" : электронное издание / отв. ред. Н. А. Коваленко. – Москва: Перо, 2019. – С. 35. – Режим доступа: [https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov\\_2019/data/lomonosov\\_2019\\_chemistry.pdf](https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2019/data/lomonosov_2019_chemistry.pdf) (дата обращения 28.05.2026)

7. Ivolgina, V. A. Liquid-phase extraction and electrophoretic determination of thioamides in human body fluid / Ivolgina V. A. // Материалы XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2020", 10-27 ноября 2020 : Секция "Химия". Подсекция "Аналитическая химия" / отв. ред.: Н. А. Коваленко, А. В. Дзубан. – Москва: Перо, 2020. – С. 55. – Режим доступа: [https://lomonosov2020.chem.msu.ru/files/lomonosov2020-chemistry\\_BoA.pdf](https://lomonosov2020.chem.msu.ru/files/lomonosov2020-chemistry_BoA.pdf) (дата обращения 28.05.2026)

#### Иные публикации

8. Structural study and thermal behavior of novel interaction product of 4-amino-5-(furan-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thione with molecular iodine / V. A. Ivolgina, M. S. Chernov'yants, L. D. Popov [et al.] // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. – 2020. – Vol. 195, No. 5. – P. 421-428. – DOI 10.1080/10426507.2019.1700414. – EDN DOLBIT. K1.

9. Ivolgina, V. A. Liquid-phase extraction and electrophoretic determination of heterocyclic thioamides in human body fluid / V. A. Ivolgina, M. S. Chernov'yants, L. D. Popov // Analytical and Bioanalytical Electrochemistry. – 2021. – Vol. 13, No. 1. – P. 1-11. – EDN YLPQTI. K3.