

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
д.х.н., доцент  
Щербаков Игорь Николаевич

Ростов-на-Дону – 2026

## Оглавление

ГЛОССАРИЙ .....	4
Введение .....	5
1 Обзор литературы .....	13
1.1 Гормоны щитовидной железы и биологическая активность антитиреоидных препаратов .....	13
1.2 Структурное многообразие продуктов взаимодействия гетероароматических тиамидов с молекулярным иодом .....	18
1.3 Связывающая способность антитиреоидных препаратов по отношению к сывороточному альбумину .....	28
1.4 Исследование антиоксидантной активности тиреостатиков .....	32
1.5 Фармакологические свойства гетероциклических тиамидов .....	38
1.6 Мониторинг тиреостатиков в рамках взаимосвязи «структура – свойство – функция».....	40
1.7 Термическое поведение молекулярных комплексов иода .....	43
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЛИТЕРАТУРНОМУ ОБЗОРУ .....	48
2 Экспериментальная часть .....	49
2.1 Реактивы и аппаратура .....	49
2.2 Объекты исследования.....	50
2.3 Синтез соединений.....	55
2.4 Методика потенциометрического титрования гетероциклических тиамидов с молекулярным иодом в водно-этанольной среде .....	58
2.5 Методика спектроскопического определения устойчивости молекулярных аддуктов тиамидов с молекулярным иодом в хлороформе .....	59
2.6 Рентгеноструктурное исследование монокристаллических образцов соединений .....	61

2.6 Масс-спектрометрия высокого разрешения .....	64
2.7 Определение констант связывания гетероциклических тиоамидов с альбумином методом флуоресцентной спектроскопии .....	64
2.8 Определение констант диссоциации соединений методом потенциометрического титрования.....	65
2.9 Определение антиоксидантной активности.....	68
2.10 Исследование электрофоретического поведения гетероциклических тиоамидов .....	71
3 Результаты и обсуждение .....	72
3.1 Взаимодействие гетероциклических соединений с молекулярным иодом.....	72
3.1.1 Взаимодействие в водно-этанольной среде .....	72
3.1.2 Взаимодействие в хлороформе, устойчивость молекулярных аддуктов .....	74
3.1.3 Строение и физико-химические характеристики соединения XV .....	77
3.1.4 Строение и физико-химические характеристики соединения XVI.....	80
3.1.5 Строение и физико-химические характеристики соединений XVII и XVIII.	83
3.2 Связывание гетероциклических тиоамидов с альбумином .....	90
3.3 Протолитические свойства тиоамидов.....	92
3.4 Антиоксидантная активность тиоамидов .....	94
3.5 Определение гетероциклических тиоамидов кинетическим спектрофотометрическим методом.....	97
3.6 Определение гетероциклических тиоамидов методом капиллярного электрофореза.....	100
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ .....	107
Список литературы .....	109

## ГЛОССАРИЙ

- АФК – активные формы кислорода
- БСА – бычий сывороточный альбумин
- Вз. МНК – взвешенный метод наименьших квадратов
- ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия
- ДФПГ – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил
- ИК спектроскопия – инфракрасная спектроскопия
- ИНС – идентификационный номер соединения
- КЗЭ – капиллярный зонный электрофорез
- КПЗ – комплекс переноса заряда
- КР спектроскопия – спектроскопия комбинационного рассеивания
- МНК – метод наименьших квадратов
- ОВА – овальбумин
- ПО – предел обнаружения
- Рамановская спектроскопия – см. КР спектроскопия
- РСА – рентгеноструктурный анализ
- ТА – тиамид
- ТГА – термогравиметрический анализ
- ТПО – тиреоидная пероксидаза
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ЧСА – человеческий сывороточный альбумин
- ЭСП – электронные спектры поглощения
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс
- НАТ (hydrogen atom transfer) – прямой перенос атома водорода
- SET-PT (single electron transfer - proton transfer) – последовательный перенос электрона с переносом протона
- SPLET (sequential proton loss electron transfer) – последовательный перенос электрона с потерей протона

## ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения, содержащие в составе базового ядра азот и серу, являются перспективными в области медицинской химии и используются для создания библиотек потенциальных физиологически активных соединений. Один из широко используемых подходов при разработке биологически активных соединений заключается в объединении фармакофорных групп в одной и той же молекуле с различным или дополнительным механизмом действия, что часто приводит к синергетическому эффекту.

Производные тиомочевины – гетероароматические тионы/тиолы, широко известны как лекарственные препараты с различной фармакологической активностью: противовирусной, антибактериальной, противогрибковой, противотуберкулезной [1]. В основе интереса исследователей к структуре и свойствам данных соединений лежит наличие фармакофорного тиамидного фрагмента. Считается, что наличие данного фрагмента в молекуле определяет ее антитиреоидные свойства по отношению к избыточному продуцированию тиреоидных гормонов щитовидной железы  $T_3$  и  $T_4$ , в состав которых входят атомы иода [2]. Благодаря наличию экзоциклического атома серы тиамиды способны улавливать активные формы иода, выполняя своеобразную антиоксидантную функцию, а также участвовать в биохимических редокс-процессах, выполняя тиреостатическую функцию. Весьма актуальной задачей является выявление корреляционной зависимости между структурой гетероароматических тиамидов (тип гетероатомов, наличие заместителей, одной или нескольких тиольных/тионных групп) и их реакционной способностью по отношению к молекулярному иоду в полярных и неполярных средах.

Специфические особенности антитиреоидной активности тиамидов 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.

Оценить устойчивость комплексов иода и антиоксидантные свойства тиаамидов позволяет использование спектрофотометрических и термических методов исследования [3]. Как показывает анализ литературных данных, применение термических методов анализа дает возможность получить температурные диапазоны разложения иодсодержащих соединений в зависимости от состава комплекса и оценить прочность удерживания молекулярного иода, входящего в его состав [4].

Хорошо известно, что процессы фармакокинетики биологически активных соединений напрямую зависят от протолитических свойств и способности ассоциироваться с транспортными белками плазмы крови [5]. В связи с этим важной задачей является изучение данных свойств в ряду различных групп гетероароматических тиаамидов.

Кроме того, знание протолитических свойств также является 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, гликольурила и пиримидина) – с молекулярным иодом, оценке их антиоксидантных, протолитических свойств, электрофоретической подвижности и способности связываться с белком-переносчиком.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- изучить взаимодействие исследуемых тиаамидов с молекулярным иодом в растворах различной полярности;

- идентифицировать и установить структуру продуктов взаимодействия тиаамидов 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 тиаамидов и рассмотреть их взаимосвязь с антиоксидантными свойствами – посредством изучения кинетики взаимодействия тиаамидов с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ) спектрофотометрическим методом;

- изучить взаимодействие тиаамидов с белком-переносчиком – бычьим сывороточным альбумином (БСА) в модельных условиях и рассчитать параметры связывания (константы устойчивости);

- исследовать электрофоретическую подвижность тиаамидов методом капиллярного зонного электрофореза (КЗЭ).

#### **Научная новизна работы.**

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

Выделены продукты взаимодействия тиаамидов 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 тиаамидов с молекулой транспортного белка – бычьего сывороточного альбумина.

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

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

## **Теоретическая и практическая значимость работы.**

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 тиаамидов с ДФПГ и физико-химических характеристик была разработана и апробирована методика количественного определения тиаамидов с ДФПГ, отличающаяся низкими пределами обнаружения, в диапазоне концентраций  $(1,1 \div 8,0) \cdot 10^{-6}$  М. Предложены условия идентификации и количественного определения ряда тиаамидов 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 тиаамидов, производных тиазолидина, тиadiaзола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольурила и пиримидина, с молекулярным иодом в полярных и неполярных средах.
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 тиоамидов с иодом.

3. Результаты исследования равновесия и оценка констант связывания комплексов тиоамид – БСА, установление связывающих центров в молекуле транспортного белка альбумина методом гашения флуоресценции.

4. Оценка влияния протолитических свойств тиоамидов на их антиоксидантную активность.

5. Результаты исследования кинетики реакции тиоамидов с модельным радикаломДФПГ 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 некоторых тиаамидов.

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

**Публикации.** Основные результаты диссертации опубликованы в 10 публикациях, в том числе 5 статьях и в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных 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.

4. 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.
5. 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.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Апробация результатов диссертационной работы была проведена на 5 конференциях: Химия достижения и перспективы (Ростов-на-Дону, 2016 г.), II Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Химические проблемы современности” (Донецк, 2016 г.), III Международной научной конференции Вопросы науки и практики – 2018: 3 сессия (Москва, 2018 г.), XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных, Ломоносов-2019 (Москва, 2019 г.), XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных, Ломоносов-2020 (Москва, 2020 г.).

**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).

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации включает 131 страницу: введение, 3 главы, заключение. Диссертация содержит 37 рисунков, 13 таблиц и 188 цитируемых литературных источников.

# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Гормоны щитовидной железы и биологическая активность анти tireоидных препаратов

Щитовидная железа является органом-мишенью при многих аутоиммунных заболеваниях, таких как болезнь Грейвса [6], токсический многоузловой зоб [7], которые протекают с тиреотоксикозом. Характерной особенностью данных заболеваний является потеря иммунологической толерантности к тиреоидной пероксидазе (ТПО), которая является ключевым ферментом биосинтеза  $T_4$  и  $T_3$ . Гормоны трийодтиронин 3,5,3'-трийодтиронин ( $T_3$ ) и тироксин 3,5,3',5'-тетрайодтиронин ( $T_4$ ) играют важную роль в организме, участвуя в различных процессах регуляции метаболизма. Они усиливают окислительные процессы, регулируют обмен веществ, увеличивают теплообмен, усиливают расход белков, жиров и углеводов, способствуют выделению воды и калия из организма, оказывают стимулирующее влияние на деятельность надпочечников, а также центральной нервной системы.

ТПО является гликозилированным трансмембранным белком, который локализуется в фолликулярных клетках щитовидной железы и катализирует две энзиматические реакции: иодирование остатков тирозина и окислительное связывание моно- и дииодтирозинов с образованием  $T_4$  и  $T_3$  [8, 9]. Структурами, которые контролируют деятельность эндокринных органов, являются гипоталамус и гипофиз. Работа щитовидной железы находится под контролем гипоталамуса, который вырабатывает гормон тиреорелин, чтобы стимулировать гипофиз к синтезу тиреотропного гормона (ТТГ). Тиреотропин связывается с рецепторами, которые располагаются на клетках щитовидной железы, что, в свою очередь, позволяет щитовидной железе вырабатывать больше тиреоглобулина, который поглощает иод из крови [10]. Далее щитовидная железа использует этот иод для производства гормонов  $T_3$  и  $T_4$ .

Выработка гормонов происходит в несколько стадий (рисунок 1).  
 Посредством  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ -симпортера иодид переносится в клетки щитовидной железы.  
 Здесь иодид-анион окисляется до иода, который встраивается в тирозиновый остаток белка тиреоглобулина, а после присоединения второго остатка иодированного тирозина происходит образование  $\text{T}_4$ -остатка.

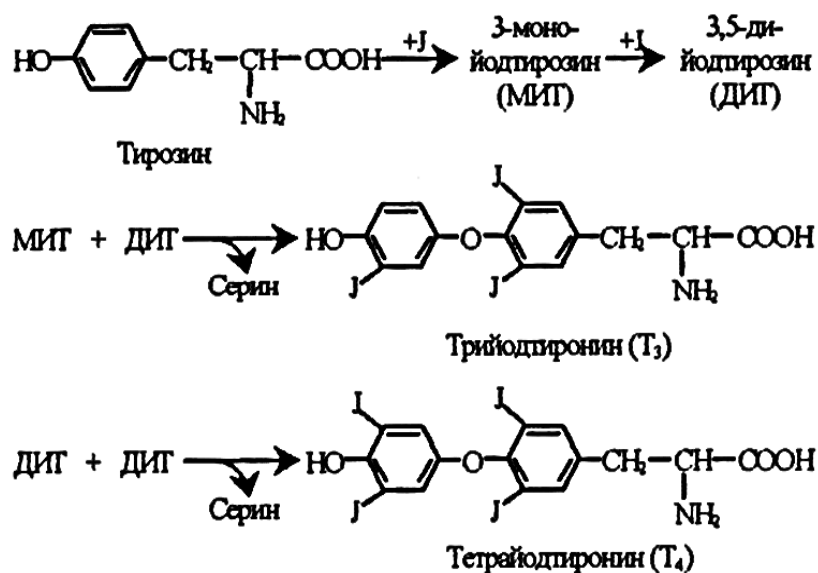
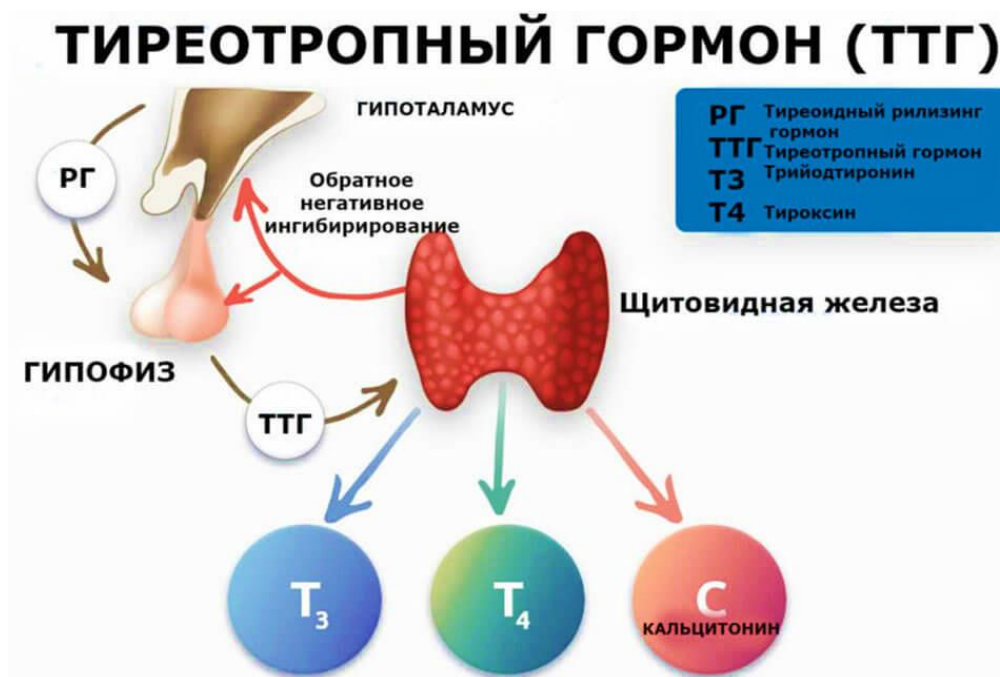


Рисунок 1 – Биосинтез тиреоидных гормонов

Эти реакции катализирует фермент ТПО. Первым шагом в биосинтезе гормонов щитовидной железы является окисление центрального атома железа(II)

в нативной структуре энзима под влиянием  $H_2O_2$  с формированием соединения I (рисунок 2), которое существует в двух изомерных формах: оксоферрил порфирин радикала и оксоферрил порфирин  $\pi$ -катион-радикала. Иодид быстро окисляется  $\pi$ -катион-радикалом с образованием иодирующих агентов, которые иодируют тирозильные остатки тиреоглобулина. Реакция фенольного спаривания происходит одновременно с иодированием посредством  $\pi$ -катион-радикала [11].

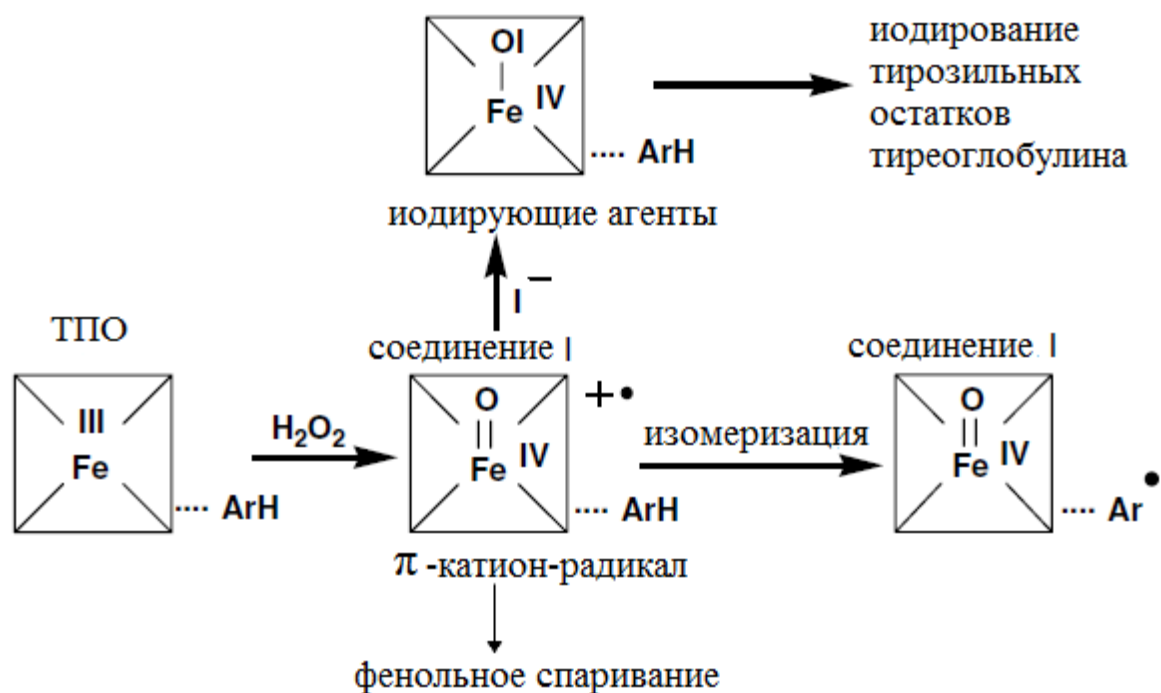


Рисунок 2 – Синтез тиреоидных гормонов под действием гем-содержащей тиреоидной пероксидазы

$T_4$  превращается в  $T_3$  под действием энзима селен-содержащей иодотиронин деиодиназы (ID-I), который присутствует в больших количествах в печени, почках, щитовидной железе и гипофизе. 5'-Деиодирование – это пинг-понг процесс, бисубстратная реакция, в которой селенольная (или селенатная) группа энзима ( $E-SeH$  или  $E-Se^-$ ) сначала реагирует с тироксином ( $T_4$ ), формируя интермедиат селененилиодид ( $E-SeI$ ). Последующая реакция селененилиодида с еще не идентифицированным кофактором (1,4-дителиотреитол, DTT) завершает каталитический цикл и регенерирует селенол (рисунок 3).

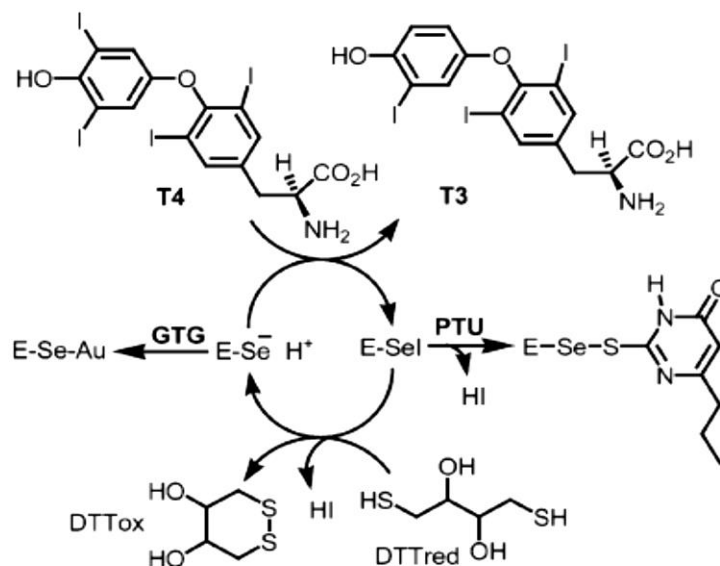


Рисунок 3 – Предполагаемый механизм деиодирования тироксина под действием ID-I и ингибирования ID-I n-пропил-2-тиоурацилом (PTU) и тиоглюкозным золотом (GTG)

Гормон T<sub>3</sub> может высвобождаться по мере необходимости, расщепляясь под действием лизосомальных ферментов. Субклинический гипертиреоз определяется концентрацией ТТГ: низкие уровни ТТГ демонстрируют гиперактивность щитовидной железы [12]. Поскольку субклинический гипертиреоз может протекать бессимптомно, предметом исследования становится целесообразность его лечения, учитывая не только концентрацию ТТГ, но и наличие факторов риска (возраст > 65 лет или постменопауза, остеопороз и сердечные заболевания) [13]. Болезнь Грейвса является наиболее частой причиной гипертиреоза у детей. Фетальные и неонатальные формы гипертиреоза являются редкими, но тем не менее серьезными. Ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение не только у беременных с активным заболеванием, но также у матерей с историей болезни Грейвса. В обзоре [14] авторы рассматривают возникновение неонатального гипертиреоза посредством трансплацентарного прохождения материнских антител к эмбриону. Антитела стимулируют выработку аденилатциклазы в эмбриональных тироцитах, приводя к повышенной секреции тиреоидных гормонов.

Для лечения тиреотоксикоза давно и успешно применяют препараты, способные контролировать уровень  $T_4$  и  $T_3$  в крови. Целевыми компонентами таких препаратов являются гетероциклические структуры, имеющие тиамидный фрагмент. Например, препарат метимазол, на основе имидазола и 6-пропил-2-тиоурацила, содержащий тиаурацильный фрагмент. Активация гемового железа в ТПО должна проходить через взаимодействие  $Fe(III)$  с  $H_2O_2$ . Механизм действия тиреостатических препаратов заключается в блокировании окисления  $Fe(III)$  перекисью водорода. Наряду с подавлением продукции гормонов в щитовидной железе, данные препараты также блокируют конверсию  $T_4$  в  $T_3$ . Лечение тиреостатическими препаратами в 5 % случаев сопровождается побочными явлениями в виде аллергических реакций. При появлении аллергических реакций проводят замену тиреостатического препарата. Однако в 50 % случаев может наблюдаться перекрестная чувствительность к пропилиптоурацилу и метимазолу в отношении развития побочных эффектов. Тем не менее, альтернативные замены метимазолу и производным тиаурацила по-прежнему не найдены.

Специфические особенности антитиреоидной активности тиамидов зависят от структуры и устойчивости их молекулярных комплексов с иодом. Гистологический анализ щитовидной железы и уровня гормонов  $T_3$  и  $T_4$  показывает наличие корреляции между антитиреоидной активностью тиамидов и устойчивостью их комплексов с иодом в хлороформе. Установление кристаллической структуры комплексов тиамидов с иодом позволяет ранжировать соединения, как по чувствительности структурных параметров (длин связи I-I, S-I, ориентации молекулы иода относительно тиамида) к изменению заместителей, типа гетероатома в тиамиде, так и по механизму антитиреоидного действия. Таким образом, сформированная целостная картина структурных характеристик комплексов тиамидов с иодом, а также знание физико-химических свойств тиамидов позволит найти препараты нового поколения, которые будут отличаться большей биодоступностью, эффективностью действия, меньшей гепатотоксичностью и склонностью вызывать лекарственную аллергию.

## 1.2 Структурное многообразие продуктов взаимодействия гетероароматических тиоамидов с молекулярным иодом

Молекула иода способна формировать комплексы переноса заряда (КПЗ) с различными молекулами, содержащими в качестве гетероатома азот, кислород, серу или селен. Первая попытка классифицировать многообразие аддуктов органических соединений с иодом была сделана Хербштейном в 1984 году. В его работе [15] рассмотрены незаряженные комплексы дитизона и этилентиомочевины с молекулярным иодом. Отмечено, что на стехиометрический состав комплекса этилентиомочевины (В) с иодом оказывает влияние выбранный растворитель. Соединение состава  $V \cdot (I_2)_2$  получено в дихлорметане, а аддукт  $V_2 \cdot (I_2)_3$  – в водно-этанольном растворе. Для дитизона состав комплексов с иодом аналогично зависел от изменения условий реакции.

По мере накопления данных о иодсодержащих комплексах авторы [16, 17] предложили их классифицировать на «внутрисферные» и «внешнесферные». В основу классификации легли такие характеристики, как длина и порядок связи молекулы иода в комплексах, а также спектральные характеристики, а именно, положение полос в спектре КР. Во «внешнесферных» комплексах молекула иода остается дискретной единицей, а во «внутрисферных» иод подвергается гетеролизу, например, под действием растворителя.

Во внешнесферном типе комплексов можно выделить два вида КПЗ. К первому виду относят структуры, в которых молекула иода слабо связана с донором  $D \dots I-I$ . При этом связь  $I-I$  в составе КПЗ незначительно удлиняется ( $l = 2,72-2,85 \text{ \AA}$ ), а порядок связи  $n(I-I) > 0,6$  [18, 19]. В спектре КР наблюдается один пик в диапазоне частот  $140-180 \text{ см}^{-1}$  [20]. Для второго вида КПЗ характерно удлинение связи  $I-I$  до значений  $2,9 \text{ \AA}$  и уменьшение порядка связи:  $0,4 \leq n(I-I) \leq 0,6$  [21]. В рамановском спектре наблюдаются два пика, характерные для симметричного колебания  $\nu(S-I-I) = 120 \text{ см}^{-1}$  и антисимметричного колебания

$\nu(\text{S-I-I}) = 150\text{--}200 \text{ см}^{-1}$  [21].

Для внутрисферных комплексов характерно еще большее удлинение связи  $l(\text{I-I}) > 3,01 \text{ \AA}$  и уменьшение значения порядка связи  $n(\text{I-I}) < 0,4$  [22], усиливается связь  $\text{D...I}_2$ , что приводит к ионной структуре  $(\text{D-I})^+ \dots \text{I}$ .

Было показано, что устойчивой конфигурацией аддукта для внешнесферного типа комплекса является расположение молекулы иода в плоскости относительно  $\text{C=S}$  группы (в УФ-спектре  $\lambda \approx 300 \text{ нм}$ ), а внутрисферного типа комплекса – перпендикулярно этой плоскости (в УФ-спектре  $\lambda \approx 350 \text{ нм}$ ) [23].

Полученные в дальнейшем иодсодержащие комплексы имеют уже собственную классификацию внутри одной из групп, упомянутых выше. Так, в обзоре [24] уже представлено разделение полииодидов в ряду общих формул как с анионной составляющей  $\text{I}_{2n+1}^-$ ,  $\text{I}_{2n+2}^{2-}$ ,  $\text{I}_{2n+3}^{3-}$ ,  $\text{I}_{2n+4}^{4-}$ , так и катионной составляющей  $\text{I}_2^+$ ,  $\text{I}_3^+$ ,  $\text{I}_4^{2+}$ ,  $\text{I}_5^+$  и  $\text{I}_{15}^{3+}$ . Наличие полииодидных цепочек в структуре КПЗ свидетельствует о донировании электронов в системе  $\text{I}^- \text{--} \text{I}_2$ .

Иодсодержащие комплексы представляют как фундаментальный, так и практический интерес для исследователей, поскольку они могут проявлять антибактериальную активность и иодофорные свойства. Данные биологические и физико-химические свойства зависят от межмолекулярных взаимодействий (катион...катион, катион...анион, анион...анион), реализующихся в кристаллических структурах. Основополагающую роль среди них играют взаимодействия, в которые вовлечен иод, который может входить как в состав катионов, так и в состав полииодид-анионов.

Наиболее часто в литературе упоминаются полииодиды, содержащие три (трииодид-анион,  $\text{I}_3^-$ ) и пять (пентаиодид-анион,  $\text{I}_5^-$ ) атомов иода. Менее часто встречается упоминание о структурах, в составе которых содержится тетраиодид-анион  $\text{I}_4^-$ , гептаиодид-анион  $\text{I}_7^-$  и октаиодид-анион  $\text{I}_8^-$ . В связи с этим геометрические характеристики  $\text{I}_3^-$  и  $\text{I}_5^-$  в составе комплексов с органическим катионом здесь будут рассмотрены подробно.

Триодид-анион в большинстве случаев имеет линейную форму, угол в I–I–I близок к 180°. При этом длины связей в анионе I–I–I могут быть одинаковыми – в этом случае анион является симметричным ( $\Sigma l = 5,8(1) \text{ \AA}$  [25], а усредненная  $l_{\text{II}} = 2,92(5) \text{ \AA}$  [26]), но могут и отличаться друг от друга, и принадлежать по структурным характеристикам к группам либо слабо ассиметричных анионов, либо сильно ассиметричных анионов (одна связь I–I – длинная, вторая – короткая, как в I<sub>2</sub>). В кристаллических структурах I<sub>3</sub><sup>-</sup> может образовывать укороченные контакты с катионом или анионом, а может и не участвовать в межмолекулярных взаимодействиях ни с тем, ни с другим. Для триодид-аниона также характерно формирование непрерывных цепочечных структур за счет ненаправленных Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий [27], а также участие во взаимодействиях типа I...N [28].

Комплексы, содержащие пентаиодид-анион (I<sub>5</sub><sup>-</sup>) также широко изучаются в научной периодике. Пентаиодид-анион делится по геометрическим характеристикам на три группы: V-типа, L-типа и линейные I<sub>5</sub><sup>-</sup>. Пентаиодид V-типа (I<sub>2</sub>...I...I<sub>2</sub>) образован двумя молекулами I<sub>2</sub> и связанным с ними I. Данный тип полииодида является симметричным и характеризуется наличием двух удлиненных связей I–I и двух коротких: например пентаиодид тетраметиламмониевой соли с идентификационным номером соединения (ИНС) в Кембриджской базе структурных данных [<https://www.ccdc.cam.ac.uk/>] DULZOZ03 (рисунок 4), в котором длины двух коротких связей составляют – 2,739 Å и 2,873 Å, а двух удлиненных – 2,975 Å и 3,460 Å [29].

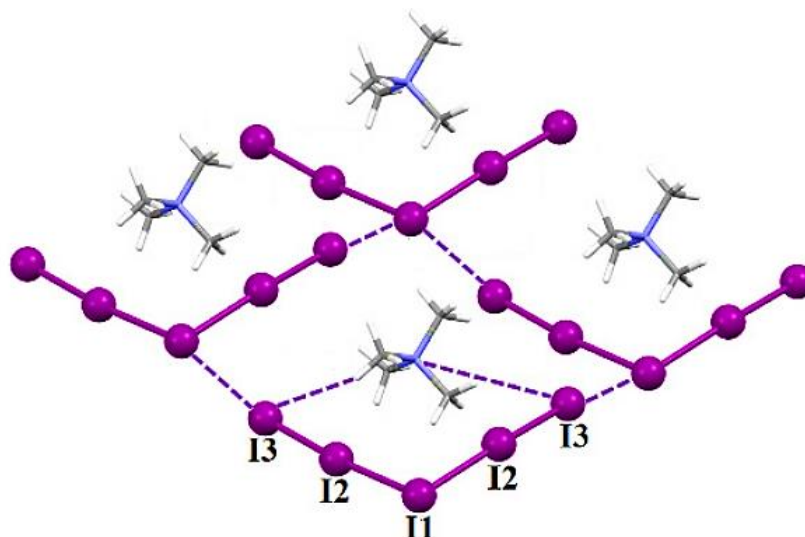


Рисунок 4 – Фрагмент кристаллической упаковки  $C_4H_{12}N^+ \cdot I_5^-$  (ИНС DULZOZ03) [29], внутри которого располагаются органические катионы

Пентаиодид L-типа ( $I_3^- \dots I_2$ ) образован одной молекулой  $I_2$  и трииодид ионом  $I_3^-$ . В этом случае формируется одна удлиненная связь, например, в структуре 1,4,7,10-тетраоксациклододекана-к<sup>4</sup> O,O',O'',O''' цезия(I) пентаиодида (ИНС в Кембриджской базе структурных данных AZICES01), рисунок 5 [30].

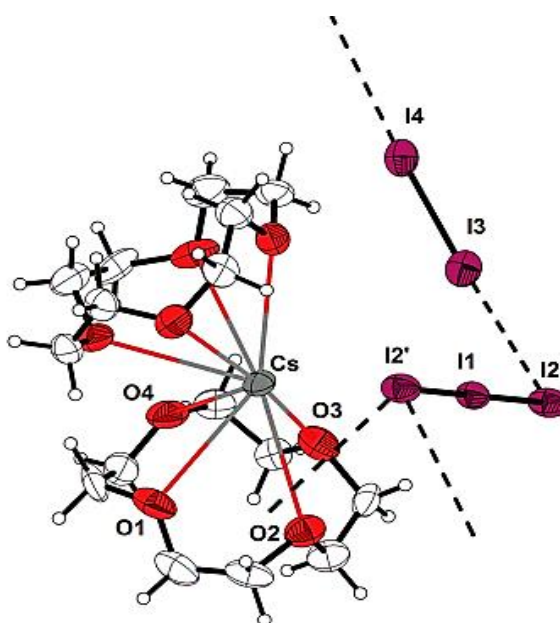


Рисунок 5 – Кристаллическая структура 1,4,7,10-тетраоксациклододекана-к<sup>4</sup> O,O',O'',O''' цезия(I) пентаиодида, (ИНС AZICES01) [30]), иллюстрирующая пентаиодид анион L-типа

Примером линейного  $I_5^-$  может служить анион в структуре тетраakis(биурет)-пентаиодид *бис*(иодид) лантана(III) (ИНС в Кембриджской базе структурных данных XUYKOU) [31], межатомные расстояния иод-иод в котором 2,781(3), 2,799(6), 2,998(4) и 3,071(2) Å (рисунок 6а). В кристаллической упаковке ионы пентаиодида образуют бесконечные цепочки в пустотах катионного каркаса (рисунок 6б).

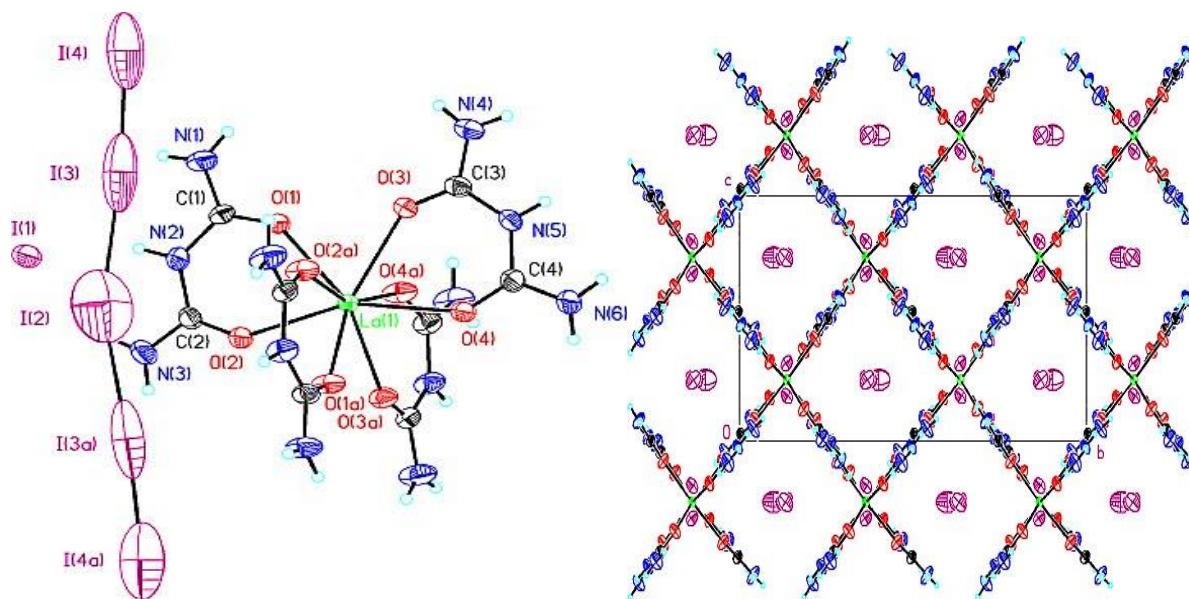


Рисунок 6 – (а) Молекулярная структура и (б) кристаллическая упаковка тетраakis(биурет)-пентаиодид *бис*(иодид) (ИНС XUYKOU) [31]

Структуры, имеющие различные типы нековалентных взаимодействий в кристаллах, находятся в центре внимания многих исследователей, занимающихся дизайном кристаллических материалов [32, 33]. Изучив КПЗ, образуемый имидазолидин-2-тионом и молекулярным иодом состава  $(C_3H_6N_2S)_2 \cdot 3I_2$  в хлороформе (рисунок 7) [34], авторы показали, что данный аддукт принадлежит к внешнесферным комплексам средней устойчивости, поскольку в спектре КР отмечены частоты как симметричных, так и антисимметричных колебаний, наблюдающихся в полииодидной цепочке.

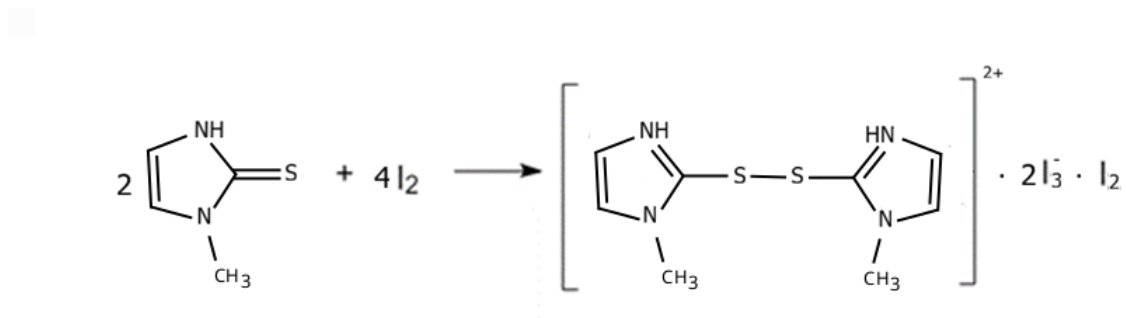


Рисунок 7 – Реакция взаимодействия имидазолидин-2-тиона с молекулярным иодом [34]

За счет полного переноса заряда в молекуле иода, координируемой тиоамидом, была получена иодониевая соль состава  $[(C_3H_4N_2S_2)_2I^+]I_3^- \cdot 2I_2$ , содержащая  $I_3^-$  в качестве противоиона и две независимые молекулы иода (рисунок 8) [35].

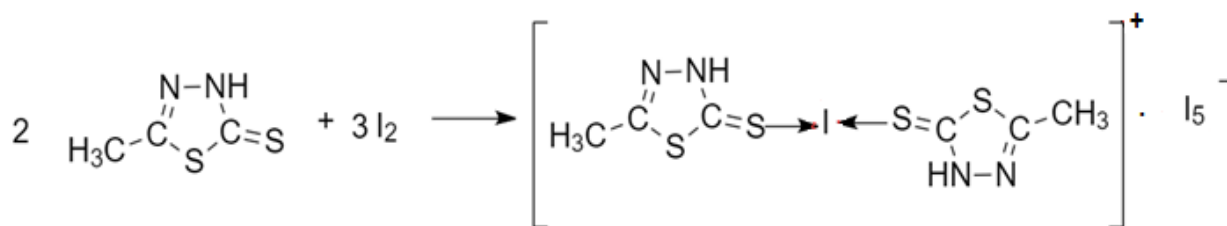


Рисунок 8 – Реакция взаимодействия 5-метил-1,3,4-тиадиазолин-2-тиона с молекулярным иодом [35]

Поведение хинолин-2(1H)-тиона [36], потенциального тиреостатика, в хлороформном растворе представляет особый интерес. Кристаллическая структура реакционного продукта представляет собой 2-(хинолин-2-ил-дисульфанил) хинолиниевые катионы ( $C_{18}H_{13}N_2S_2^+$ ) и  $I_3^-$  в качестве противоиона в кристаллической фазе (рисунок 9). В хлороформном растворе этот комплекс представлен аддуктом состава 1:1 средней устойчивости ( $\lg\beta = 3,85$ ).

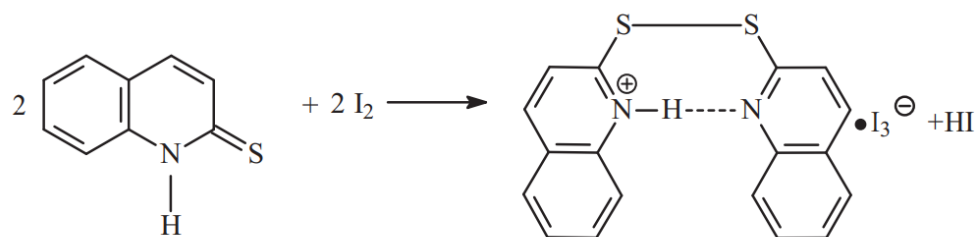


Рисунок 9 – Реакция взаимодействия хинолин-2(1H)-тиона с молекулярным иодом [36]

Необычный продукт взаимодействия пирролидин-2-тиона и молекулярного иода, полученный по ранее неизвестному механизму, подробно обсуждается авторами работы [37]. Вследствие иод-индуцированной окислительной десульфуризации происходит объединение двух молекул пирролидин-2-тиона посредством формирования новой C–N связи (рисунок 10).

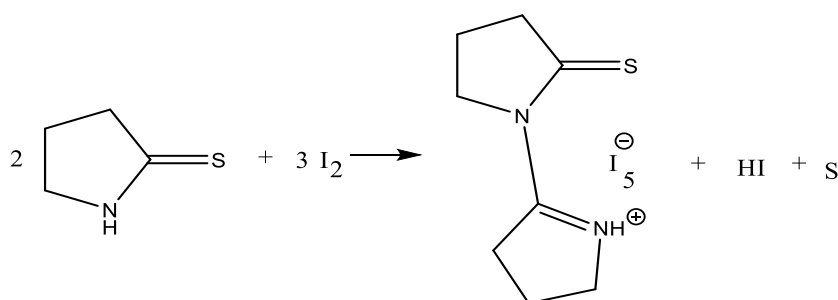


Рисунок 10 – Реакция взаимодействия пирролидин-2-тиона с молекулярным иодом [37]

Ввиду близких значений энергий гомолитических и гетеролитических реакций разрыва I–I связей авторы предложили два возможных механизма окисления пирролидин-2-тиона (рисунки 11 и 12).

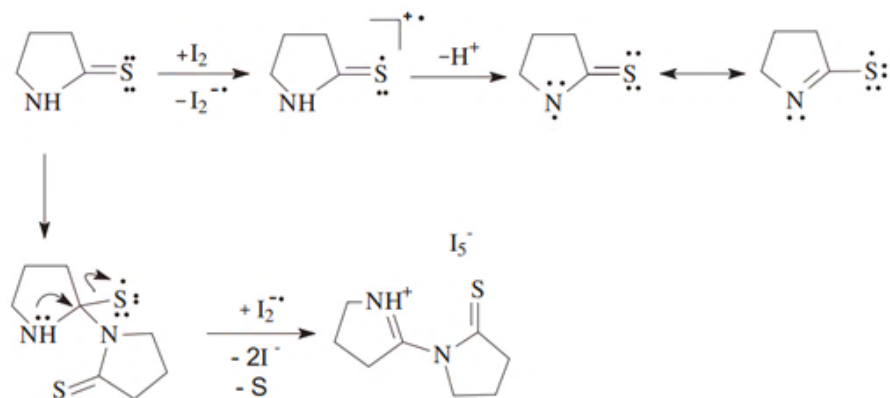


Рисунок 11 – Механизм взаимодействия пирролидин-2-тиона с молекулярным иодом

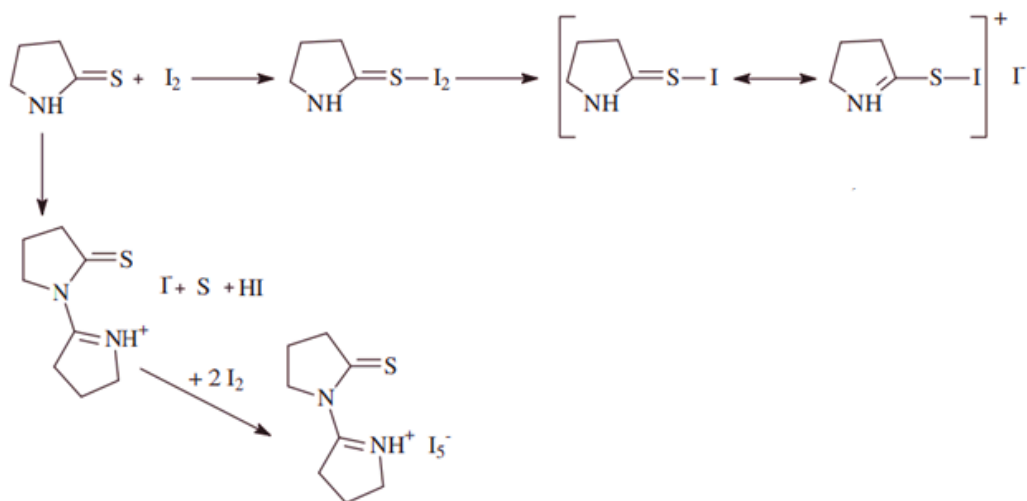


Рисунок 12 – Механизм взаимодействия пирролидин-2-тиона с молекулярным иодом

В ходе исследования механизма взаимодействия тиоамидов в реакциях иодирования тирозильных остатков тиреоглобулина авторами [38] было установлено, что продукт окисления 7-меркапто-4-метил-кумарина иодом представляет собой катион-дисульфидный комплекс (рисунок 13). Данный комплекс по типу является аналогом комплекса антитиреоидного препарата метимазола с иодом (ММИ) и, следовательно, может обладать теми же свойствами, что и ММИ.

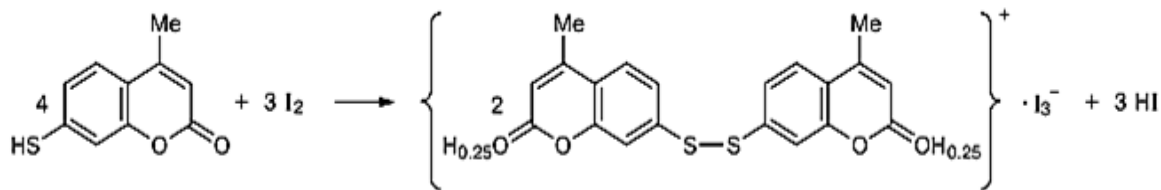


Рисунок 13 – Реакция взаимодействия 7-меркапто-4-метил-кумарина с молекулярным иодом [38]

Исследования КПЗ нацелены не только на проведение эксперимента с целью объяснения природы связывания иода с тиоамидом, но и на выявление свойств галогенных связей иода, а также моделирование новых соединений.

В работе [39] на основе анализа поведения индексов делокализации была предложена классификация связей между атомами иода, позволяющая провести грань между ковалентной связью I–I и галогенной связью иода, усиленную зарядами I...I. Авторами [40] на основе количественной взаимосвязи между индексами делокализации электронов и порядками связи предложена модель для оценки индексов порядка связи в молекулярных кристаллах N–I, S–I и N...I, S...I.

Лоренс и его сотрудники около десяти лет назад предложили шкалу основности иода [41]. В ней иодсодержащие комплексы могут быть рассмотрены с точки зрения формирования галогенной связи, которая характеризует акцепторные свойства вещества, а данные свойства, в свою очередь, оцениваются константами равновесия образования галогенной связи с основанием, где общей эталонной кислотой является иод. Значения  $pK_B(I_2)$  позволили выявить сверхосновный нитрильный фрагмент, связь между молекулой иода и водородом в молекулах 2-аминопиридина и 1,10-фенантролина. Авторами [42, 43] показано, что для возможности предсказания значений  $pK_B(I_2)$ , а также учета влияния растворителей, стерических препятствий к образованию связи и усиливающих или ослабляющих эффектов взаимодействий, например, водородной связи, достаточно использовать топологические характеристики электронной плотности.

Более простым, тем не менее, подлежащим рассмотрению, результатом взаимодействия тиоамида с иодом, является образование дисульфидов в результате необратимого окисления тиоамида иодом. Необратимый продукт окисления 5,5'-дитио-*бис*(1-метил-1Н-тетразол) образуется при взаимодействии 1-метил-1Н-тетразолин-5-тиона с иодом в спиртовом растворе (рисунок 14) [44].

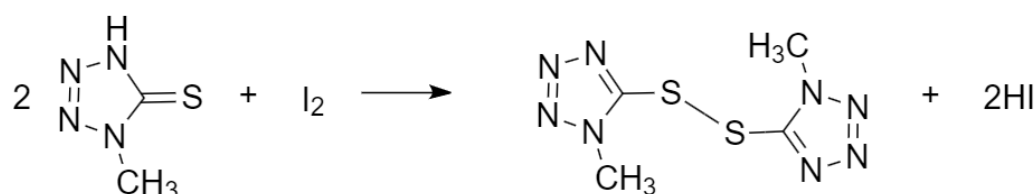


Рисунок 14 — Реакция взаимодействия 1-метил-1Н-тетразолин-5-тиона с иодом [44]

Кристаллическая структура стабилизирована укороченными межмолекулярными контактами между дисульфидным атомом серы и гетероциклическим атомом азота соседней молекулы, а также за счет  $\pi$ - $\pi$  стэкингового взаимодействия тетразольных колец (рисунок 15). В хлороформном растворе при комплексообразовании данного тиоамида с иодом образуется КПЗ состава 1:1 ( $\log\beta = 3,8$ ).

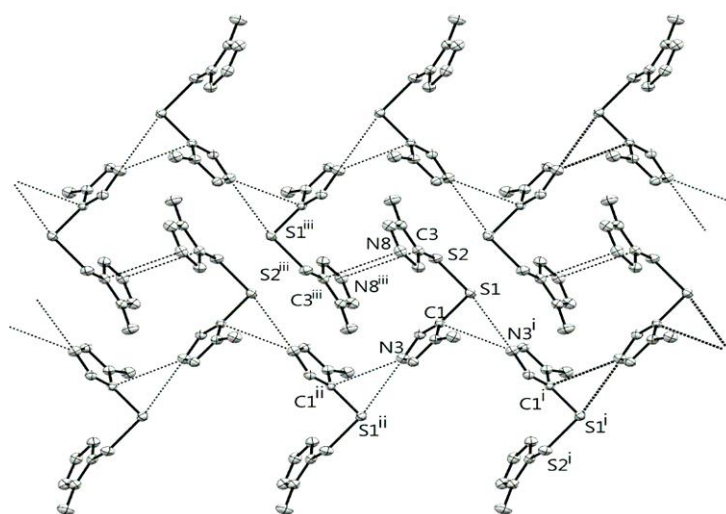


Рисунок 15 – Супрамолекулярные взаимодействия в 5,5'-дитио-*бис*(1-метил-1Н-тетразоле) [44]

Таким образом, на основании вышеизложенного можно выделить шесть возможных типов реакций взаимодействия молекулярного иода с гетероциклическими тиамидами:

1. Реакция протекает за счет переноса электрона с молекулы тиамида на молекулярный иод, с формированием соответствующих катион-радикалов, которые в последствии димеризуются. Продуктами реакции являются дитриидиды дикатион-дисульфиды [34];
2. Реакция протекает за счет гетеролитического диспропорционирования молекулы иода. В результате формируются комплексные иодониевые соли [35];
3. Реакция протекает за счет иод-индуцированной окислительной десульфуризации. В результате формируются катион-содержащие соли (рисунок 10) [37];
4. Реакция протекает за счет одновременного образования катион-радикала и тиильного радикала при взаимодействии тиамида с молекулярным иодом (условием протекания данной реакции является близость энергии переноса электрона и атома водорода). В результате формируются катион-дисульфидные комплексы (рисунок 8) [38];
5. Реакция протекает за счет потери H-атома молекулой тиамида при взаимодействии с молекулярным иодом с образованием тиильных радикалов, которые димеризуются в дисульфиды, рисунок 14 [44];
6. Реакция протекает за счет донорно-акцепторного взаимодействия тиамидов с иодом. В результате формируются молекулярные  $\sigma$ -комплексы тиамида с иодом по типу  $D=S \cdot I_2$ , где  $D=S$  – молекула тиамида.

### **1.3 Связывающая способность антигиперлипидных препаратов по отношению к сывороточному альбумину**

Среди четырех аспектов фармакокинетики (абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции), распределение лекарственного вещества в организме

зависит от степени его взаимодействия с белками плазмы крови [45]. Альбумин, являющийся основной частью белковой фракции сыворотки крови, играет ключевую роль в нейтрализации токсинов, защите от воспаления, поддержании коллоидного внутрисосудистого осмотического давления и транспорте лекарственных препаратов в организме человека. Кроме того, альбумин также участвует в модуляции кислотно-щелочного баланса, поддержании целостности эндотелия сосудов и связывании с целым рядом экзогенных и эндогенных соединений [46].

Стоит отметить, что сывороточный альбумин может быть получен из плазмы крупного рогатого скота – бычий сывороточный альбумин (БСА), человека – человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) и из яиц – овальбумин (ОВА). ЧСА, БСА и ОВА имеют структурное сходство, объясняющееся наличием у всех трех  $\alpha$ -спирали, а также гидрофильных и гидрофобных участков. Однако существуют также и различия.

Овальбумин состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 385 аминокислот с серпиноподобной структурой.

БСА представляет собой полипептидную цепь, содержащую 583 аминокислоты. БСА имеет домены I, II и III, которые включают субдомены А и В.

ЧСА также имеет три домена: I, II и III, с дополнительными двумя субдоменами (А, В), содержащими соответственно 4 и 6  $\alpha$ -спиралей (рисунок 16) [47].

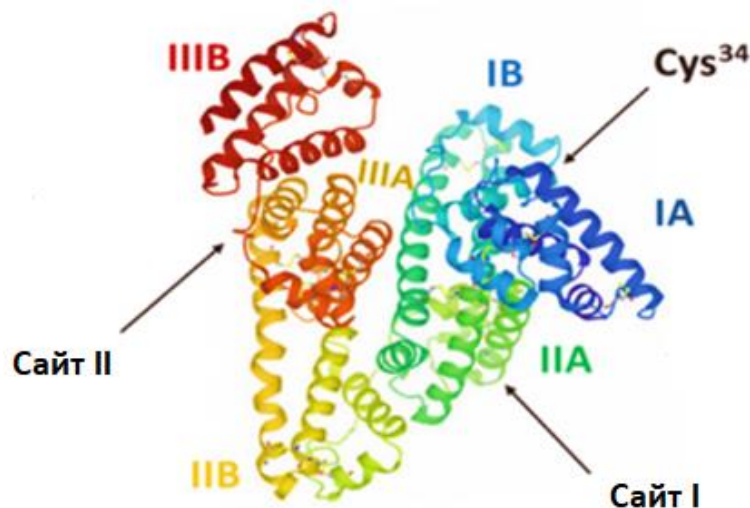


Рисунок 16 – Схема ЧСА, полипептидной цепи, содержащей 585 аминокислот.

Три гомологичных домена собираются, образуя белок в форме сердца с субдоменами А и В [47]

Основными сайтами связывания ЧСА с нейтральными и отрицательно заряженными гидрофобными молекулами являются сайты I и II, расположенные в доменах IIА и IIIА, соответственно [48]. Домены IIА и IIIА представляют собой чрезвычайно удлиненные гидрофобные карманы, обладающие положительно заряженными остатками аргинина и лизина [49].

БСА и ЧСА структурно гомологичны, а также схожи по конформации и свойствам. Фактически, структурная гомологичность БСА по отношению к ЧСА составляет 76 % [50], а основное различие заключается в расположении остатков триптофана (Trp). В ЧСА есть только один триптофан, расположенный в позиции 214, в то время как БСА имеет Trp-212 в субдомене IIА и дополнительно Trp-134.

БСА часто используется в лабораторных экспериментах в качестве модели для других белков, особенно ЧСА. Благодаря наличию различных функциональных групп на поверхности альбумина возможна модификация поверхности белка и получение фармацевтически желаемых и патофизиологически подходящих составов препаратов [51].

Естественная и универсальная способность доставки лекарственных препаратов альбумином может быть объяснена его способностью связываться как с гидрофильными, так и с гидрофобными лекарственными препаратами-кандидатами [52, 53]. Поскольку активным началом обладает свободная (несвязанная) фракция введенного лекарства, то часть лекарства может пассивно проникать в мембраны, фильтроваться клубочками почек, распределяться посредством внутриклеточных специфических транспортных систем и взаимодействовать с терапевтическими «мишенями» или конкурировать за активные центры белка с другими лекарствами. Исследование связывающей способности альбумина с препаратами позволяет оценить конкурирующую способность лекарств одной фармакологической группы и на основе полученных данных, в дальнейшем, разработать рецептуру лекарственных средств [54].

Изменение концентрации свободной фракции лекарственного вещества в плазме может либо увеличить, либо уменьшить интенсивность терапевтического действия. А это, в свою очередь, зависит от прочности связывания препарата с белком. Поэтому при биотестировании новых препаратов большое внимание уделяется типу взаимодействий, реализующихся между лекарством и белком. Например, в работах [55, 56] авторы установили, что формирование более прочных ковалентных связей между белком и препаратом позволяет не только снизить побочные эффекты от приема, но и способствовать доставке препарата непосредственно к органу-мишени.

Связывающая способность альбумина с препаратом характеризуется константой связывания, которая определяется высокочувствительным методом гашения флуоресценции белка-переносчика. Собственная флуоресценция альбумина обусловлена наличием ароматических аминокислот – триптофана и тирозина. Связывание альбумина с тиреостатиком сопровождается гашением флуоресценции триптофанового и тирозинового фрагментов альбумина. По степени снижения флуоресценции можно рассчитать константу устойчивости макромолекулярного ассоциата белок-препарат.

В работе [57] рассмотрен механизм взаимодействия антитиреоидного препарата пропилтиоурацила с БСА и ЧСА с целью изучения метаболизма и транспорта лекарства. Полученные значения констант гашения, рассчитанные по уравнению Штерна-Фольмера, указывают на то, что оба сывороточных альбумина были погашены лекарственным средством статическим образом. Установлено, что константы связывания лекарственного препарата с белками ЧСА и БСА имеют относительно низкие значения и составляют порядка  $10^3$  (моль/л·с)<sup>-1</sup>.

При взаимодействии белка-переносчика с лекарственными препаратами происходит изменение функциональных особенностей макромолекулы и количества участков связывания на ней. Препараты, связываясь с белком, могут вызывать различные изменения в его конформации и физиологической функции, и такие «нарушенные» белки могут патологически накапливаться в тканях организма. В связи с этим наиболее важной задачей при изучении аналоговых соединений является сравнение их связывающей способности.

#### **1.4 Исследование антиоксидантной активности тиреостатиков**

Окислительный метаболизм играет важную роль в регуляции основных функций клеток. В клетках в результате окислительно-восстановительных реакций постоянно генерируются активные формы кислорода (АФК). При этом АФК могут выступать как индукторами процесса адаптации клеток, так и индукторами апоптоза в результате окислительного стресса [58]. К АФК относят супероксид анион-радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильный радикал ( $\cdot OH$ ), синглетный кислород ( $^1O_2$ ) [59]. Основные механизмы появления АФК в организме обычно связаны с нарушениями функционирования электронотранспортных цепей митохондрий или микросом при тканевом дыхании [60]. Избыточная концентрация АФК в митохондриях приводит к поражению защитных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, окислению

мембранных липидов, клеточных белков, ДНК, таким образом, останавливается процесс клеточного дыхания и происходит гибель клеток (апоптоз) [61].

Несмотря на их вредное воздействие на здоровье, АФК могут оказывать благотворное воздействие в зависимости от их местоположения и количества. Известно, что радикалы супероксида и оксида азота ( $\cdot\text{NO}$ ) в низких или средних концентрациях участвуют в клеточных реакциях [62]. Так, например, АФК участвуют в иммунологических реакциях, разрушая бактерии посредством фагоцитоза.

Веществами, способными ингибировать окислительные процессы, предотвращая апоптоз, являются антиоксиданты. Антиоксиданты представляют собой довольно широкую группу веществ и могут быть классифицированы по происхождению: эндогенные (ферментативные и неферментативные), экзогенные (природные и синтетические), и по механизмам, в которых они участвуют [63].

Свою активность они проявляют тремя различными путями: превентивный – предотвращение образования свободных радикалов и производных, прерывание реакций радикального окисления и инактивация – инактивация продуктов реакции свободных радикалов.

Эндогенные антиоксиданты – это, в первую очередь, ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза. Ферментативные антиоксиданты превращают реакционноспособный супероксид и перекись водорода в воду и кислород и дополнительно участвуют в детоксикации и выведении токсинов. Неферментативные эндогенные антиоксиданты, такие как глутатион и липоевая кислота, являются продуктами метаболизма организма и способны быстро инактивировать радикалы – окислители [64]. Наиболее обширную группу природных антиоксидантов, обладающих активностью *in vivo*, представляют полифенолы, токоферолы, флавоноиды [65, 66].

Антиоксиданты в основном проявляют активность, основанную на трех механизмах: переносе атома водорода, переносе электрона и хелатировании металлов [67]. Способность антиоксидантов обрывать разветвленное окисление

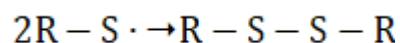
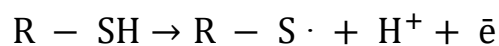
связано с наличием у них подвижного атома водорода, который донируется свободному радикалу, тем самым нейтрализуя его [68].

Методы исследования общей антиоксидантной активности соединений различаются по типу источника окисления, окисляемого соединения и способа измерения концентрации окисленного соединения. В основе всех методов оценки антиоксидантной активности лежит кинетика модельной реакции взаимодействия антиоксиданта с долгоживущим свободным радикалом. Для регистрации проявляемой веществом антиокислительной активности используют титриметрические [69-71], электрохимические [72, 73], хроматографические [74-76] и спектральные [77, 78] методы.

Наиболее удобной и доступной регистрацией антиоксидантной активности служит спектрофотометрический метод. В научной периодике широко представлены работы, посвященные оценке антиоксидантной активности с ДФПГ (хромоген-радикал) [79, 80]. Данный метод оценки является высокочувствительным и простым в исполнении. Стоит отметить, что на скорость реакции антиоксиданта с ДФПГ оказывают влияние полярность растворителя [81-83], pH [84], температура [85] и стерическая доступность радикального сайта. Также отмечена корреляция константы переноса атома водорода с константой протолитического равновесия [86]. В работе [87] была изучена кинетика реакции ДФПГ с пропофолом (2,6-диизопропилфенол), реакционный механизм был установлен исходя из стехиометрии и идентификации продукта взаимодействия пропофола с ДФПГ.

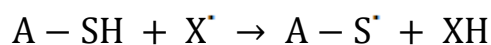
В последнее десятилетие более детально исследуются как природные, так и синтетические антиоксиданты, представляющие физиологическую ценность для организма. К ним относятся соединения, содержащие в своем составе  $-SH$  (тиольную) функциональную группу. В случае взаимодействия АФК – тиол, АФК переходит в относительно менее токсичный продукт за счет восстанавливающей силы тиола, а сам тиол окисляется до дисульфида ( $R-S-S-R$ ). В основном тиолы подвергаются одноэлектронному окислению с формированием тиильных

радикалов ( $R - S \cdot$ ), за счет потери атома водорода, но также возможно и двухэлектронное окисление с образованием сульфоновой кислоты ( $R - SOH$ ). При физиологических условиях pH, тиольные радикалы являются нестабильными и могут рекомбинировать в форму соответствующего дисульфида.

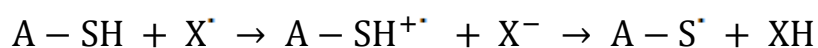


Молекулярная основа антиоксидантных свойств соединений определяется механизмами, возникающими в результате реакции со свободными радикалами: прямой перенос атома водорода (hydrogen atom transfer, HAT), последовательный перенос электрона с переносом протона (single electron transfer - proton transfer, SET-PT) и последовательный перенос электрона с потерей протона (sequential proton loss electron transfer, SPLET).

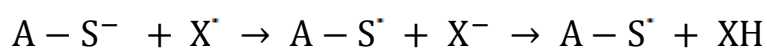
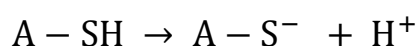
В механизме HAT атом водорода группы SH переносится от тиола  $A - SH$  (где A – антиоксидант) на свободный радикал  $X \cdot$ , это приводит к образованию радикала  $A - S \cdot$  и молекулы  $X - H$ :



Механизм SET-PT состоит из двух стадий. Первым этапом является перенос электронов от тиола к  $X \cdot$  с образованием катион-радикала и аниона X. Вторая стадия соответствует переносу протона от катион-радикала к аниону X, дающему соответствующее нейтральное соединение:



Механизм SPLET начинается с диссоциации тиола, за этим следует перенос электрона на свободный радикал:



В таблице 1 приведены некоторые методы, используемые для измерения антиоксидантной активности соединений, исходя из механизма реакции. Также

представлены принципы, преимущества и ограничения, связанные с каждым методом.

Таблица 1 – Различные антиоксидантные методики анализа *in vitro*, их принципы, преимущества и ограничения

Механизм	Методика анализа	Принцип анализа	Преимущества	Ограничения	Лит.
ET (Electron transfer) Перенос электрона	CUPRAC (Cupric ion reducing antioxidant capacity method)	Взаимодействие антиоксиданта с комплексом Cu(II) - неocupроин. В этом анализе фенольные группы в полифенолах окисляются до хинонов, Cu(II) восстанавливается до Cu(I). Измерение проводится при 450 нм.	Метод применим для определения гидрофильных и липофильных антиоксидантов. Возможность анализа при физиологическом значении pH.	Недостаточная специфичность.	[88]
ET (Electron transfer) Перенос электрона	FRAP (Ferric reducing-antioxidant power assay)	Восстановление при низком значении pH антиоксидантами трипиридилтриазин Fe(III) до Fe(II). Измерение проводится при 593 нм.	Метод недорогой, экспрессный и простой в исполнении.	Использование кислой среды не позволяет оценить вклад в антиокислительную активность антиоксидантов, содержащих тиольные группы.	[89]
	ORAC (Oxygen radical absorbance capacity)	Измерение снижения флуоресценции флуоресцеина после смешивания с генераторами свободных радикалов.	Метод простой и применим для определения гидрофильных и липофильных антиоксидантов.	Длительность.	[90]
НАТ (Hydrogen atom transfer) Перенос атома водорода	FTC (Ferric thiocyanate)	Окисление пероксидами, образующимися в результате перекисного окисления линолевой кислоты, Fe(II) до Fe(III). Fe(III) реагирует с тиоцианатом с образованием комплекса красного цвета. Измерение проводится при 500нм.	Метод используется для измерения количества перекиси на начальной стадии перекисного окисления.	Недостаточная специфичность.	[91-93]

Механизм	Методика анализа	Принцип анализа	Преимущества	Ограничения	Лит.
ET/НАТ mixed (Electron transfer/hydrogen atom transfer) Перенос электрона и атома водорода	DRPH (1-дифенил-2-пикрилгидразил)	Измерение поглощения радикала ДФПГ в присутствии антиоксиданта. Измерение проводится при 515–518 нм.	Простой и воспроизводимый метод анализа.	Радикал ДФПГ является нефизиологическим радикалом.	[94]
Хелатирование переходных металлов	Хелатирование меди	Свободный ион Cu(II), который не образует комплекса с антиоксидантами, связывается с пирокатехиновым фиолетовым в окрашенный комплекс. Измерение проводится при 632 нм.	Хорошая повторяемость и воспроизводимость.	Практически отсутствуют.	[95]

Для реакций, механизм которых связан с переносом электронов, основным преимуществом методов анализа является более высокая скорость реакции, простота экспериментов и воспроизводимость. В случае реакций, механизм которых связан с переносом атома водорода, преимуществом является близкое физиологическое сходство, а также использование фармакофорных фрагментов.

Основным ограничением является их недостаточная специфичность. Кроме того, ограничения включают растворимость антиоксидантов в экстракционном растворителе и отсутствие представления физиологических радикалов, используемых в этих анализах.

Вторым основным ограничением является отсутствие эквивалентности методов. Например, невозможно преобразовать значения ORAC в FRAP с помощью простого коэффициента пропорциональности. В этом случае просто говорят о значениях антиоксидантной активности, полученных разными методами измерения.

В работе [96] авторами предложен независимый и доступный метод оценки антиоксидантной активности тиаамидов, производных пиримидина, триазола, кумарина и других гетероциклов, основанный на сопоставлении кинетических параметров реакции тиаамидов с хромоген-радикалом и термодинамики их взаимодействия с молекулярным иодом.

### **1.5 Фармакологические свойства гетероциклических тиаамидов**

Среди всего многообразия циклических систем широким спектром биологически активных свойств обладают соединения, имеющие в своем составе различные гетероатомы [97]. В частности, наибольший интерес представляют гетероциклические тиаамиды, которые входят в состав лекарственных препаратов. В качестве соединений, проявляющих различные фармакологические свойства, можно отметить производные тиadiaзола, оксадиазола, триазола, роданина, триазина, гликольурилы и урацила.

Интерес к соединениям на основе тиadiaзола обусловлен их ранее установленными свойствами. Следует выделить два основных направления применения производных тиadiaзола – это фармакологические исследования и реакции комплексообразования. Проявляемая противовирусная [98, 99] и антибактериальная [100] активность тиadiaзола мотивирует специалистов к созданию производных данного соединения за счет введения других фармакофорных групп. В работе [101] исследовано взаимодействие 5-метил-1,3,4-тиadiaзолин-2(3H)-тиона, потенциального тиреостатика, с молекулярным иодом. Сопоставление значения константы устойчивости, формируемого комплекса тиаамида с иодом со значениями констант устойчивости производных тиаурацила позволяет предположить о проявлении антитиреоидной активности у 5-метил-1,3,4-тиadiaзолин-2(3H)-тиона *in vivo*.

Производные оксадиазола проявляют фармакологические свойства близкие к производным тиadiaзола, тем не менее, могут присутствовать и иные свойства.

Например, у 3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-тиона и его производных установлена фармакологическая активность к ингибированию раковых опухолей [102].

Как правило, производные триазола включены во многие биологически активные соединения благодаря термодинамической и физиологической стабильности триазольного фрагмента [103]. 4-Амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тион успешно используется в качестве ключевого промежуточного соединения для синтеза производных триазоло-тиадиазола и триазоло-тиадиазина, которые проявляют противовирусную активность в отношении репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2. При этом присутствие фуранового кольца позволяет поддерживать связывание активного сайта ВИЧ-РТ с Lys102 посредством водородной связи [104]. Изучение реакции 1Н-1,2,4-триазолин-3-тиона с молекулярным иодом также позволило оценить его потенциальные тиреостатические свойства [105].

Роданин, являясь молекулой с малой молекулярной массой, проявляет универсальные свойства: противогрибковые, противотуберкулезные, антибактериальные и противоопухолевые [106]. Кроме того, широко известны производные роданинов, которые обладают терапевтическими свойствами при лечении сахарного диабета, например, эпальрестат.

Конденсированные азоло-1,2,4-триазины, являющиеся изостерами аденина, гуанина, гипоксантина, показывают антипролиферативную [107-109], антибактериальную и противогрибковую активности [110].

Тиоаналоги гликольурилов в последние десятилетие изучаются достаточно активно. Ранее было показано, что производные 3-диалкил-4-бензилиденамино-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1Н)-онов и 1,3-диалкил-4-[(3-фенилпроп-2-ен-1-илиден)амино]-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1Н)-онов обладают широким спектром биологической активности: антипролиферативным действием в отношении линий опухолевых клеток меланомы, рабдомиосаркомы, рака легкого и рака кишечника [111, 112], фунгицидной [113] и седативной активностью [114].

Тиоурацил и его производные успешно используются в лечении гипертиреоза [115].

Стоит отметить, что в последнее время тиоамиды привлекают достаточно широкое внимание исследователей ввиду открытия природных антибиотиков – тиоамид-содержащих пептидов. Антибиотики уже показали свою эффективность против грамм-положительных бактерий, в частности, золотистого стафилококка. Однако сложная структура тиопептидов не позволяет производить их в промышленном масштабе, поэтому ученые сосредоточились на поиске более быстрых путей синтеза данных соединений [116, 117].

## **1.6 Мониторинг тиреостатиков в рамках взаимосвязи «структура – свойство – функция»**

В связи с распространенностью существующих перспективных лекарственных форм, в состав которых входят гетероциклические тиоамиды, важной задачей является вопрос их мониторинга в биологических жидкостях и модельных системах. С целью определения тиоамидов актуальным становится выбор правильной стратегии биохимического анализа, а именно, грамотного сочетания выявленных физико-химических свойств соединений с подходящими высокочувствительными и экспрессными методами разделения и концентрирования. Широко применяемыми и наиболее эффективными методами исследования являются хроматографические методы.

В научной периодике наиболее активно освещаются как методы капиллярного электрофореза (КЭ), так и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), в различных вариантах их исполнения.

В последние годы КЭ привлекает заметное внимание благодаря его широкому применению в качестве эффективного инструмента разделения сложных смесей аналитов. Данный метод позволяет исследовать физико-химические процессы, такие как способность к ионизации и адсорбции молекул и ионов, что, в

свою очередь определяется их электрофоретической подвижностью. КЭ можно проводить в различных форматах, таких как мицеллярная электрокинетическая капиллярная хроматография (МЭКХ) [118, 119], КЗЭ в водных и неводных средах (НЗЭ) [120, 121], капиллярный изотахофорез (КИ) [122, 123], капиллярная электрохроматография (КЭХ) [124, 125] и др.

Однозначно, для потенциальных тиреостатиков необходимо разработать простые, избирательные и высокоточные методы определения. Авторы [126] предложили методы МЭКХ и НЗЭ для определения производных меркаптохинолинов. Применение этих методов позволило сократить время определения 8-меркаптохинолина и стабилизировать его в капилляре.

В работе [127] разработана методика ВЭЖХ определения 1-метил-имидазолин-2-тиона, 6-*n*-пропил-2-тиоурацила, 3-карбозтокси-1-метил-имидазолин-2-тиона. В качестве элюента использовалась смесь ацетонитрила и фосфатного буфера в соотношении 25:75. Данная методика дает хороший линейный отклик в диапазоне концентраций 0,34–114,17 (ПО 0,29 мг/л), 0,51 – 170,23 (ПО 0,26 мг/л) и 0,56–186,24 (ПО 0,24 мг/л). Методика была апробирована при анализе мочи. Степень извлечения 6-*n*-пропил-2-тиоурацила и 3-карбозтокси-1-метил-имидазолин-2-тиона составляет порядка 72 %.

Авторами [128] разработана методика определения шести тиреостатических препаратов в ткани щитовидной железы методом ультра-эффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим обнаружением. Образцы экстрагируют метанолом из ткани щитовидной железы, а экстракты очищают на силикатных картриджах. Степень извлечения составляет от 40 % для 6-фенил-2-тиоурацила до 79 % для 2-тиоурацила. Количественное определение проводят в диапазоне 25–500 мкг/л. 5,6-Диметил-2-тиоурацил используется в качестве внутреннего стандарта. Относительное стандартное отклонение в условиях воспроизводимости составляет от 5,6 до 10,3 %.

В статье [129] представлены результаты исследований остатков тиреостатика, проведенных в Польше в 2011–2017 гг. Материалом для

тестирования была моча, питьевая вода и образцы мышц, собранные на бойнях и фермах по всей стране. Образцы исследовали на наличие тапазола, тиоурацила, метилтиоурацила, пропилтиоурацила и фенилтиоурацила с использованием жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. При этом тиреостатики экстрагировались из мышечной ткани с последующей денатурацией матричного белка и анализировались методом градиентного элюирования на колонке Poroshell C18 с тройным квадрупольным масс-детектированием. Метод был утвержден в соответствии с Решением Комиссии 2002/657/ЕС для определения остатков препаратов в продуктах животного происхождения. Данная методика предлагает низкие пределы обнаружения – 10 мкг/л.

Авторами [130] предложены методики как хроматографического, так и электрофоретического определения потенциальных тиреостатиков на основе тиазола, тиадиазола, триазола и тетразола. Методика ВЭЖХ-УФ определения выполнена в обращенно-фазовом формате на колонке, заполненной сорбентом Diaspher 110 C18 с использованием элюирующей смеси ацетонитрил/ацетатный буферный раствор (рН = 4,70) в соотношении 5:95. Анализ с использованием капиллярного зонного электрофореза был выполнен при напряжении 20 кВ с боратным буферным раствором с рН = 9,18. Предложенные методики определения тиреостатических соединений являются точными, простыми и экспрессными.

Нередко используются и вольтамперометрические методы анализа. В работе [131] исследовано электрохимическое окисление 2-тиоурацила на стеклоуглеродном электроде с использованием квадратно волновой вольтамперометрии в фосфатном буфере с рН = 4,2 при 25 °С. Методика определения 2-тиоурацила дает хороший линейный отклик в диапазоне 1 – 20 мМ с пределом обнаружения 0,16 мМ. Минимально определяемая концентрация составляет 0,53 ммоль/л (0,0679 мкг/г). Относительная погрешность 0,69 %. Методика апробирована при анализе мочи без проведения дополнительной модификации. Степень извлечения 2-тиоурацила находится в диапазоне 97,6 %–100 %.

Вольтамперометрическое поведение двух производных меркаптопиримидина (2-тиоурацил и 2-тиобарбитуровая кислота) исследовано методом циклической вольтамперометрии на угольно-пастовом электроде, модифицированном фталоцианином кобальта (CoPc) в работе [132]. CoPc в матрице модифицированного электрода выступает в качестве катализатора для электроокисления этих тиолов, снижая перенапряжение реакции и значительно увеличивая чувствительность обнаружения тиолов в нейтральных условиях. Модифицированный электрод проявляет хорошую селективность каталитического окисления меркаптопиримидинов по сравнению с другими биологически важными меркаптанами, такими как цистеин, глутатион и тиогликолевая кислота. Методика позволяет оценить содержание вещества в диапазоне  $1 \cdot 10^{-2}$ – $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л.

Для анализа тиолов в фармацевтических препаратах достаточно широко используется спектрофотометрический метод анализа. Авторами [133] предложен спектрофотометрический метод определения 6-меркаптопурина (MP) и 6-тиогуанина (TG) с N, N-диметил-*n*-фенилендиамином в кислой среде в присутствии ионов  $Fe^{3+}$  в качестве окисляющего агента. Длина волны детектирования для MP – 455 нм, для TG – 460 нм. Интервал определяемых концентраций для MP –  $6,0 \cdot 10^{-3}$ – $3,8 \cdot 10^{-2}$  г/л, для TG –  $4,2 \cdot 10^{-3}$ – $4,2 \cdot 10^{-2}$  г/л. Относительное стандартное отклонение составляло 0,74 % для 6-меркаптопурина, и 0,67 % для 6-тиогуанина.

Таким образом, знание физико-химических характеристик гетероциклических тиоамидов позволяет установить взаимосвязь «структура – свойство – функция», а также выбрать простую в исполнении, экспрессную и высокочувствительную методику идентификации и мониторинга потенциальных препаратов антитериоидного действия.

## 1.7 Термическое поведение молекулярных комплексов иода

Термический анализ является распространенным методом исследования молекулярных комплексов различной природы. Совмещенный метод

термогравиметрического и дифференциального термического анализа (ТГ/ДТА) позволяет выявить и исследовать физические и химические превращения, протекающие в веществе при нагревании. При этом регистрируется изменение массы образца и величина тепловых эффектов протекающих превращений в результате изменения температуры. Характер изменений (увеличение или уменьшение массы) определяется процессами, которые происходят с веществом. Уменьшение массы вещества при нагревании может быть вызвано сублимацией и испарением летучих компонентов, десорбцией газов, потерей адсорбционной воды, окислительной деградацией (если эксперимент проводится на воздухе или в атмосфере кислорода), термическим разложением (если эксперимент проводится в инертной атмосфере). Увеличение массы образца может быть вызвано адсорбцией газов, либо окислением и карбонизацией исследуемого вещества [134, 135].

Сочетание ТГА с методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) позволяет наблюдать тепловые эффекты, которые не связаны с потерей массы [136]. Например, метод ДСК позволяет уточнить плавление образца происходит до или во время изменения своей массы. Детектирование продуктов превращений может производиться гибридными методами масс-спектрометрии и хроматографии (ТГ-МС) [137], либо при помощи ИК-фурье спектроскопии. Данные тандемы успешно используются для установления доли органических и неорганических компонентов, входящих в состав исследуемого вещества.

Наиболее частое упоминание в литературе находят исследования, посвященные термическим свойствам молекулярных комплексов иода с N-, S-содержащими органическими донорами в рамках описания их структурных и спектроскопических характеристик [138, 139]. Данные исследования позволяют оценить закономерности влияния межмолекулярных взаимодействий в иодсодержащих аддуктах различной стехиометрии на их термические свойства. В зависимости от исходного состава комплекса отмечается наличие ступенчатой потери иода в комплексах переноса заряда [140, 141].

Достаточно широко изучено поведение тетраалкиламмониевых иодидов. В работах [142-145] авторы исследуют влияние кристаллической упаковки, межмолекулярных взаимодействий и состава комплексов на их термическое разложение. Для разложения солей различного состава уточнено правило, согласно которому с увеличением количества иода в анионе при высоких скоростях нагрева происходит снижение температуры разложения солей.

Однако, при сравнении термоаналитических кривых моно-, три- и полииодидов тиазолохинолина (обозначены, соответственно, **1**, **2**, **3**) в работе [146] авторы обнаружили, что температура разложения трииодида тиазолохинолина (**2**), рисунок 17, выше в расплаве, чем в моноиодиде (**1**) и полииодиде (**3**), что является нетипичной ситуацией для иодидов с органическими катионами. Как предполагают авторы, это связано с большей стабильностью трииодида при плавлении по сравнению с моно- и полииодидом. Нестабильность при плавлении моноиодида объясняется формированием галогенной связи C–I...I, наличие которой может приводить к частичному высвобождению иодаллильного фрагмента из гетероциклического катиона.

Процессы потери иода из аниона трииодида (**2**) протекают в основном на первой стадии термического разложения, при этом разложение аниона трииодида происходит одновременно с разрушением катиона тиазолохинолина, и потеря иода не сопровождается отдельным пиком на кривой ДТГ.

В случае полииодида (**3**) потеря иода происходит на первой стадии разложения. Дальнейшие стадии и их температурные диапазоны практически аналогичны трииодиду (**2**). Это позволяет предположить, что процессы потери иода существенно не затрагивают ни анион трииодида, ни органический катион и приводят к образованию стабильного трииодида в расплаве.

Последняя стадия разложения (пик III) для иодидов тиазолохинолинов **1–3** на ДТГ кривых соответствует разложению органической части молекул и совпадает с интенсивным экзотермическим пиком на кривой ДСК.

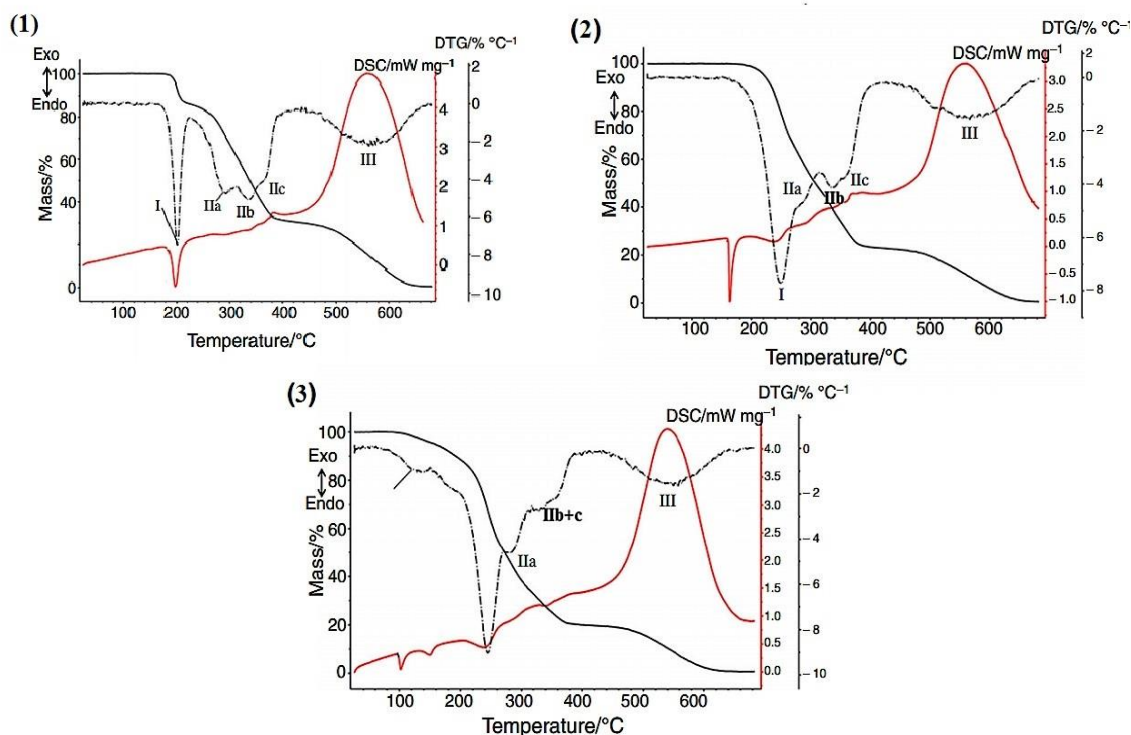


Рисунок 17 – Термическое разложение соли тиазолохинолина: **1** - моноиодид, **2** - трииодид, **3** - полииодид  $I_3^- \dots I_2$ , скорость нагрева  $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$ , воздух)

В работе [147] авторы провели сравнение температуры термического разложения и плавления в ряду трииодидов производных тиазоло-тиазиния (рисунок 18), с целью установления закономерностей влияния нековалентных взаимодействий в структурах на термические свойства.

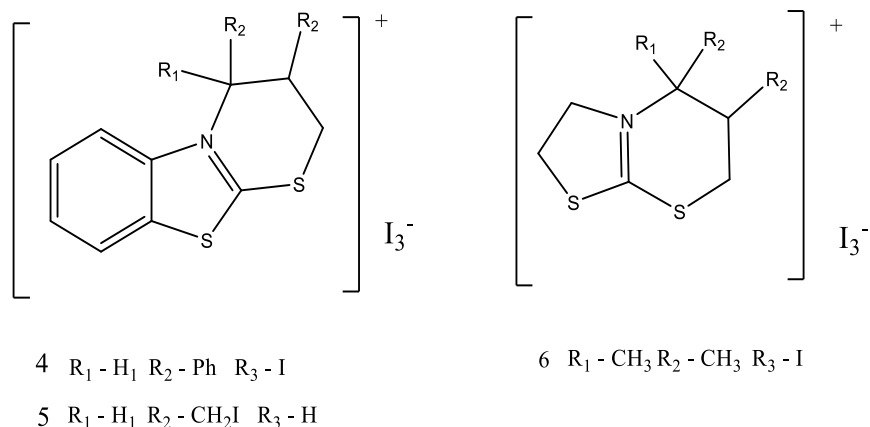


Рисунок 18 – Трииодиды 4–6 производных тиазоло-тиазиния

Все изученные трииодиды имели тенденцию разлагаться только в расплаве, потеря массы не наблюдалась до температуры плавления (рисунок 19).

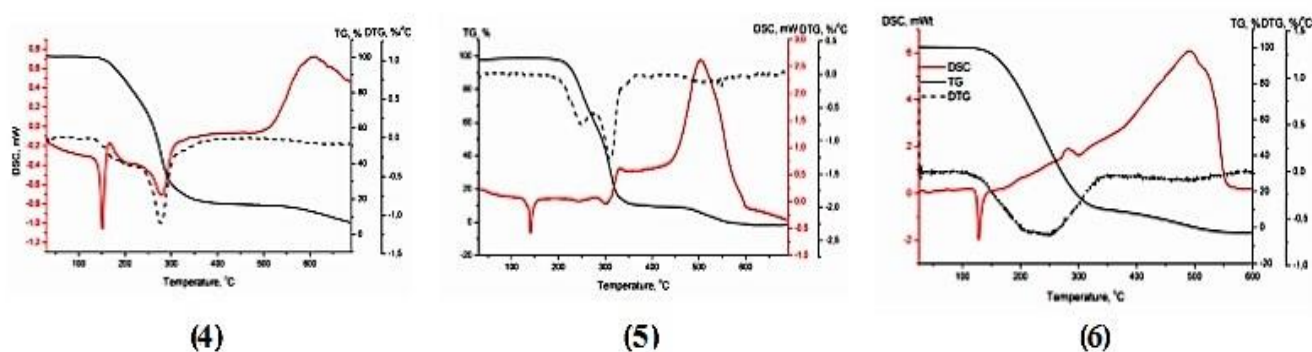


Рисунок 19 – Термоаналитические кривые трииодидов 4–6

В кристаллических структурах соединений **4** и **6** (рисунок 20) анионы трииодида располагаются зигзагообразно. Кристаллическая структура **5** демонстрирует слоистую упаковку органических катионов, поскольку бензотиазоло-тиазиниевый цикл более плоский, чем соответствующий тиазоло-тиазиний и фенилзамещенный **4**. Такая многоуровневая организация в кристалле **5** может привести к более эффективному капсулированию анионов трииодида, что может быть одной из возможных причин сравнительно более высокого удержания иода в расплаве в ряду трииодидов **4–5–6**.

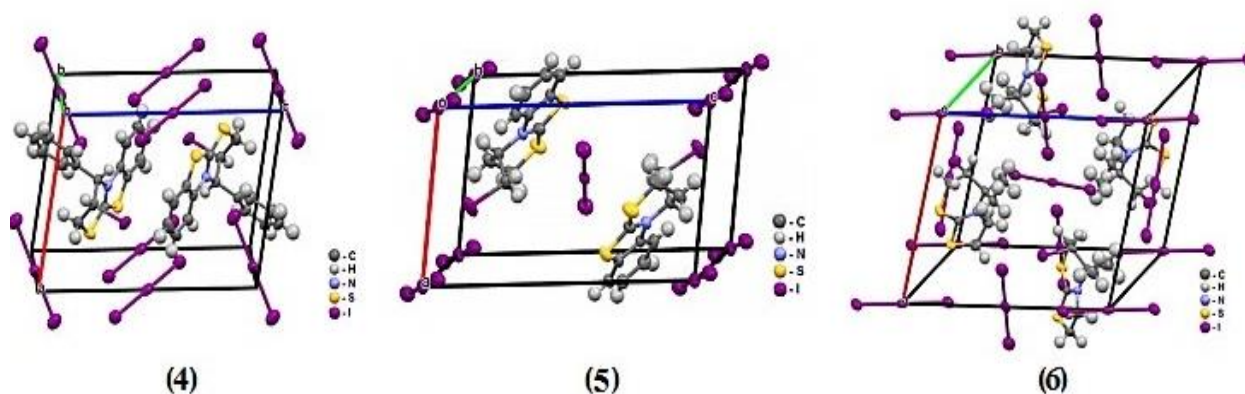


Рисунок 20 – Кристаллические упаковки структур 4–6

Таким образом, использование термогравиметрического анализа является важной частью исследования иодсодержащих комплексов при определении их термической стабильности, а также подтверждении наличия нековалентных взаимодействий в иодсодержащих комплексах.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЛИТЕРАТУРНОМУ ОБЗОРУ**

Резюмируя сказанное выше, можно констатировать, что установление механизма антитиреоидного действия тиаамидов приблизит ученых к созданию аналогов лекарственных веществ, используемых в клинической практике. Необходимо также отметить, что упомянутые в литературном обзоре производные тиадиазола, оксадиазола, триазола, тиазолидина, триазина, гликольурилы и пиримидина, обладая широким спектром фармакологических свойств, ранее не рассматривались с точки зрения потенциальных тиреостатиков – этим объясняется актуальность выбора объектов исследования. Исследование взаимодействия тиаамидов с иодом позволит ранжировать соединения как по реакционной способности в различных средах, так и классифицировать продукты взаимодействия, исходя из их молекулярного строения и спектральных характеристик. Знание физико-химических свойств гетероциклических тиаамидов даст возможность установить взаимосвязь «структура – свойство – функция» и разработать простые и экспрессные методики мониторинга потенциальных препаратов антитиреоидного действия.

## 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Реактивы и аппаратура

Органические растворители марки «хч» очищали по известным методикам [148]. Для приготовления рабочих растворов иода в хлороформе использовали дважды сублимированный иод марки «хч». Для титриметрии использовали водные растворы гидроксида натрия, соляной кислоты, иода и тиосульфата натрия, приготовленные из фиксаналов.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектры веществ регистрировались на спектрометре DPX-300 и DPX-600 фирмы “Bruker” (рабочая частота 300 МГц (600 МГц), ИК-спектры – на спектрометре “Varian 1000 FT-IR” с использованием в качестве иммерсионной среды вазелинового масла. ЭСП соединений регистрировали на спектрофотометрах “Cary 100”.

Измерение рН растворов производили на рН-метре “И-120,1”. Индикаторный электрод – стеклянный, электрод сравнения – хлоридсеребряный. Измерение потенциала исследуемых растворов производили на иономере “ЭВ-74” в режиме вольтметра. Для проведения окислительно-восстановительного титрования в качестве индикаторного электрода использовали платиновый электрод.

Для проведения электрофоретических исследований использовался прибор “Капель-103Р” с фотометрическим детектором ( $\lambda = 254$  нм) и программным обеспечением “Мультихром”. Спектры флуоресценции получали на спектрофлуориметре “Varian Cary Eclipse”.

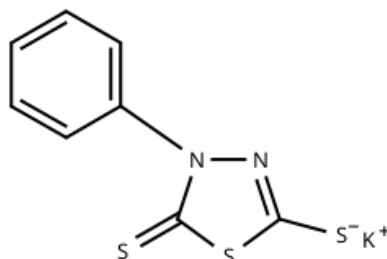
Термогравиметрический анализ проведен на STA 449 Jupiter (NETZSCH), оснащенном квадрупольным масс-спектрометром QMS 403 D Aeolos.

Масс-спектры соединений (электроспрей ионизация, энергия ионизации 1–3 эВ) получены на спектрометре “Thermo Finnigan Surveyor MSQ”.

Спектры КР получали при возбуждении образца поляризованным излучением аргонового лазера ( $\lambda = 514,5$  нм) с выходной мощностью 25 мВт и

регистрировали спектрометром "Renishau inVia", оснащенным фильтром NExT (Near-Excitation Tuneable filter) для анализа низкочастотной области спектров. Возбуждающее излучение фокусировали на образец с помощью оптического микроскопа "Leica".

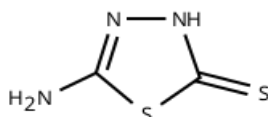
## 2.2 Объекты исследования



5-Меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолат калия (I)

$M = 264,43$  г/моль;  $t_{пл} = 250$  °С.

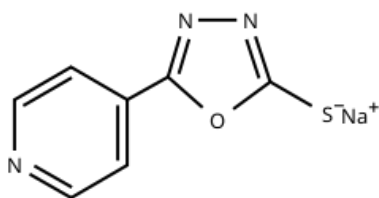
5-Меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолат калия (Alfa Aesar) – желтоватые игольчатые кристаллы со специфическим запахом. Растворим в воде, этаноле, ацетонитриле. Плохо растворим в хлороформе, четыреххлористом углероде.



5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-тион (II)

$M = 132,98$  г/моль;  $t_{пл} = 234$  °С.

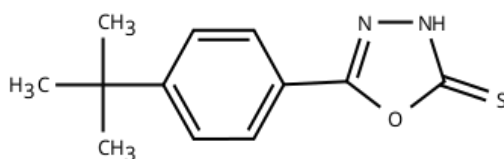
5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-тион – белый порошок. Синтезирован по методике [149]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле. Плохо растворим в воде, хлороформе, четыреххлористом углероде.



5-(Пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиолат натрия (**III**)

$M = 201,18$  г/моль;  $t_{пл} = 274,9$  °С.

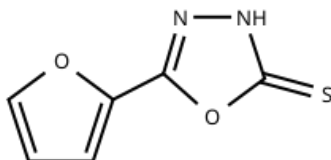
5-(Пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиолат натрия – порошок желтого цвета. Синтезирован по методике [150]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле. Плохо растворим в воде, хлороформе, четыреххлористом углероде.



5-(4-Трет-бутил)фенил-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тион (**IV**)

$M = 234,32$  г/моль;  $t_{пл} = 244$  °С.

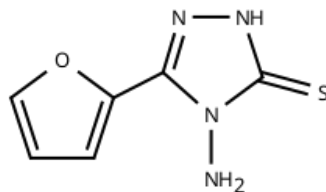
5-(4-Трет-бутил)фенил-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тион – белый порошок. Синтезирован по методике [151]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле, хлороформе, четыреххлористом углероде. Плохо растворим в воде.



5-(Фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тион (**V**)

$M = 168,17$  г/моль;  $t_{пл} = 213$  °С.

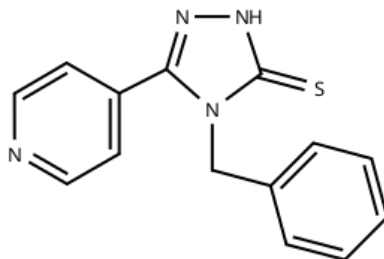
5-(Фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тион – бежевый порошок. Синтезирован по методике [152]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле, хлороформе, четыреххлористом углероде. Плохо растворим в воде.



4-Амино-5-(фуран-2-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (**VI**)

$M = 182,21$  г/моль;  $t_{пл} = 194-196$  °С.

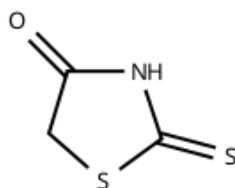
4-Амино-5-(фуран-2-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион – бежевый порошок. Синтезирован по методике [153]. Растворим в воде, этиловом спирте, ацетонитриле. Плохо растворим в хлороформе, четыреххлористом углероде.



4-Бензил-5(пиридин-4-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (VII)

$M = 268,34$  г/моль;  $t_{пл} = 239$  °С.

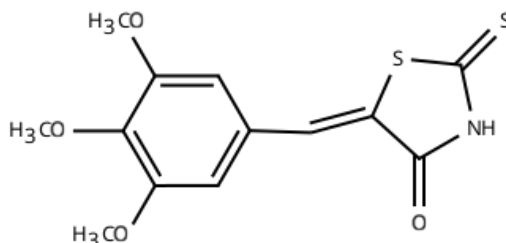
4-Бензил-5(пиридин-4-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион – бежевый порошок. Синтезирован по методике [154]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле, хлороформе, четыреххлористом углероде. Плохо растворим в воде.



2-Тиоксотиазолидин-4-он (роданин) (VIII)

$M = 133,18$  г/моль;  $t_{пл} = 170$  °С.

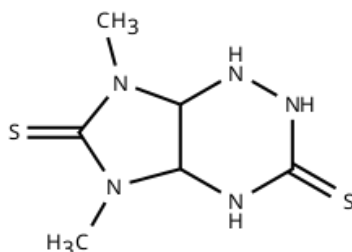
2-Тиоксотиазолидин-4-он – бежевый порошок. Синтезирован по методике [155]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле. Плохо растворим в воде, хлороформе, четыреххлористом углероде.



2-Тиоксо-5-(3,4,5-триметоксибензилиден)тиазолидин-4-он (IX)

$M = 311,37$  г/моль;  $t_{пл} = 200$  °С.

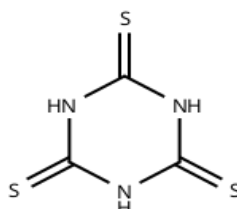
2-Тиоксо-5-(3,4,5-триметоксибензилиден) тиазолидин-4-он – желто-оранжевый порошок. Синтезирован по методике [156]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле, хлороформе, четыреххлористом углероде. Плохо растворим в воде.



5,7-Диметилтетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3,6(2*H*,4*H*)-дитион  
(X)

$M = 217,31$  г/моль;  $t_{пл} = 229-231$  °С.

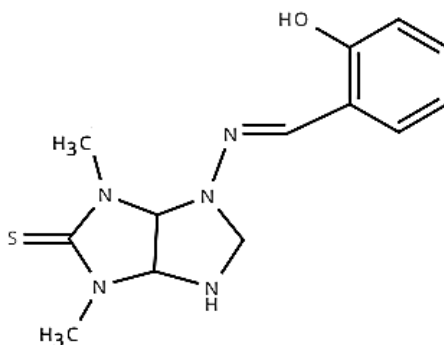
5,7-Диметилтетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3,6(2*H*,4*H*)-дитион – бежевый порошок. Синтезирован по методике [157]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле. Плохо растворим в воде, хлороформе, четыреххлористом углероде.



1,3,5-Триазин-2,4,6-тритион (тритиоциануровая кислота) (XI)

$M = 177,26$  г/моль;  $t_{пл} = 200$  °С.

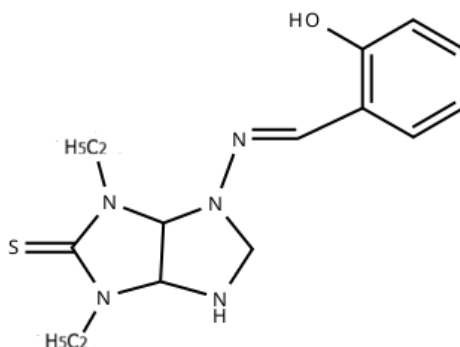
1,3,5-Триазин-2,4,6-тритион – желтые иглы со специфическим запахом (Alfa Aesar). Растворим в воде, этаноле, ацетонитриле. Плохо растворим в хлороформе, четыреххлористом углероде.



(*E*)-4-[(2-Гидроксibenзилиден)амино]-1,3-диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**XII**)

$M = 291,37$  г/моль;  $t_{пл} = 219-220$  °С.

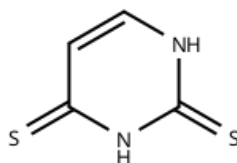
(*E*)-4-[(2-Гидроксibenзилиден)амино]-1,3-диметил-5-тиоксогексагидроимидазо-[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он – белые игольчатые кристаллы. Синтезирован по методике [158]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле. Плохо растворим в воде, хлороформе, четыреххлористом углероде.



(*E*)-4-[(2-Гидроксibenзилиден)амино]-5-тиоксо-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**XIII**)

$M = 319,43$  г/моль;  $t_{пл} = 220-222$  °С.

(*E*)-4-[(2-Гидроксibenзилиден)амино]-5-тиоксо-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он – белые игольчатые кристаллы. Синтезирован по методике [158]. Растворим в этиловом спирте, ацетонитриле. Плохо растворим в воде, хлороформе, четыреххлористом углероде.



Пиримидин-2,4(1H,3H)-дитион (дитиоурацил) (**XIV**)

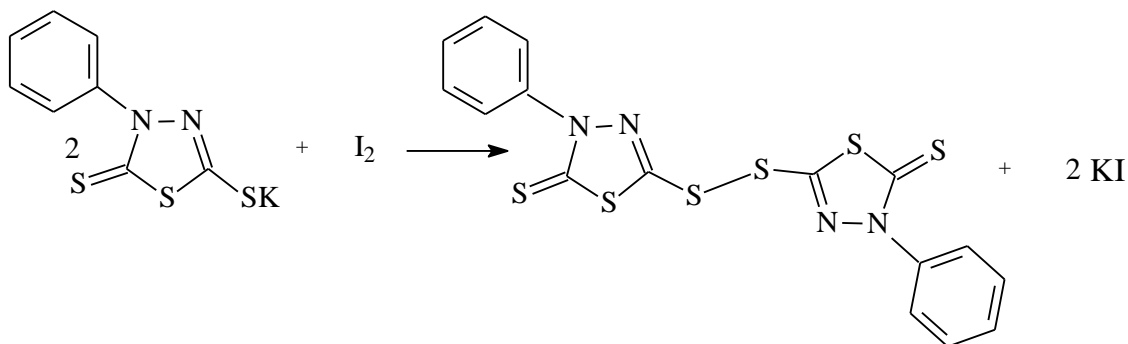
$M = 144,21$  г/моль;  $t_{пл} = 156$  °С.

Пиримидин-2,4(1H,3H)-дитион – желтый порошок со слабым специфическим запахом (Alfa Aesar). Растворим в этаноле, ацетонитриле. Плохо растворим в воде, хлороформе, четыреххлористом углероде.

### 2.3 Синтез соединений

5,5'-Дисульфандиилбис(3-фенил-1,3,4-тиадиазол)-2-тион (**XV**), был получен смешением этанольного раствора (1 мл) соединения **I** (0,1 ммоль; 0,0264 г) и хлороформного раствора (7,6 мл) молекулярного иода (0,05 ммоль, 0,0127 г). При медленном испарении растворителя были получены кристаллы светло-желтого цвета, имеющие форму прямоугольных пластинок. Выход продукта составил 71 %. Температура плавления соединения **XV** 123 °С.

Взаимодействие соединения **I** с иодом описывается уравнением:



Соединение **I**:

$^1\text{H}$  ЯМР (250 МГц,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  7,37 – 7,54 (м 5H, Ar – H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (62,9 МГц,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  /м.д): 123,88; 129,3; 129,75; 131,17; 148,11; 186,53.

ИК-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1239  $\nu(\text{C}=\text{S})$ ; 1352  $\nu(\text{C}-\text{N})$ ; 1596  $\nu(\text{C}=\text{N})$ .

*Соединение XV:*

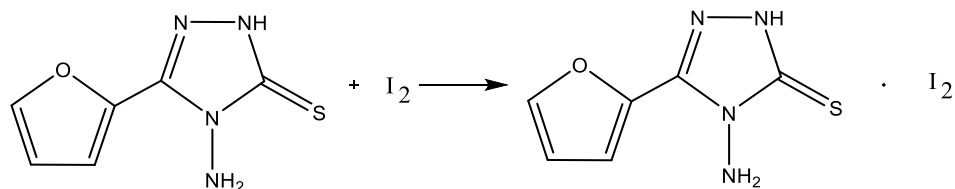
$^1\text{H}$  ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  7,43 – 7,71 (м 10H, Ar – H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (62,9 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  124,62; 129,17; 129,55; 138,74; 167,82; 185,62.

ИК-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1243  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , 1355  $\nu(\text{C}-\text{N})$ , 1611  $\nu(\text{C}=\text{N})$ .

Молекулярный аддукт XVI был получен смешением этанольного раствора (2 мл) соединения VI (0,1 ммоль, 0,0190 г) и хлороформного раствора (10 мл) молекулярного иода (0,3 ммоль, 0,0761 г). При медленном испарении растворителя были получены темно-коричневые игольчатые кристаллы. Выход продукта составил 95 %. Температура плавления находится в диапазоне 138–140 °С. Перекристаллизацию продукта осуществляли из этанольно-хлороформного раствора традиционным методом медленного насыщения раствора парами петролейного эфира.

Взаимодействие соединения VI с молекулярным иодом описывается уравнением:



*Соединение VI:*

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  5,18 (с 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,67 – 7,88 (м 3H, фурил – H); 13,71 (с 1H, N–H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  111,71; 113,80; 139,73; 142,66; 145,03; 166,38 (C=S).

ИК-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1618  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1533  $\nu(\text{N}-\text{C}=\text{S})$ ; 3266, 3277  $\nu(\text{N}-\text{H})$ ; 1238  $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ .

*Соединение XVI:*

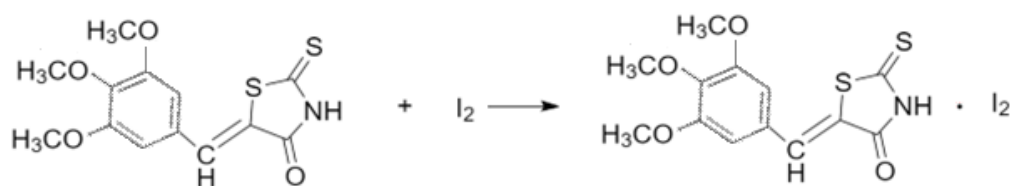
$^1\text{H}$  ЯМР (250 МГц,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  4,85 (с 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,71 – 7,93 (м 3H, фурил – H); 9,44 (с 1H, N–H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (62,9 МГц,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  112,27; 114,36; 137,73; 140,23; 143,29; 145,60 (C=S).

ИК-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3276  $\nu(\text{N-H})$ ; 1632  $\nu(\text{C=N})$ ; 1526  $\nu(\text{N-C=S})$ ; 1246  $\nu(\text{C-O-C})$ .

Аддукт XVII был получен смешением хлороформных растворов соединения IX (0,1 ммоль, 0,0311 г) и молекулярного иода (0,3 ммоль, 0,0761 г). При медленном испарении растворителя были получены прозрачные темно-красные пластинчатые кристаллы. Выход продукта составил 92 %. Температура плавления находится в диапазоне 168–170 °С. Перекристаллизацию продукта взаимодействия осуществляли традиционным методом медленного насыщения хлороформного раствора парами петролейного эфира.

Взаимодействие соединения IX с молекулярным иодом в хлороформе описывается уравнением:



*Соединение IX:*

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  3,89 (с 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,90 (с 6H,  $2\text{OCH}_3$ ); 6,68 (с 2H, Ar-H); 7,59 (с 1H, =CH-); 10,40 (с 1H, N-H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  56,29; 61,07; 108,07; 123,76; 128,27; 133,94; 140,98; 153,72; 168,68; 200,65.

ИК-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1702  $\nu(\text{C=O})$ ; 1597  $\delta(\text{N-H})$ ; 1500  $\nu(\text{C=CH})$ ; 1463  $\nu(\text{C=S})$ .

*Соединение XVII:*

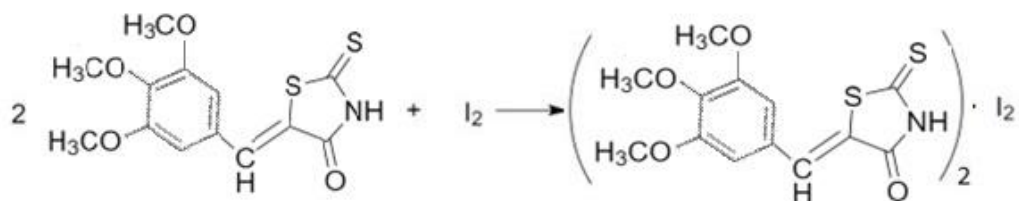
$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  3,90 (с 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,91 (с 6H,  $2\text{OCH}_3$ ); 6,69 (с 1H, Ar-H); 7,59 (с 1H, =CH-); 9,54 (с 1H, N-H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  56,32; 61,08; 108,08; 123,56; 128,22; 134,13; 141,08; 153,76; 168,02; 192,97.

ИК-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1700  $\nu(\text{C=O})$ ; 1576  $\delta(\text{N-H})$ ; 1499  $\nu(\text{C=CH})$ ; 1460  $\nu(\text{C=S})$ .

При использовании смеси хлороформа и хлористого метилена в качестве растворителей (объемное соотношение 1:1) был получен аддукт XVIII. Выход продукта составил 90 %. Температура плавления аддукта находится в диапазоне 263–264 °С.

Взаимодействие соединения IX с молекулярным иодом в смеси хлороформ/хлористый метилен описывается уравнением:



*Соединение XVIII:*

$^1\text{H}$  ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  3,90 (с 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,91 (с 6H,  $2\text{OCH}_3$ ); 6,70 (с 2H, Ar–H); 7,61 (с 1H, =CH–); 9,62 (с 1H, N–H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (62,9 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /м.д):  $\delta$  56,33; 61,12; 108,09; 123,49; 128,21; 134,40; 141,01; 153,77; 168,18; 193,18.

ИК-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1692  $\nu(\text{C}=\text{O})$ ; 1575  $\delta(\text{N}-\text{H})$ ; 1500  $\nu(\text{C}=\text{CH})$ ; 1462  $\nu(\text{C}=\text{S})$ .

#### 2.4 Методика потенциометрического титрования гетероциклических тиамидов с молекулярным иодом в водно-этанольной среде

Для определения типа взаимодействия тиамидов с молекулярным иодом и оценки степени протекания реакции (СП) в водно-этанольном растворе (1:1) было использовано обратное потенциометрическое титрование. Точные навески исследуемых соединений (с концентрациями, эквивалентными количеству 0,125 ммоль в 40 мл раствора) растворяли в водно-этанольном растворе (1:1) и добавляли избыток раствора иода ( $V_{\text{I}_2} = 10$  мл) с точно установленной концентрацией ( $C_{\text{I}_2} = 0,1$  н), после чего оставляли смесь в темном месте на 10 минут. Непрореагировавший иод оттитровывали при непрерывном перемешивании

раствором тиосульфата натрия с точно установленной концентрацией ( $C_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} = 0,1 \text{ н}$ ). Точку эквивалентности фиксировали иономером в режиме вольтметра. Проводили по три параллельных измерения.

Для оценки степени протекания реакции (СП) использовали выражение (1):

$$C_{\text{П}} = \frac{V(I_2) \cdot C(I_2) - V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) \cdot C(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)}{v} \cdot 100 \% \quad (1)$$

Где  $V_{I_2}$  – объем добавленного раствора иода, мл;

$C_{I_2}$  – концентрация стандартного раствора иода, добавленного к тиоамиду, моль-экв/л;

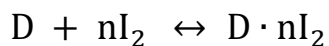
$V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$  – объем раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование, мл;

$C_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$  – концентрация стандартного раствора тиосульфата натрия, моль-экв/л;

$v$  – общее количество тиоамида, ммоль-экв;

## **2.5 Методика спектроскопического определения устойчивости молекулярных аддуктов тиоамидов с молекулярным иодом в хлороформе**

Для определения состава молекулярных аддуктов тиоамидов с иодом и расчета соответствующих констант устойчивости в хлороформном растворе, был использован спектрофотометрический метод сдвига равновесия, который позволяет проводить расчет константы устойчивости методом наименьших квадратов по уравнению (3), представляющим собой линейную анаморфозу уравнения (2):



$$\beta = \beta_1 \cdot \beta_2 = \frac{[D \cdot nI_2]}{[D] \cdot [I_2]^n} \quad (2)$$

Где  $D$  – соответствующий тиоамид.

$$\lg \frac{A_i}{A_{\text{пред}} - A_i} = \lg \beta + n \lg \left( C_{I_2} - \frac{A_i}{A_{\text{пред}}} \cdot C_D \right) \quad (3)$$

$A_i$  – оптическая плотность промежуточных растворов в максимуме светопоглощения аддукта;

$A_{\text{пред}}$  – оптическая плотность раствора при практически полном связывании соединения в аддукт;

$\beta$  – константа устойчивости комплекса переноса заряда из равенства (2);

$n$  – число молекул иода, координируемых соединением;

$C_{I_2}$  – общая концентрация молекулярного иода;

$C_D$  – общая концентрация тиамида.

Также для расчета констант устойчивости использовалась функция среднеиодного числа, характеризующая количество молекул иода, координируемых одной молекулой тиамида [159]. Метод позволяет определить константу устойчивости аддукта по полосе поглощения свободного иода. Равновесная концентрация иода рассчитывается из оптической плотности в максимуме полосы поглощения иода 509 нм по уравнению  $[I_2] = A/(\mathcal{E} \cdot l)$ , где  $\mathcal{E}$  – молярный коэффициент светопоглощения молекулярного иода;  $l$  – толщина поглощающего слоя. Для каждой равновесной концентрации иода определяется соответствующее значение  $\bar{n}_{I_2}$  по уравнению (4):

$$\bar{n}_{I_2} = (C_{I_2} - [I_2])/C_D \quad (4)$$

Расчет константы устойчивости выполняют по уравнению (5):

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

Данная формула может быть использована, если значения среднеиодного числа находятся в пределах

$$0 < \bar{n}_{I_2} < 1.$$

При двуступенчатом комплексообразовании  $0 < \bar{n}_{I_2} < 2$ , расчет проводится по формуле (6):

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

Электронные спектры хлороформных растворов с различным соотношением концентраций исследуемых веществ и иода получены на спектрофотометре «Cary 100» в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1,0 см в УФ (200–300 нм) и видимой (350–650 нм) областях. В качестве исходных использовались хлороформные растворы  $1,0 \cdot 10^{-3}$  моль/л исследуемых веществ и молекулярного иода. Исследовались серии хлороформных растворов с постоянной концентрацией тиона и переменной концентрацией молекулярного иода.

## 2.6 Рентгеноструктурное исследование монокристаллических образцов соединений

Экспериментальный набор интенсивностей отражений для дисульфида XV получен на дифрактометре SMART APEX II CCD ( $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0,71073 \text{ \AA}$ , графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta < 58,66^\circ$ ) при температуре 120 К. Кристаллическая структура решена прямым методом по  $F^2_{\text{hkl}}$  в анизотропном приближении.

Экспериментальные наборы интенсивностей отражений для соединений XVI - XVIII были получены на дифрактометре «SuperNova Dual Cu at zero Atlas» ( $\lambda(\text{CuK}\alpha) = 1,54184 \text{ \AA}$ , зеркальный монохроматор,  $\omega$ -сканирование) при температуре 100 К для XVI и XVII, и при температуре 293 К для XVIII. Кристаллические структуры решены прямым методом по  $F^2_{\text{hkl}}$  в анизотропном приближении. Коэффициенты поглощения были уточнены с помощью программы SADABS [160]. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL [161].

Основные кристаллографические характеристики структур XV–XVIII представлены в таблице 2. Молекулярные структуры соединений XV–XVIII представлены на рисунках 22, 24, 27, 28 в разделе 3.

Таблица 2 – Кристаллографические характеристики соединений XV–XVIII

Номер соединения	XV	XVI	XVII	XVIII
Номер депонирования CCDC	1575843	1847421	1818679	1872193
Молекулярный вес	450,64	436,01	564,16	876,53
Сингония	Триклинная	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	P-1	P2 <sub>1</sub>	P-1	P 2 <sub>1</sub> /n
a, Å	8,8166(5)	10,4679(6)	5,0280(2)	7,3241(3)
b, Å	13,2398(7)	4,6885(3)	21,0684(8)	7,8530(3)
c, Å	16,1522(8)	11,6913(8)	21,2590(8)	27,0316(12)
α, град	97,1090(10)	90	119,305(4)	90
β, град	90,1590(10)	92,903(6)	95,943(3)	93,027(4)
γ, град	93,6000(10)	90	90,005(3)	90
Объем ячейки, Å <sup>3</sup>	1867,15(17)	573,06(7)	1949,91	1552,58
Z	4	2	4	2
ρ <sub>расч</sub> Г/см <sup>3</sup>	1,603	2,527	1,921	1,875
Коэффициент поглощения, мм <sup>-1</sup>	0,741	44,641	0,121	2,345
F(000)	920	400	1068	860
Диапазон 2θ	1,88–29,33	7,572–144,99	4,169–75,709	3,5000–30,7080
Диапазоны индексов	-12 ≤ h ≤ 12, -18 ≤ k ≤ 18, -22 ≤ l ≤ 22	-12 ≤ h ≤ 12, -5 ≤ k ≤ 5, -14 ≤ l ≤ 14	-6 ≤ h ≤ 6, -25 ≤ k ≤ 25, -25 ≤ l ≤ 24	-9 ≤ h ≤ 9, -6 ≤ k ≤ 10, -35 ≤ l ≤ 30
Число отражений	46366	4909	16213	3567
Число независимых отражений	10198	2259	7313	3042
R <sub>int</sub>	0,0422	0,0628	0,0686	0,0628

R ( $I > 2\sigma(I)$ )	R1 = 0,0348 wR2 0,0726	R1 = 0,0425 wR2 = 0,0996	R1 = 0,0660 wR2 = 0,1815	R1 = 0,0505 wR2 = 0,0880
R (для независимых отражений)	R1 = 0,0470 wR2 = 0,0795	R1 = 0,0460 wR2 = 0,1027	R1 = 0,0767 wR2 = 0,1967	R1 = 0,0619 wR2 = 0,0918
Величина максимального и минимального остаточного пика, $e \cdot \text{Å}^{-3}$	0,441; -0,318	1,13; -1,00	2,567; -1,957	1,193; -0,925
Коэффициенты пропускания, $T_{\min}$ и $T_{\max}$	-	0,407; 1,000	0,035; 0,332	0,632; 0,626

Избранные геометрические параметры структуры XV приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Величины некоторых длин связей (Å) и валентных и торсионных углов (°) в структуре соединения XV

Параметр	Величина
Длина связи (Å)	
S(3)–C(8)	1,7692(18)
S(3)–S(4)	2,0577(6)
S(4)–C(9)	1,7601(18)
S(3')–S(4')	2,0583(6)
S(4')–C(9')	1,7554(18)
S(3')–C(8')	1,7683(18)
Валентные углы (°)	
C(8)–S(3)–S(4)	100,00(6)
C(9)–S(4)–S(3)	99,46(6)
Торсионный угол (°)	

Параметр	Величина
C(8)–S(3)–S(4)–C(9)	86,15(8)

## 2.6 Масс-спектрометрия высокого разрешения

Масс-спектр высокого разрешения соединения XV включает в себя изотопный кластер  $m/z$ ,  $I_{\text{отн}} (\%)$   $M+nH$  [ $C_{16}H_{10}N_4S_6$ ]: 450,9293 (100), 451,9313 (25), 452,9261 (30), 453,9274 (5), 454,9226 (1,5).

Теоретический расчет ионных пиков изотопного кластера масс-спектра высокого разрешения  $m/z$ ,  $I_r (\%)$   $M+nH$  [ $C_{16}H_{10}N_4S_6$ ]: 450,9302 (100), 451,9334 (23), 452,9262 (30), 453,9294 (5), 454,9219 (1).

## 2.7 Определение констант связывания гетероциклических тиамидов с альбумином методом флуоресцентной спектроскопии

Равновесие ассоциации альбумина (Alb) с тиамидом (ТА):  $Alb + nTA \rightleftharpoons AlbTA_n$  характеризуется константой устойчивости  $K = \frac{[AlbTA_n]}{[Alb][TA]^n}$ , где  $n$  – число связывающих сайтов молекулы белка.

Спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре Varian Cary Eclipse при длинах волн облучающего света 280 нм (возбуждается тирозиновый и триптофановый фрагменты белка) и 295 нм (возбуждается триптофановый фрагмент белка) при постоянной концентрации альбумина ( $5,0 \cdot 10^{-6}$  моль/л) и переменной – тиамида. Применяли фосфатный буфер со значением  $pH = 7,35$ , близким к  $pH$  крови. По степени уменьшения флуоресценции были рассчитаны константы устойчивости комплекса белок-тиамид линейным методом наименьших квадратов. Равновесную концентрацию альбумина при  $n = 1$  рассчитывали по формуле (7):

$$[Alb] = \frac{I_i}{I_{\text{пред}}} \cdot C_{alb} \quad (7)$$

$$\text{Откуда } \lg \frac{I_{\text{пред}} - I_i}{I_i} = \lg K + \lg \left( C_{\text{ТА}} - C_{\text{Аlb}} + \frac{I_i}{I_{\text{пред}}} \cdot C_{\text{Аlb}} \right) \quad (8)$$

Где  $I_{\text{пред}}$ ,  $I_i$  – интенсивность флуоресценции БСА до и после взаимодействия с веществом;

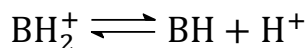
$C_{\text{Аlb}}$ ,  $C_{\text{ТА}}$  – аналитические концентрации альбумина и препарата, соответственно.

## 2.8 Определение констант диссоциации соединений методом потенциометрического титрования

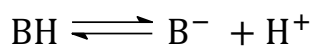
Определения констант протолитических равновесий в водно-этанольном растворе проводилось методом потенциометрического титрования протолитов со стеклянным индикаторным электродом и хлоридсеребряным электродом сравнения.

Для потенциометрического титрования использовался титруемый раствор объемом 40 мл, содержащий 0,2 ммоль тиоамида, в смеси этанола и воды, взятых в соотношении 1:1. Для протонирования молекул тиона добавлялось эквимолярное количество (2,0 мл 0,1 н) HCl. Ионная сила раствора ( $\mu = 1$ ) поддерживалась постоянной благодаря добавлению KCl (0,2982 г). Титрование проводили из бюретки объемом 5 мл раствором 0,1 н NaOH при постоянном перемешивании.

Для тиоамидов, являющимися амфолитами, протолитические равновесия в общем виде описываются уравнениями (9) и (10):



$$K_{\text{ВН}} = K_{\frac{\text{ВН}_2^+}{\text{ВН}}} = \frac{[\text{ВН}][\text{Н}^+]}{[\text{ВН}_2^+]} \quad (9)$$



$$K_{\text{а}} = K_{\frac{\text{ВН}}{\text{В}^-}} = \frac{[\text{В}^-][\text{Н}^+]}{[\text{ВН}]} \quad (10)$$

Расчет рК протолитических равновесий проводился методом наименьших квадратов (МНК) по уравнениям (11) и (12):

$$\lg A = pK_{\text{BH}^+} - \text{pH} \quad (11)$$

$$A = \frac{(1-a) \cdot C_B \cdot \left[ \frac{V_{\text{нач}}}{V_{\text{нач}} + V_i} \right] - [H^+] + [OH^-]}{a \cdot C_B \cdot \left[ \frac{V_{\text{нач}}}{V_{\text{нач}} + V_i} \right] + [H^+] - [OH^-]}$$

$$\lg A = \text{pKa} - \text{pH} \quad (12)$$

$$A = \frac{(2-a) \cdot C_B \cdot \left[ \frac{V_{\text{нач}}}{V_{\text{нач}} + V_i} \right] - [H^+] + [OH^-]}{(a-1) \cdot C_B \cdot \left[ \frac{V_{\text{нач}}}{V_{\text{нач}} + V_i} \right] + [H^+] - [OH^-]}$$

где  $C_B$  – концентрация титруемого соединения с учетом разбавления в процессе титрования, моль/л;

$[OH^-]$  – равновесная концентрация гидроксид-ионов, моль/л;

$[H^+]$  – равновесная концентрация ионов водорода, моль/л;

$V_{\text{нач}}$  – начальный объем раствора

$V_i$  – объем добавленного раствора NaOH;

$a$  – степень нейтрализации (13):

$$a = \frac{C_{\text{NaOH}} \cdot V_{\text{NaOH}}}{\nu} \quad (13)$$

$C_{\text{NaOH}}$  – концентрация гидроксида натрия, моль/л;

$V_{\text{NaOH}}$  – объем гидроксида натрия, мл;

$\nu$  – количество титруемого вещества, ммоль.

Для более точного определения констант диссоциации использовали взвешенный метод наименьших квадратов (Вз.МНК). Значения весового коэффициента ( $W$ ) находили по формуле (14):

$$W = \frac{1}{S_y^2} \quad (14)$$

$$\frac{S_y}{S_{\text{pH}}} = \frac{dy}{dpH} = 1 + \frac{C_R ([H^+] + [OH^-])}{\{(1-a)C_R + [OH^-] - [H^+]\} \{aC_R - [OH^-] + [H^+]\}} \quad (15)$$

$$S_y = dy = S_{\text{pH}} \times \left( 1 + \frac{([OH^-] + [H^+])C_R}{\{(1-a)C_R + [OH^-] - [H^+]\} \{aC_R - [OH^-] + [H^+]\}} \right) \quad (16)$$

где  $S_{pH}$  – инструментальная погрешность определения pH иономером И-120.1, равная 0,04.

По данным потенциметрического титрования получены уравнения, указанные в таблице 4.

Таблица 4 – Уравнения прямых, рассчитанные МНК для соединений I–XIV ( $y = \lg A$ ,  $x = pH$ ) и коэффициенты корреляции ( $\rho$ )

Соединение	Уравнение	$\rho$
<b>I</b>	$y = -1,00x + 2,47$	0,990
<b>II</b>	$y = -1,01x + 2,43$	0,990
	$y = -1,00x + 7,06$	0,998
<b>III</b>	$y = -1,00x + 4,25$	0,996
<b>IV</b>	$y = -1,02x + 5,06$	0,995
<b>V</b>	$y = -1,00x + 4,57$	0,995
<b>VI</b>	$y = -1,03x + 8,14$	0,995
<b>VII</b>	$y = -1,01x + 2,90$	0,997
	$y = -1,01x + 7,24$	0,998
<b>VIII</b>	$y = -1,00x + 2,03$	0,997
	$y = -1,00x + 6,19$	0,996
<b>IX</b>	$y = -1,01x + 2,51$	0,998
	$y = -1,00x + 7,06$	0,999
<b>X</b>	$y = -1,01x + 2,67$	0,995
	$y = -1,01x + 9,98$	0,995
<b>XI</b>	$y = -1,01x + 2,36$	0,998
	$y = -1,01x + 5,61$	0,998
<b>XII</b>	$y = -1,00x + 2,35$	0,997
	$y = -1,01x + 9,37$	0,998
<b>XIII</b>	$y = -1,01x + 2,29$	0,997

Соединение	Уравнение	$\rho$
	$y = -1,01x + 9,37$	0,999
<b>XIV</b>	$y = -1,00x + 7,52$	0,999

## 2.9 Определение антиоксидантной активности

Для исследования антирадикальной (антиоксидантной) активности тиоамидов была исследована кинетика реакции взаимодействия тиоамидов с ДФПГ, рисунок 21.

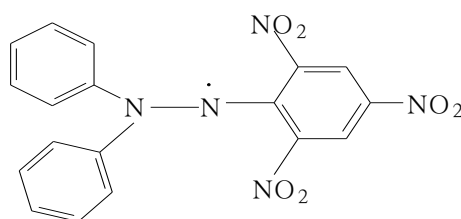


Рисунок 21 – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил

ДФПГ – кристаллическое вещество фиолетового цвета, хорошо растворимое в спирте, ацетонитриле, четыреххлористом углероде, хлороформе.  $M = 394,32$  г/моль,  $t_{пл} = 135$  °С.

Взаимодействие хромоген-радикала с эквивалентным количеством тиоамида

$$\text{ДФПГ} \cdot + \text{RH} \rightarrow \text{ДФПГ} - \text{H} + \text{R} \cdot$$

описывается кинетическим уравнением реакции второго порядка (17):

$$\frac{1}{c^0 - x} = kt + \frac{1}{c^0} \quad (17)$$

где  $c^0$  – исходная концентрация компонентов реакции, моль/л;

$X$  – координата реакции, моль/л;

$t$  – время, мин;

$k$  – константа скорости, моль<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>.

Антиоксидантная активность соединений оценивалась исходя из величины констант скорости их взаимодействия с радикалом, которые определяли

спектрофотометрическим методом с использованием уравнения (17). Исходные растворы тионов с концентрацией  $1,0 \cdot 10^{-3}$  моль/л и окислителя (ДФПГ) с концентрацией  $4,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л готовили растворением точной навески в соответствующем растворителе. В качестве растворителей применяли ацетонитрил, этанол (с добавлением уксусной кислоты), четыреххлористый углерод. Для оценки констант скорости реакций второго порядка использовали растворы с изомолярными концентрациями компонентов  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л.

ДФПГ, растворенный в  $C_2H_5OH$ , поглощает свет при длине волны 518 нм и имеет коэффициент экстинкции  $\epsilon = 7,60 \cdot 10^3$  (моль/л · см) $^{-1}$ ; растворенный в  $CH_3CN$  – поглощает свет при длине волны 519 нм и имеет  $\epsilon = 1,12 \cdot 10^4$  (моль/л · см) $^{-1}$ ; растворенный в  $CCl_4$  – поглощает свет при длине волны 517 нм и имеет  $\epsilon = 1,45 \cdot 10^4$  (моль/л · см) $^{-1}$ . Гипохромия полосы поглощения ДФПГ при данных длинах волн свидетельствовала о степени взаимодействия соединений с радикалом (см. рис. 22).

В качестве эталонного антиоксиданта выбран тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота). Тролокс является водорастворимым аналогом витамина Е и используется для уменьшения окислительного стресса. Если в реакции тиоамида с ДФПГ величина константы скорости больше, чем у аналогичной реакции с тролоксом, то соединение обладает высокой антирадикальной активностью.

Константу относительной антиоксидантной активности соединений рассчитывают по формуле (18):

$$k_{RAA} = (k' / k_{Trolox}) \cdot 100 \% \quad (18)$$

где  $k'$  – константа скорости исследуемого соединения в соответствующем растворителе, (моль/л · мин) $^{-1}$ ;

$k_{Trolox}$  – константа скорости взаимодействия тролокса (в  $C_2H_5OH = 6,71 \cdot 10^4$  и  $CH_3CN = 2,39 \cdot 10^4$ , (моль/л · мин) $^{-1}$ ).

Важной кинетической характеристикой реакции является время полупревращения. Это время, за которое концентрация исходного вещества уменьшается вдвое. Время полупревращения рассчитывали по формуле (19):

$$T_{EC50} = \frac{1}{K' \cdot C_0} \quad (19)$$

$T_{EC50}$  – время, мин.

Согласно литературным источникам [162], антиоксиданты с большей скоростью реагируют с ДФПГ в полярных (ионизирующих) растворителях за счет последовательной потери протона и переноса электрона, так называемого SPLET эффекта. В апротонных растворителях или в присутствии кислоты перенос атома водорода достаточно медленный. С целью нивелирования SPLET эффекта в этанольный раствор добавляли 10 ммоль/л  $CH_3COOH$ . Таким образом, взаимодействие исследуемых тиоамидов с ДФПГ, вероятно, будет происходить по механизму прямого переноса атома водорода – НАТ.

Вид спектров поглощения ДФПГ в отсутствие и в присутствии антиоксиданта показан на примере соединения **II** на рисунке 22.

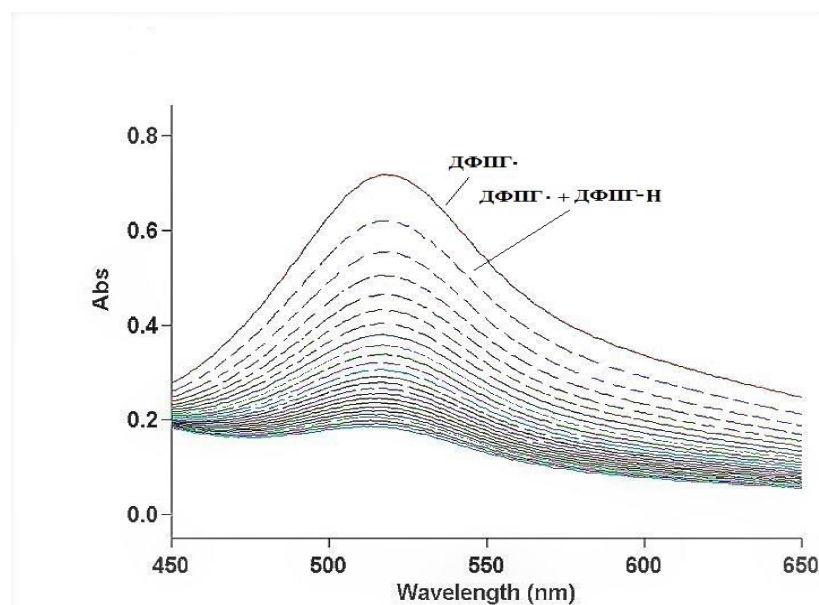


Рисунок 22 – Вид спектров поглощения ДФПГ в отсутствие (ДФПГ· (—)) и в присутствии антиоксиданта (ДФПГ·+ ДФПГ-H (---)) на примере соединения **II**

## 2.10 Исследование электрофоретического поведения гетероциклических тиамидов

Высокая чувствительность электрофоретического метода, а также неоспоримые преимущества, которые он дает при исследовании объектов сложного состава, определяют широкое применение КЭ с фотометрическим детектором для анализа биологически активных соединений и фармакологического изучения ряда современных синтетических и природных лекарственных веществ.

Методом КЭ было изучено электрофоретическое поведение исследуемых соединений, и подобраны оптимальные условия их идентификации, установления подлинности и чистоты. В качестве ведущего электролита использован боратный буферный раствор с  $\text{pH} = 9,18$ . Рабочие растворы готовили разбавлением исходных. Для приготовления стандартных растворов точную навеску препаратов растворяли в этиловом спирте в мерной колбе.

Рабочее напряжение составляло 20 кВ и было постоянным во всех экспериментах. Разделение вели на немодифицированном кварцевом капилляре внутренним диаметром 75 мкм и длиной 60 см (эффективная длина 50 см). Перед анализом капилляр последовательно промывали по 10 мин 1 моль/л HCl, дистиллированной водой, 0,5 моль/л NaOH, водой и ведущим электролитом. Между экспериментами капилляр промывали 5 мин фоновым электролитом. Пробу вводили гидродинамическим способом при давлении 30 мбар в течение 10 с. Полученные растворы фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм.

## 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Взаимодействие гетероциклических соединений с молекулярным иодом

В соответствии со сформулированной целью исследования и поставленными выше задачами нами было рассмотрено взаимодействие тиоамидов с иодом в полярной (водно-этанольной) и слабополярной (хлороформной) среде. Было установлено, что практически все тиоамиды окисляются иодом в водно-этанольной среде до дисульфидов и лишь некоторые из них формируют комплексы средней стабильности в хлороформном растворе. Однако выделить в твердом виде продукты взаимодействия соединений с молекулярным иодом удалось только для тионов **I**, **VI**, **IX**. Для остальных тиоамидов продукты не были получены вследствие окислительной десульфуризации, индуцируемой кислородом в этанольных растворителях и вследствие слабой устойчивости комплексов в твердом состоянии при их выделении из хлороформных растворов. Подробное обсуждение полученных результатов будет рассмотрено ниже.

#### 3.1.1 Взаимодействие в водно-этанольной среде

Для определения типа взаимодействия тиоамидов с молекулярным иодом и оценки степени протекания (СП) реакции в водно-этанольном растворе было использовано обратное потенциометрическое титрование. Исследование взаимодействия тиоамидов с иодом показало, что практически все соединения реагируют с иодом в полярной среде, исключение составляют соединения **VI** и **IX**, которые не взаимодействуют с иодом.

Для тиоамидов **I**, **II**, **VII**, **VIII**, **XII** и **XIII** характерна величина СП, близкая к 100 %, что соответствует одноэлектронному окислению. Рассчитанные величины СП приведены в таблице 5. В полярных растворителях данные тионы быстро окисляются до тиильных радикалов с потерей атома водорода за счет низких адиабатических потенциалов ионизации (~ 9 эВ) [163], а далее тиильные радикалы димеризуются с образованием дисульфидов:



Таблица 5 – Результаты потенциометрического титрования исследуемых соединений, СП – степень протекания реакции, %

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

Для соединений: **III, IV, V, X, XI** и **XIV** значения степени протекания реакции превышают 100 %. Это может свидетельствовать о том, что данные тиамиды, по-видимому, подвергаются многоэлектронному окислению с образованием сульфоксидов за счет высокой реакционной способности по отношению к активным формам кислорода.

Таким образом, на основании полученных данных можно разделить исследуемые тиамиды по реакционной способности в водно-этанольной среде на три группы:

1 группа – соединения, подвергающиеся одноэлектронному окислению иодом с образованием дисульфидов: **I, II, VII, VIII, XII, XIII**;

2 группа – соединения, подвергающиеся многоэлектронному окислению иодом с образованием дисульфидов и сульфоксидов: **III - V, X, XI** и **XIV**;

3 группа – соединения, не окисляющиеся иодом: **VI, IX**.

Попытка выделить в твердом виде продукты взаимодействия тиамидов **I, II, VIII, XI** и **XIV** с иодом из этанола 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 было исследована способность тиамидов к взаимодействию с молекулярным иодом в хлороформе – растворителе, способном участвовать в координации молекулы иода тиамидом с образованием молекулярных комплексов. Исследование комплексообразования тиамидов с иодом было проведено спектрофотометрическим методом.

### **3.1.2 Взаимодействие в хлороформе, устойчивость молекулярных аддуктов**

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

1 группа: соединения **I, VI, VII, IX, X** в хлороформном растворе образуют комплексы 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.

Образование КПЗ тиамидов с иодом подтверждалось появлением новой полосы поглощения на электронном спектре поглощения в диапазоне  $\lambda \approx 280–350$  нм, что вызывало изменение окраски хлороформного раствора с розового на оранжевый. Появление новой полосы поглощения в этом диапазоне длин волн характерно для КПЗ тиамидов с иодом [23].

ЭСП комплексов 5-меркапто-3-фенил-1, 3, 4-тиадиазол-2-тиолата калия (**I**) с иодом представлены на рисунке 23. ЭСП аддуктов с иодом остальных соединений отличаются друг от друга лишь положением максимумов поглощения.

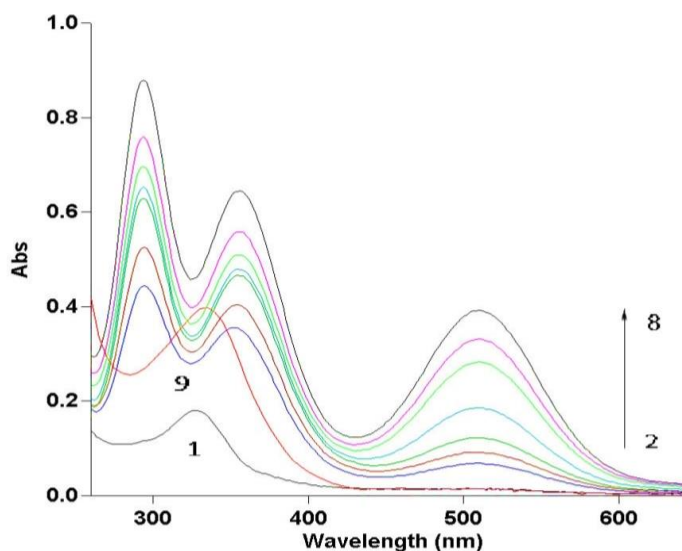


Рисунок 23 – Электронные спектры поглощения растворов с постоянной концентрацией дитиона ( $2 \times 10^{-5}$  моль/л) и переменной концентрацией молекулярного иода: 0 (1),  $8,0 \times 10^{-5}$  (2),  $1,2 \times 10^{-4}$  (3),  $1,6 \times 10^{-4}$  (4),  $2,4 \times 10^{-4}$  (5),  $3,6 \times 10^{-4}$  (6),  $4,0 \times 10^{-4}$  (7),  $4,8 \times 10^{-4}$  (8) моль/л в хлороформе, (9)  $2 \times 10^{-5}$  моль/л 5,5'-дисульфандиилбис(3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион)

Для определения состава молекулярных аддуктов тиамидов **I**, **VI**, **VII**, **X** с иодом и расчета соответствующих констант устойчивости в хлороформном растворе, использовали функцию среднеиодного числа. В случае соединения **IX** расчет проводился по полосе поглощения аддукта ( $\lambda = 402$  нм), поскольку один из максимумов КПЗ совпадает с максимумом поглощения свободного иода ( $\lambda = 510$  нм).

Значения логарифмов констант устойчивости комплексов тиамидов с иодом, длины волн исходных веществ и КПЗ указаны в таблице 6.

Таблица 6 – Значения логарифмов констант устойчивости ( $\lg\beta$ ) комплексов тиамидов с иодом, длины волн исходных веществ ( $\lambda_{\text{тиоамида}}$ , нм) и КПЗ ( $\lambda_{\text{КПЗ}}$ , нм)

Соединение	$\lambda_{\text{тиоамида}}$	$\lambda_{\text{КПЗ}}$	$\lg\beta$
<b>I</b>	326	289, 354	5,07; 7,91
<b>VI</b>	245	247	3,89

Соединение	$\lambda_{\text{тиоамида}}$	$\lambda_{\text{КПЗ}}$	$\lg\beta$
<b>VII</b>	285	286	3,47
<b>IX</b>	287, 402	287, 402, 510	4,33
<b>X</b>	296	298	3,99

Рассмотренные авторами монотиольные тиадиазольные аналоги 1,3,4-тиадиазолин-2-тион ( $\lg\beta_1 = 2,6$ ) [164] и 5-метил-1,3,4-тиадиазолин-2-тион ( $\lg\beta_1 = 3,09$ ) [101] обладают  $\sigma$ -донорной активностью по отношению к молекулярному иоду, причем введение  $\text{CH}_3$ -группы в пятое положение гетероцикла увеличивает прочность  $\sigma$ -комплекса в хлороформном растворе. При сопоставлении рассчитанных значений логарифмов констант устойчивости соединения **I** и тиадиазольных аналогов можно заключить, что введение  $\text{C}_6\text{H}_5$ -группы в третье положение также приводит к увеличению донирующей способности по отношению к молекулярному иоду. Наличие второй тионной группы в структуре соединения **I** приводит к формированию комплекса «тиоамид – иод» состава 1:2 ( $n = 2$ ).

Производные триазола – 1,2,4-триазолин-2-тион ( $\lg\beta_1 = 2,56$ ) и 4-метил-1,2,4-триазолин-2-тион ( $\lg\beta_1 = 3,16$ ) – также были изучены в работах [105, 164]. Установлено, что наличие заместителей в пятом положении гетероциклов **VI** ( $\lg\beta_1 = 3,89$ ) и **VII** ( $\lg\beta_1 = 3,47$ ) также приводит к увеличению устойчивости  $\sigma$ -комплексов с молекулярным иодом по сравнению с производными триазола, рассмотренными выше.

Роданин (соединение **VIII**) не образует КПЗ с иодом, в то же самое время, его замещенный аналог (соединение **IX**) образует  $\sigma$ -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 ( $n = 1$ ), характеризующийся средней устойчивостью ( $\lg\beta_1 = 3,99$ ).

Для семейства оксадиазола и гликольурила не происходило комплексообразование, вероятно, из-за природы гетероцикла.

Таким образом, комплексообразование в системе «тиоамид-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

Выделенный в твердом виде продукт взаимодействия соединения **I** с молекулярным иодом представляет собой дисульфид XV [165]. Молекулярная структура соединения XV приведена на рисунке 24. В главе 3.1.1 было показано, что окисление соединения **I** иодом в водно-этанольной среде приводит к образованию дисульфида, при этом в чистом этаноле при взаимодействии вещества с иодом происходит полная десульфуризация. В хлороформном же растворе соединение **I** образует довольно устойчивый  $\sigma$ -комплекс ( $\lg\beta_1 = 5,07$ ,  $\lg\beta_2 = 7,91$ ) состава 1:2. При этом данный комплекс формируется при малых концентрациях компонентов в хлороформном растворе, при увеличении концентрации веществ с целью выделения продукта в твердом виде происходила десульфуризация тиоамида. Образование дисульфида в смешанном растворителе (этанол/хлороформ), где доля этанола составляла ~5 %, вероятней всего, можно объяснить более мягким окислением соединения **I** триодид ионом.

В соединении XV по данным рентгеноструктурного анализа 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) [44].

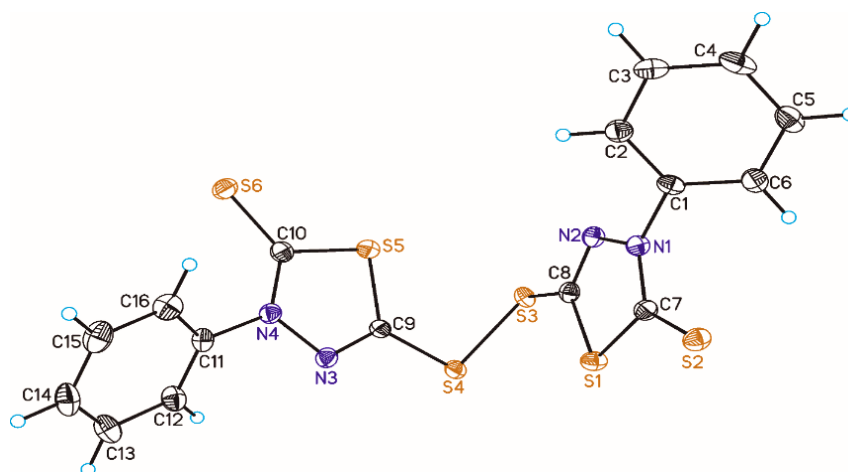


Рисунок 24 – Молекулярная структура соединения XV (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с 50 % вероятностью)

Кристаллическая упаковка структуры соединения XV приведена на рисунке 25. Асимметричная элементарная ячейка соединения XV содержит две молекулы ( $Z' = 2$ ). В обеих молекулах бензольные и соседние триазольные кольца не являются копланарными (соответствующий торсионный угол C–C–N–N варьируется в диапазоне от 37 до 54°). Две независимые молекулы принимают несколько различные конформации, что отражается в различных значениях торсионных углов N3–C9–S4–S3 и C2–C1–N1–N2, равных – 161,0(2) и 54,1(2)° для первой независимой молекулы и – 175,7(2) и 37,7(2)° для второй.

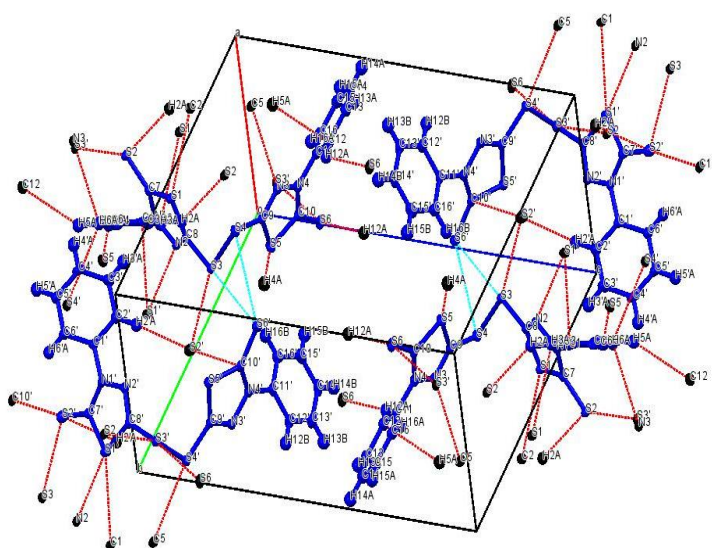


Рисунок 25 – Супрамолекулярные взаимодействия в кристаллической структуре соединения XV

Интересной особенностью кристаллической структуры являются множественные межмолекулярные контакты типа S...S, образованные атомами серы дисульфидного мостика и экзоциклическими атомами серы тиadiaзольного 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).

Аналогичные наблюдения были отмечены ранее для со-кристаллов, сольватов и кристаллов с  $Z' \geq 2$  [166–168]. Межмолекулярные контакты S(2)...S(3') 3,201 Å, а также S(3)...S(2') 3,445 Å характеризуются очень коротким межатомным расстоянием. Данные длины контактов на 0,33 и 0,085 Å, соответственно, короче суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов серы. Межмолекулярные контакты S(3)... S(6') 3,267 Å одной молекулы и S(4)...S(6') 3,587 Å другой молекулы тиона также короче суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов.

В свою очередь, близкое по структуре соединение, однако имеющее в своем составе одну тионную группу – 5-метил-1,3,4-тиадиазолин-2-тион, взаимодействуя с молекулярным иодом, дает иной продукт реакции [101]. Кристаллическая структура продукта взаимодействия 5-метил-1,3,4-тиадиазолин-2-тиона с иодом представлена катионами иодония  $(C_3H_4N_2S_2)_2I^+$  и противоионами пентаиодида, связанными между собой межмолекулярными водородными связями. 5-Метил-1,3,4-тиадиазолин-2-тион, образующий  $n-\sigma$  комплекс с молекулярным иодом, инициирует полный перенос заряда в молекуле и генерирует соль иодония. Таким образом, можно заключить, что тип реакции взаимодействия тиомидов с иодом (образование дисульфида или соли иодония) зависит как от электродонорных свойств гетероцикла, так и количества тионных групп в молекуле.

Для подтверждения образования дисульфида также был получен спектр КР данного соединения. Метод КР-спектроскопии в данном случае является более информативным по сравнению с ИК-спектроскопией, поскольку колебания малополярных связей S-S в КР-спектрах более интенсивны по сравнению с ИК-спектрами. Рамановский спектр соединения XV характеризуется ярко-

выраженным пиком в области  $505\text{ см}^{-1}$ , что соответствует валентным колебаниям  $\nu(\text{S-S})$ .

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

В отличие от соединения **I**, продукт которого в твердом виде представляет собой дисульфид, выделенный из среды смешанных растворителей, соединение **VI** формирует с молекулярным иодом в среде смешанных растворителей незаряженный  $\sigma$ -комплекс состава 1:1 типа XVI [169, 170]. Молекулярная структура соединения XVI представлена на рисунке 26. Основываясь на классификации соединений, содержащих связанный молекулярный иод, соединение XVI можно отнести к типу внешнесферных комплексов  $[\text{S}\dots\text{I-I}]$  [18-20, 171], в котором наблюдается значительное взаимодействие  $\text{S}\dots\text{I-I}$  ( $2,798(4)\text{ \AA}$ ).

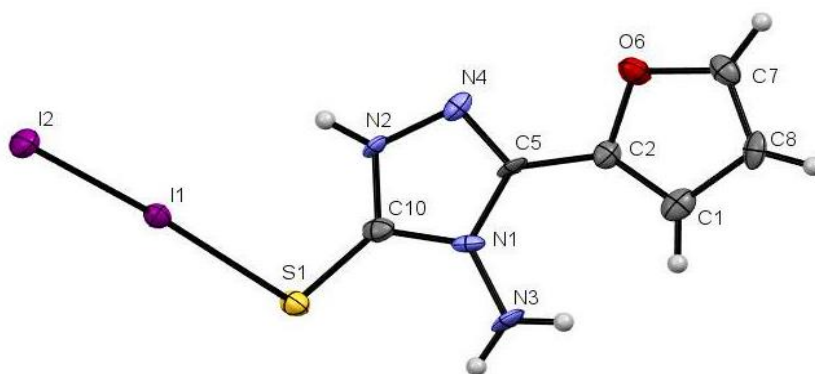


Рисунок 26 – Молекулярное строение соединения XVI. Эллипсоиды тепловых колебаний изображены с 50 % вероятностью

Кроме того, длина связи между атомами иода  $\text{I}(1)\text{-I}(2)$  ( $2,818(2)\text{ \AA}$ ) удлиняется относительно средней  $\text{I-I}$  связи в газовой фазе ( $2,662\text{ \AA}$ ) [172] и соответствует порядку связи ( $n = 0,75$ ), рассчитанному по уравнению Полинга [173]. Аналогичная тенденция удлинения  $\text{I-I}$  связи описывается в работе [34]. Хорошо известно, что в КПЗ взаимодействие между электронной парой донорного атома  $\text{S}$  и  $\sigma^*$  антисвязывающей орбиталью  $\text{I}_2$  приводит к увеличению длины связи  $\text{I-I}$  и сокращает расстояние  $\text{S}\dots\text{I}$  [171]. Фрагмент  $\text{S}\dots\text{I-I}$  имеет структуру, близкую к линейной, с углом  $171^\circ$ , что позволяет говорить о взаимодействии близкому к

галогенной связи. Торсионный угол I(2)–I(1)–S(1)–C(10) равен 102,3°. Кристаллическая упаковка структуры XVI представлена на рисунке 27. Молекулы в кристаллической упаковке расположены по принципу «голова к голове», формируя слои. Кристаллическая упаковка стабилизируется водородными связями и межмолекулярными контактами с укороченным межатомным расстоянием.

Наличие атома азота в гетероцикле может способствовать образованию водородной связи в кристаллической структуре [174]. В работе [175] авторы сообщают, что в органических солях галоген связывается с протонированной аминогруппой посредством межмолекулярной связи. Однако в соединении XVI можно только отметить образование водородной связи между N(4)...H(3')–N(3') и N(3)–H(3)...N(4'') с межатомным расстоянием  $d(N(4)...N(3')) = d(N(3)...N(4'')) = 2,839 \text{ \AA}$  (на 0,261 Å короче, чем сумма Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов азота). Контакты N–H...I или N...I не наблюдались.

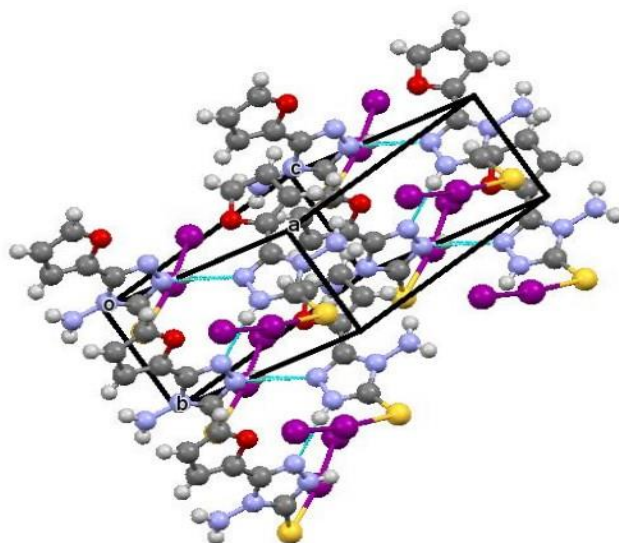


Рисунок 27 – Кристаллическая упаковка слоев в структуре XVI

Реакция незамещенного аналога 1Н-1,2,4-триазолин-3-тиона с иодом в растворе этанола приводит к образованию 1,2-ди(1Н-1,2,4-триазол-3-ил) дисульфида. Кристаллическая структура дисульфида также стабилизируется водородными связями NH...N и слабыми диполь-дипольными взаимодействиями [105].

Сравнительная оценка химической структуры незамещенного аналога 1Н-1,2,4-триазолин-3-тиона и 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиона (VI) показала формирование различных продуктов с молекулярным иодом: дисульфида и молекулярного аддукта соответственно. Очевидно, что наличие заместителей в положениях 4 и 5 системы триазольных колец влияет на образование продукта, отличного от продукта 1Н-1,2,4-триазолин-3-тиона.

Сдвиг сигналов NH и NH<sub>2</sub> протонов продукта в сравнении с исходным соединением в <sup>1</sup>H ЯМР спектре в область сильного поля (на 0,33 м. д. и 4,27 м. д., соответственно), а также сдвиг сигнала углерода группы C=S (на 20,78 м. д.) в <sup>13</sup>C ЯМР спектре указывает на формирование аддукта.

Рамановский спектр аддукта XVI характеризуется интенсивным пиком в области 172 см<sup>-1</sup>, что соответствует валентным колебаниям ν(I-I) в комплексе. Аналогичную область колебаний ν(I-I) ~ 160–180 см<sup>-1</sup> для незаряженных аддуктов молекулярного иода сообщают авторы в работе [176] при этом валентные колебания в чистом кристаллическом иоде ν(I-I) = 180 см<sup>-1</sup>.

Для оценки термической стабильности соединения XVI был проведен термогравиметрический анализ соединения. Кривые ТГ/ДТГ/ДСК, полученные для соединения XVI представлены на рисунке 28. При синхронном ТГ-ДТГ/ДСК анализе соединения XVI наблюдалось разложение образца в три этапа в температурном диапазоне 50–500 °С.

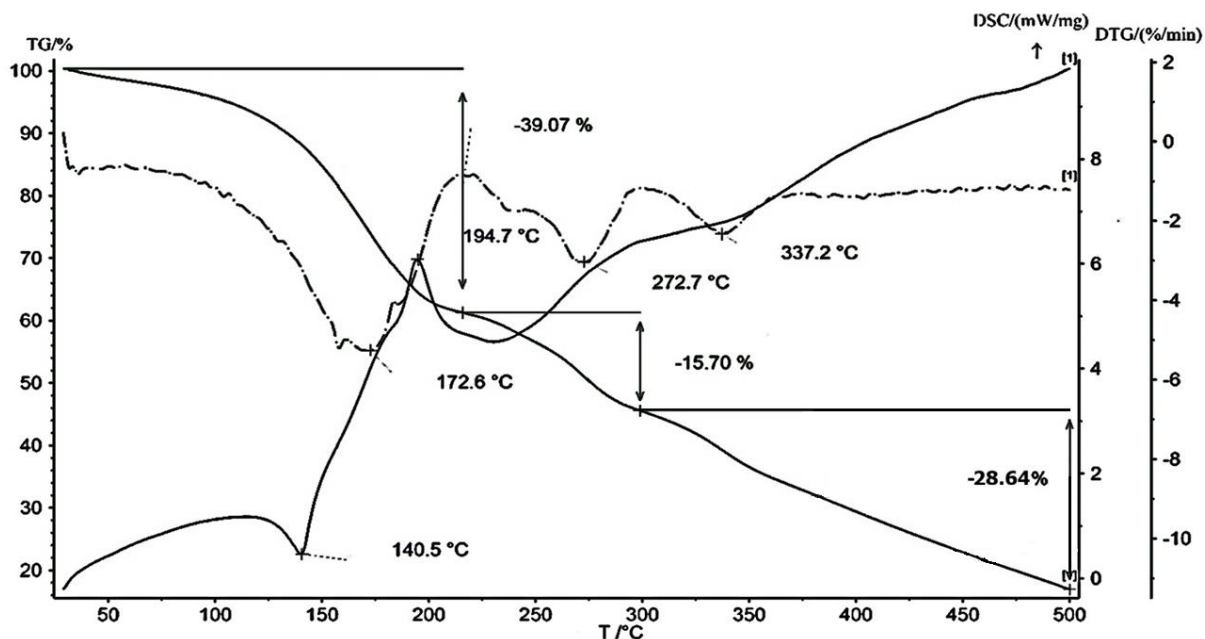


Рисунок 28 – Кривые ТГ/ДТГ/ДСК, полученные в токе гелия, скорость нагревания 10 К/мин для соединения XVI

В условиях повышения температуры происходила частичная диссоциация аддукта с отщеплением молекул иода, при температуре 172.6 °С (потеря массы 39.07 %), вероятно, образуется устойчивый аддукт состава 3:1 (ТА : I<sub>2</sub>) (теорет. расщ. 38,8 %), 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 °С и экзотермическому эффекту при 194,7 °С.

### 3.1.5 Строение 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 σ-комплекс состава 1:1 (XVII) был получен в чистом хлороформе, однако с целью получения лучшего качества кристаллов была использована смесь хлороформ/хлористый метилен, в которой был получен аддукт иного состава, а

именно, 2:1 (XVIII) [177, 178]. Оба аддукта относятся к внешнесферному типу [18-20].

Молекулярное строение соединений XVII и XVIII представлены на рисунке 29.

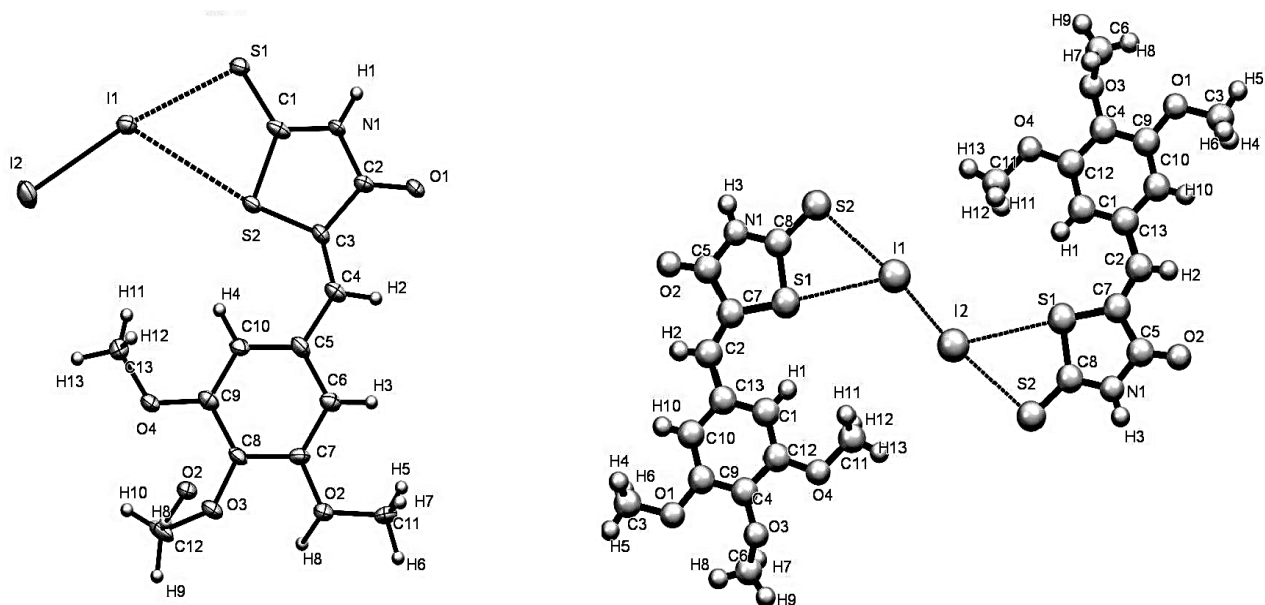


Рисунок 29 – Молекулярное строение соединения XVII (слева) и XVIII (справа).

Эллипсоиды тепловых колебаний изображены с 50 % вероятностью

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.

В аддукте XVII образование КПЗ сопровождается удлинением связи I(1)–I(2) до  $2,751 \text{ \AA}$  по сравнению со средним расстоянием I–I в газовой фазе, равным  $2,662 \text{ \AA}$ . Тенденция к удлинению связи I–I в незаряженных КПЗ иода с тиамидами, а

также к смещению пика валентных колебаний  $\nu(\text{I}-\text{I})$  в область более низких частот по сравнению с валентными колебаниями в чистом кристаллическом иоде также была отмечена в работах [179, 180]. Интересной особенностью строения является образование гетероциклом контактов с молекулой иода эндо- и экзоциклическими атомами серы, что ранее не было отмечено. Экзоциклическая связь  $d(\text{C}(1)=\text{S}(1)) = 1,660 \text{ \AA}$  немного укорочена относительно средней длины связи  $\text{C}=\text{S}$  ( $1,681 \text{ \AA}$ ) соединений, депонированных в Кембриджской базе рентгеноструктурных данных [181].

Экзоциклический атом серы образует стабильный молекулярный фрагмент с одной молекулой иода, о чем свидетельствуют короткие контакты  $\text{S}(1)\dots\text{I}(1) - 2,905 \text{ \AA}$  и  $\text{S}(2)\dots\text{I}(1) - 3,378 \text{ \AA}$  (которые существенно – на  $0,875 \text{ \AA}$  и  $0,402 \text{ \AA}$ , соответственно, меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса атомов серы и иода) и взаимная ориентация молекулы иода и атомов серы, которые описываются углами  $\text{C}(1)=\text{S}(1)\dots\text{I}(1)$  и  $\text{S}(2)\dots\text{I}(1)-\text{I}(2)$ , равными  $102,2(3)^\circ$  и  $115,81^\circ$ , соответственно, и практически линейным расположением атома серы  $\text{S}(1)$  и молекулы  $\text{I}-\text{I}$  ( $\angle\text{S}(1)\dots\text{I}(1)-\text{I}(2) = 179,20(5)^\circ$ ).

Отмечено формирования водородных связей  $\text{O}(1)\dots\text{N}(1)-\text{N}(1)$  с межатомным расстоянием  $d(\text{O}(1)\dots\text{N}(1)) = 1,879 \text{ \AA}$  (на  $0,323 \text{ \AA}$  меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса атомов кислорода и азота).

Понимание термического поведения иодсодержащих аддуктов различной стехиометрии позволяет оценить их стабильность в твердом состоянии, а также температурные диапазоны их разложения, в связи с этим был проведен термогравиметрический анализ  $\sigma$ -комплексов XVII и XVIII с масс-спектрометрическим детектированием иода в продуктах разложения. Для ионизации при масс-спектрометрическом детектировании иода служил электронный удар. В данных условиях возможно образование как атомарных ионов  $\text{I}^+$  ( $m/Q = 127$ ), так и молекулярных ионов  $\text{I}_2^+$  ( $m/Q = 254$ ). Кривые ТГ/ДСК с

анализом массы ( $m/Q = 127$ ), полученные для соединения XVII представлены на рисунке 30.

В большинстве исследований описывается двухстадийное разложение незаряженных иодсодержащих аддуктов, где на первой стадии происходит отрыв молекулы иода, а на второй – деградация молекулы тиамида [182]. Однако в случае аддукта XVII разложение происходило в три стадии.

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.

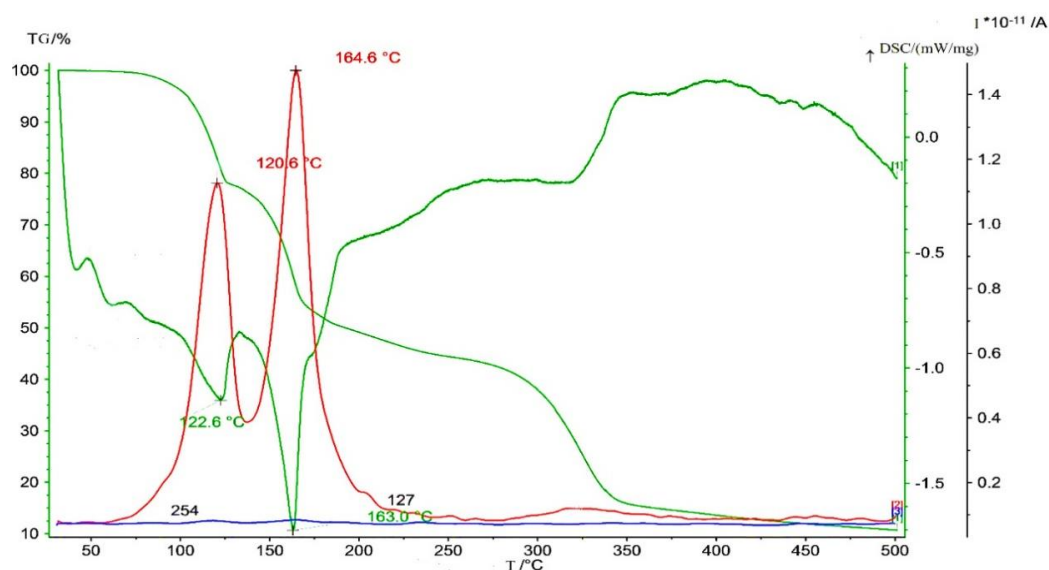


Рисунок 30 – Кривые ТГ/ДСК с анализом массы ( $m/Q = 127$ ), полученные в токе гелия, скорость нагревания 10 К/мин для XVII

В аддукте XVIII также наблюдается удлинение связи в молекуле иода до 2,754 Å. Связь гетероцикла с экзоциклическим атомом серы  $d(C(8)=S(2)) = 1,651(4)$  Å укорочена на 0,01 Å по сравнению с аддуктом XVII. Экзоциклический атом серы формирует стабильный молекулярный фрагмент с одной молекулой иода, о чем

свидетельствуют короткие контакты S(1)...I(1)–3,532 Å и S(2)...I(1)–3,203 Å (которые существенно – на 0,248 Å и 0,577 Å, соответственно, меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса атомов серы и иода) и взаимная ориентация молекулы иода и атомов серы, которые описываются углами C(8)=S(2)...I(1) и S(2)...I(1)–I(2), равными 98,45° и 172,84°, соответственно, и расположением атома S(1) и молекулы I-I ( $\angle$ S(1)...I(1)–I(2) 121,05°).

Кристаллическая упаковка аддукта XVIII представлена на рисунке 31. Отмечено формирование водородных связей O(1)...H(1)–N(1) с межатомным расстоянием d(O(1)...N(1) = 1,879 Å (на 0,323 Å меньше суммы радиусов радиусов Ван-дер-Ваальса).

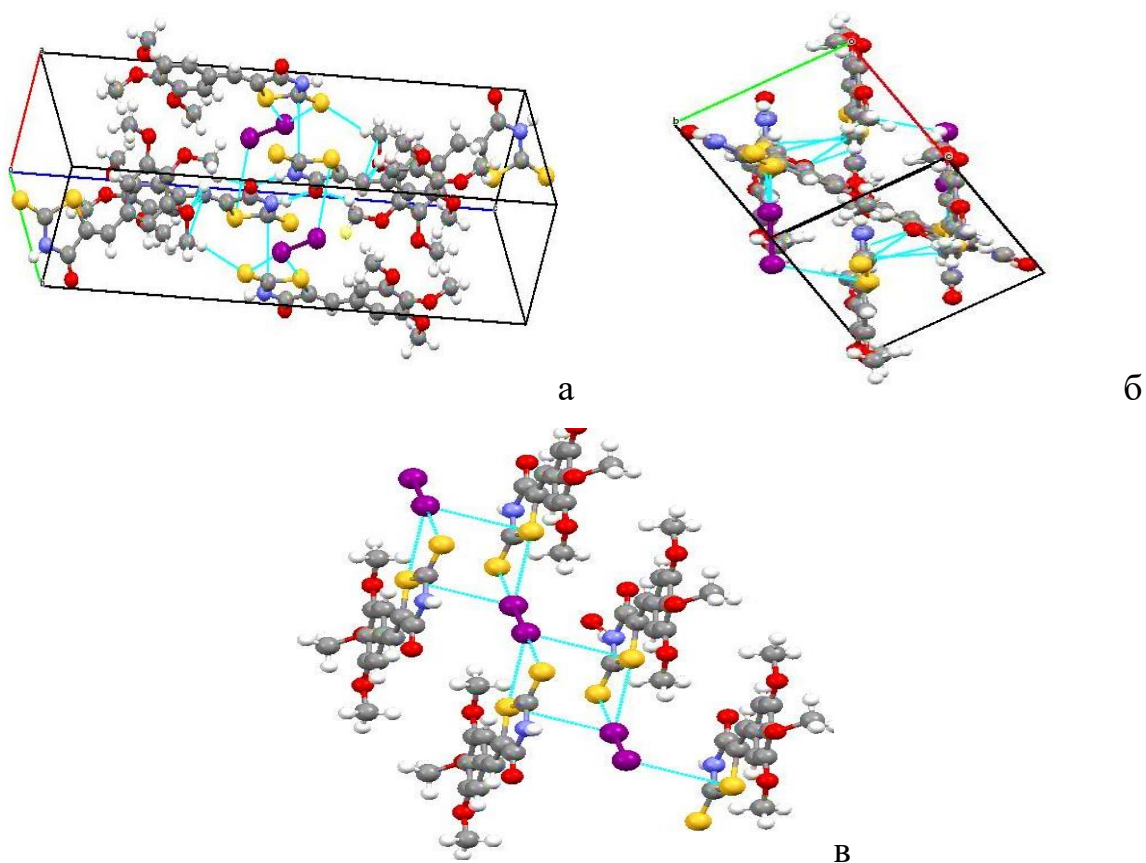


Рисунок 31 а – Кристаллическая упаковка аддукта XVIII, б – кристаллическая упаковка аддукта XVIII при повороте на 90° кристаллической структуры (а), в – фрагмент соединения XVIII в кристаллической упаковке

Причем молекулы, расположенные вдоль одной оси, координируются эндо- и экзоциклическими атомами серы двух молекул, а вдоль другой оси образование контактов происходит за счет только эндоциклического атома серы S(1)...I(1) 3,754 Å (рисунок 31 в).

Формирование молекулярных аддуктов XVII и XVIII в результате взаимодействия IX с молекулярным иодом может свидетельствовать о реализации донорно-акцепторного механизма взаимодействия тиоамида с иодом.

Кривые ТГ/ДСК с анализом массы ( $m/Q$  127), полученные для соединения XVIII представлены на рисунке 32.

Термическое разложение соединения XVIII проходило в два этапа. Сравнение термического поведения структур XVII и XVIII показало заметный сдвиг в температурах протекающих процессов термолиза. Детектирование иода в продуктах разложения проводилось аналогично предыдущему случаю – с фиксацией  $I^+$  и  $I_2^+$ . Стоит отметить, что использование детектирования по  $I^+$  ( $m/Q = 127$ ) более удобно и информативно, поскольку пики иода имеют меньшую полуширину. 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 24,7 %. Как и в случае с соединением XVII в кристаллической решетке, вероятней всего, происходила перестройка молекул и образовывался аддукт состава 2:3 (ТА :  $I_2$ ) (теорет. расч. 21,04 %).

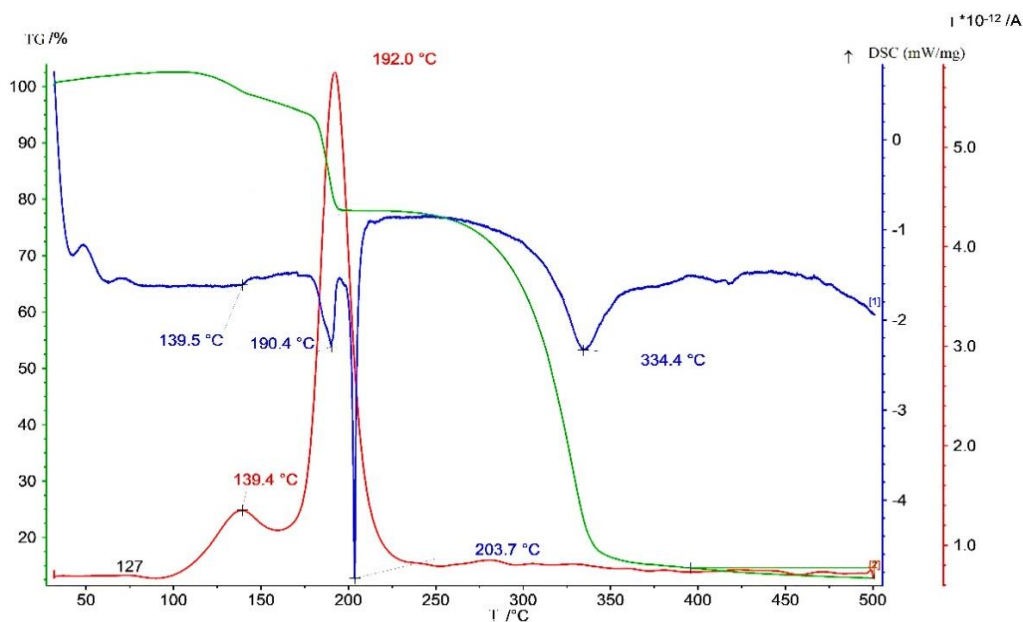


Рисунок 32 – Кривые ТГ/ДСК с анализом массы ( $m/Q = 127$ ), полученные в токе гелия, скорость нагревания 10 К/мин для соединения XVIII

Второй этап разложения соответствует деградации оставшейся части соединения и происходит в температурном диапазоне (194–340 °С) с потерей массы 63,27 %.

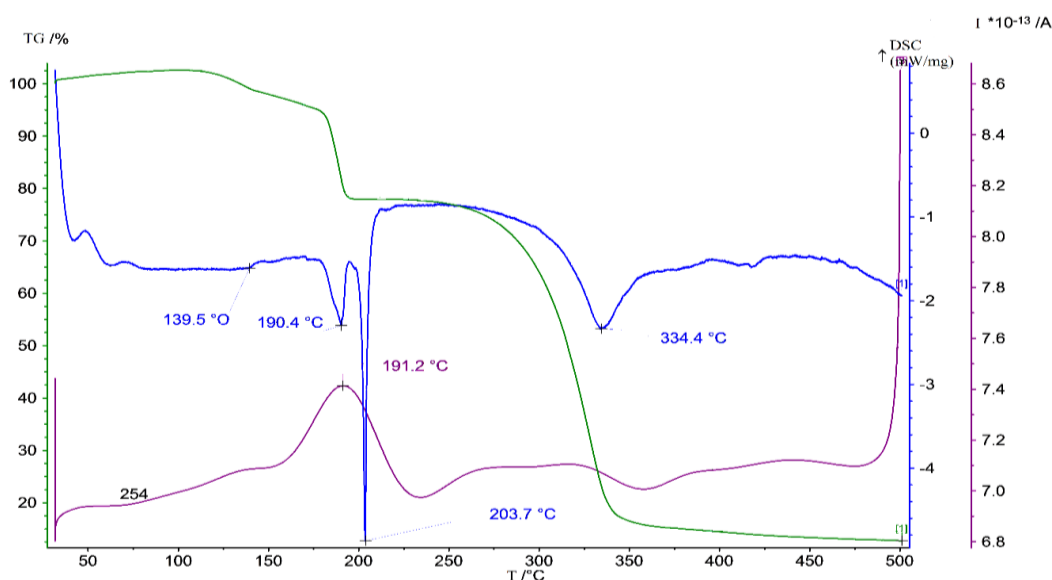


Рисунок 33 – Кривые ТГ/ДСК с анализом массы ( $m/Q = 254$ ), полученные в токе гелия, скорость нагревания 10 К/мин для XVIII

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 альбумином**

Поскольку исследуемые соединения проявляют химическую активность к молекулярному иоду и могут рассматриваться как потенциальные тиреостатические агенты, было исследовано комплексообразование в системе «альбумин – тиамид». В количественном отношении альбумин является наиболее важным белком-переносчиком в плазме крови человека и играет фундаментальную роль в поддержании коллоидно-осмотического давления крови. Сывороточный альбумин имеет специфичные сайты связывания для различных метаболитов и лекарств, что делает этот белок крайне важным.

С целью оценки транспорта исследуемых гетероциклических тиамидов белками плазмы крови было исследовано их комплексообразование с сывороточным белком. В качестве модельной системы был выбран бычий сывороточный альбумин БСА. Для определения констант устойчивости ( $lgK$ ) ассоциатов «белок-препарат» были получены спектры флуоресценции при длинах волн облучающего света 280 нм и 295 нм. Интенсивность флуоресценции регистрировали при  $\lambda = 346$  нм, соответствующей флуоресценции несвязанного альбумина.

Рассчитанные логарифмы констант устойчивости комплексов тиамидов с альбумином представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Константы устойчивости комплексов тиамидов с альбумином, вычисленные по спектроскопическим данным при длинах волн облучающего света 280 нм и 295 нм

Соединение	lgK (280нм)	lgK (295нм)
<b>I</b>	5,70	5,26
<b>II</b>	6,23	6,19
<b>III</b>	10,9	11,3
<b>IV*</b>	–	–
<b>V</b>	5,1	4,99
<b>VI</b>	5,96	6,17
<b>VII</b>	5,31	5,02
<b>VIII</b>	6,26	6,81
<b>IX</b>	5,92	6,05
<b>X</b>	4,98	4,80
<b>XI</b>	5,61	5,26
<b>XII</b>	4,12	4,97
<b>XIII</b>	4,64	4,88
<b>XIV</b>	5,92	5,82

\*«←» – образование флуоресцирующего комплекса тиамида с белком

Полученные величины (таблица 7) свидетельствуют о достаточно высокой степени сродства всех исследуемых тиамидов по отношению к сывороточному альбумину. Значения констант ассоциации, вычисленные по спектроскопическим данным, при длинах волн облучающего света 280 нм и 295 нм, для тиамидов **I**, **II**, **V–XIV** близки, отсюда можно предположить, что триптофановый фрагмент является связывающим сайтом при формировании комплекса тиамид-БСА [183].

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 его нахождением 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 логарифмов констант ассоциации для **I** и **III** различаются почти в два раза. Такое различие констант ассоциации также может быть связано со структурой соединения **III**, а именно, наличием пиридинового заместителя в оксадиазоле, который может участвовать в формировании дополнительных водородных связей с альбумином, стабилизирующих образующийся комплекс.

### 3.3 Протолитические свойства тиамидов

Хорошо известно, что биологически активные соединения в организме человека подвергаются трансформациям в различных средах, процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных средств зависят от их протолитических свойств. Для всего ряда исследуемых гетероциклических тиамидов титриметрическим методом были определены константы диссоциации в водных растворах предварительно протонированных и нейтральных форм [184]. Величины рассчитанных констант протолитического равновесия исследуемых тиамидов **I–XIV** методом наименьших квадратов (МНК) и взвешенным методом наименьших квадратов (Вз. МНК) представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Рассчитанные константы протолитического равновесия исследуемых тиамидов **I–XIV** методом наименьших квадратов (МНК) и взвешенным методом наименьших квадратов (Вз. МНК)

Соединение	$pK_{BH^+}$		$pK_a$	
	МНК	Вз. МНК	МНК	Вз. МНК
<b>I</b>	2,47	2,68	*	*
<b>II</b>	2,43	2,58	7,06	7,06
<b>III</b>	4,25	4,19	*	*
<b>IV</b>	*	*	5,06	5,23
<b>V</b>	*	*	4,57	4,54
<b>VI</b>	2,25	2,54	8,14	8,16
<b>VII</b>	2,9	3,08	7,24	7,25
<b>VIII</b>	2,03	2,27	6,19	6,19
<b>IX</b>	2,51	2,50	7,06	6,72
<b>X</b>	2,67	2,81	9,98	9,86
<b>XI</b>	2,36	2,58	5,61	5,57
<b>XII</b>	2,35	2,36	9,37	9,37
<b>XIII</b>	2,29	2,51	9,37	9,23
<b>XIV</b>	*	*	7,52	7,54

\*Точное потенциометрическое определение  $pK_a$  (**I**, **III**) и  $pK_{BH^+}$  (**IV**, **V**, **XIV**) невозможно в исследованном интервале значений pH.

Кислотность тиамидов обусловлена наличием протона тиамидной группировки. В водно-этанольной среде соединения **I** и **III** находятся в анионной форме, вследствие этого данные соединения характеризуются основными свойствами.

Более высокое значение  $pK_a$  соединения **IV** по сравнению с соединением **V** (производные оксадиазола) обусловлено наличием электронодонорных заместителей: третбутильной группы в **IV**, проявляющей положительный индуктивный эффект, и фенильной группы с положительным мезомерным

эффектом, наличие которых приводит к смещению электронной плотности на гетероцикл, таким образом, делая его электроноизбыточным.

Соединения **VI** и **VII** являются амфолитами. Наличие пиридинового заместителя у соединения **VII** обуславливает более высокое значение  $pK_{\text{вн}^+}$  и  $pK_{\text{а}}$  по сравнению с соединением **VI**. Аналогичное правило рассмотрения применяется к группам соединений амфолитов: **VIII–IX** (производные роданина), **X** и **XI** (производные триазина). Соединения **XII** и **XIII** – амфолиты с близкими значениями констант. Соединение **XIV** проявляет слабые кислотные свойства.

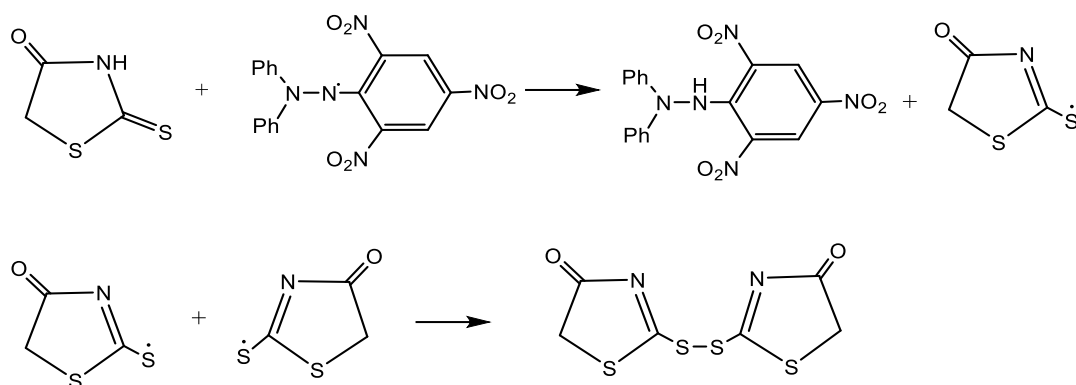
Выявленные протолитические свойства позволяют, во-первых, ответить на вопрос о причинах формирования столь прочного ассоциата «тиоамид – белок» в случае соединения **III**. В отличие от соединения **I**, у него более выражены основные свойства, поэтому наличие пиридинного фрагмента оказывает решающее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

Кроме того, протолитические свойства исследуемых соединений позволяют оценить, в какой форме (молекулярной/ионной) будет находиться соединение в определенной физиологической жидкости организма. Данные параметры также являются полезным источником информации для предварительной оценки антирадикальных свойств веществ и для разработки методик количественного определения тиамидов.

### **3.4 Антиоксидантная активность тиамидов**

Известно, что в организме антииреоидные препараты могут улавливать:  $I_2$ ,  $I^+$  или  $NOI$  [185]. Кроме того, гетероциклические тиамиды содержат подвижный атом водорода, вследствие этого они способны участвовать в роли ингибиторов в свободнорадикальных процессах. Реакции с ДФПГ широко используются для сравнения и ранжирования антиоксидантной активности соединений.

Механизм взаимодействия тиамидов с хромоген-радикалом представлен на примере соединения **VIII**:



На скорость реакции ДФПГ с антиоксидантами могут оказывать влияние полярность растворителя, рН, температура, стерические особенности молекулы, а также подвижность протона самого антиоксиданта.

Была отмечена закономерность в изменении антиоксидантной активности соединений в зависимости от их протолитических свойств. Для сравнения величин констант скорости реакции, в случае соединений, принадлежащих одному классу, были использованы кислотно-основные характеристики каждого вещества.

Результаты спектрофотометрического определения констант скорости взаимодействия **I–XIV** с ДФПГ в этаноле и ацетонитриле, а также значения констант относительной антиоксидантной активности и времени полупревращения реакции представлены в таблице 9.

В ряду тиадиазолов у соединения **II** самая высокая скорость взаимодействия с хромоген-радикалом, что может объясняться, прежде всего, более выраженными кислотными свойствами данного тиоамида по сравнению с соединением **I**. При рассмотрении класса оксадиазолов наблюдается аналогичная тенденция при сравнении соединения **III** и **V**.

Константы скорости триазолов **VI** и **VII** сопоставимы ввиду близких значений их протолитических констант.

Таблица 9 – Константы скорости реакции (k) тиаамидов с ДФПГ в этаноле и ацетонитриле, время полупревращения реакции ( $T_{1/2}$ ), значения констант протолитического равновесия ( $pK_a$ ), константы относительной антиоксидантной активности ( $k_{RAA}$ )

Соединение	k, (моль/л · мин) <sup>-1</sup>		pK <sub>a</sub>	k <sub>RAA</sub> , %		T <sub>1/2</sub> , мин (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH; CH <sub>3</sub> CN)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	CH <sub>3</sub> CN		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	CH <sub>3</sub> CN	
<b>I</b>	1,2·10 <sup>3</sup>	–	>12	1,80	–	10,42
<b>II</b>	1,57·10 <sup>5</sup>	1·10 <sup>4</sup>	7,06	234	41,8	0,08; 1,25
<b>III</b>	3,88·10 <sup>2</sup>	–	>12	0,5	–	32,22
<b>IV</b>	–	4,7·10 <sup>3</sup>	5,06	–	19,7	–; 2,65
<b>V</b>	8,72·10 <sup>2</sup>	4,5·10 <sup>3</sup>	4,57	1,30	18,7	14,34; 2,79
<b>VI</b>	1,77·10 <sup>2</sup>	72,6	8,14	0,25	0,30	77,69; 172,2
<b>VII</b>	1,09·10 <sup>2</sup>	2,3·10 <sup>2</sup>	7,24	0,16	0,97	113,7; 54,06
<b>VIII</b>	3,02·10 <sup>2</sup>	2,9·10 <sup>2</sup>	6,19	0,45	1,21	41,37; 43,12
<b>IX</b>	0,051	15	7,06	7,6·10 <sup>-5</sup>	0,06	2,4·10 <sup>5</sup> ; 833,3
<b>X</b>	5,19·10 <sup>2</sup>	69,7	9,98	0,77	0,29	24,08; 179,4
<b>XI</b>	7,05·10 <sup>2</sup>	4,1·10 <sup>2</sup>	5,61	1,05	1,72	17,74; 30,39
<b>XIV</b>	5,2 · 10 <sup>3</sup>	4,1·10 <sup>2</sup>	7,52	7,75	1,78	2,40; 30,17

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

В случае соединений **VIII** и **IX**, подвижность NH-протона немного ниже у производного роданина **IX**, однако влияющим на скорость реакции фактором, вероятней всего, является наличие триметоксибензилиденового заместителя в молекуле. Тионы **X** и **XI** на основе триазина характеризуются различными константами скорости переноса атома водорода, что можно связать с различной подвижностью NH-протона в структурах гетероциклов ( $pK_a = 9,98$  и  $pK_a = 5,61$ ,

соответственно). Аналоговые соединения **XII** ( $pK_a = 9,37$ ) и **XIII** ( $pK_a = 9,42$ ) на основе гликольурилов с хромоген-радикалом не взаимодействуют, вероятней всего, вследствие слабых кислотных свойств и, возможно, по стерическим причинам. Для соединения **XIV** константа скорости реакции сопоставима по значению с соединением **I**.

При получении спектров поглощения соединений **I** и **III** (в ацетонитриле) и **IV** (в этаноле) с хромоген-радикалом наблюдалась изобестическая точка, свидетельствующая об образовании комплекса с ДФПГ [186]. Константа скорости реакции в четыреххлористом углероде была рассчитана только для соединения **IV**  $k = 623$  (моль/л · мин)<sup>-1</sup>, поскольку исследуемые тиоамиды не растворяются в данном растворителе.

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

Полученные результаты кинетики реакции взаимодействия тиоамидов с модельным радикалом ДФПГ позволяют провести первичный отбор наиболее эффективных антиоксидантов из представленных групп, а именно соединений **I** (5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолат калия), **II** (5-амино-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-тион ) и **XIV** (пиримидин-2,4(1H,3H)-дитион), с целью дальнейшего исследования их реакционной способности с биорадикалами –  $HO_2\cdot$  и  $O_2^{\cdot-}$ .

### **3.5 Определение гетероциклических тиоамидов кинетическим спектрофотометрическим методом**

С целью практического применения результатов изучения кинетики реакции тиоамидов 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 тиоамида в растворе может быть проведено по измеренной константе скорости реакции. С этой целью были построены градуировочные

зависимости, которые были получены следующим образом. Для различных начальных концентраций тиамида  $C_0$  ( $1,5 \cdot 10^{-5}$ ,  $2,4 \cdot 10^{-5}$ ,  $2,8 \cdot 10^{-5}$ ,  $3 \cdot 10^{-5}$ ,  $3,2 \cdot 10^{-5}$ ,  $4 \cdot 10^{-5}$  М) из выбранного диапазона определяемых концентраций были получены кинетические зависимости вида  $-\ln(C) = k \cdot t + b$  ( $k$  – константа скорости реакции ТА с ДФПГ при заданной концентрации,  $b$  – свободный член). Далее для каждого тиамида были получены градуировочные уравнения вида  $k = m \cdot C_0 + a$  ( $C_0$  – исходная концентрация тиамида,  $m$ ,  $a$  – параметры градуировочного графика). Параметры  $m$ ,  $a$  используют для расчета концентрации тиамида.

$$C_0 = \frac{k - a}{m}$$

График зависимости изменения концентрации ДФПГ от времени протекания реакции на примере его взаимодействия с тиамином **I** в этаноле представлен на рисунке 34.

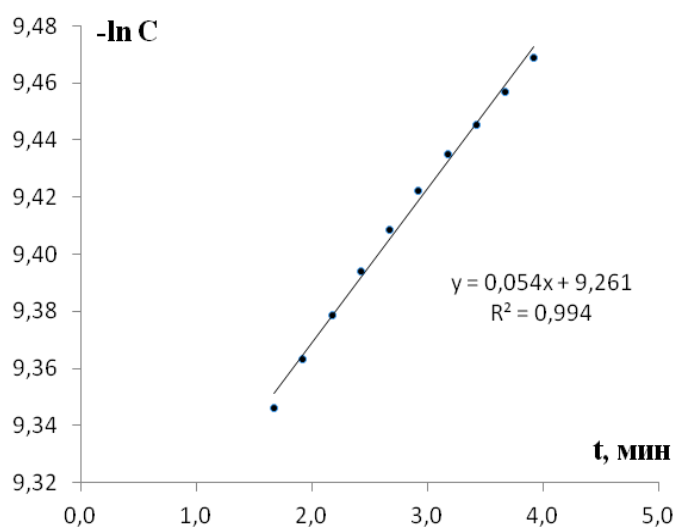


Рисунок 34 – Зависимость изменения концентрации ДФПГ от времени протекания реакции с тиамином **I** в этаноле.  $C_{0I} = 2,4 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  $\lambda = 518$  нм

Установлено, что для реакции псевдопервого порядка взаимодействия тиаминов с хромоген-радикалом скорость реакции находится в линейной корреляции с их концентрациями, что позволяет использовать данный метод анализа по измеренным константам для определения концентраций тиаминов в аналитических целях. Характеристики методики кинетического

спектрофотометрического определения соединений и параметры градуировочных графиков приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Параметры градуировочных зависимостей ( $k = m \cdot C^0 + a$ ), относительное стандартное отклонение ( $S_r, n = 5$ ), коэффициент корреляции ( $\rho$ ), предел обнаружения (ПО) методики кинетического спектрофотометрического определения тиоамидов.

Соединение	$m \cdot 10^2$	$a \cdot 10^{-3}$	$\rho$	$S_r$	ПО $\cdot 10^{-6}$ , моль/л
<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

Для проведения анализа необходимо к этанольному раствору тиоамида неизвестной концентрации добавить этанольный раствор  $8 \cdot 10^{-5}$  МДФПГ и получить временную зависимость  $-\ln(C)$  от  $t$  (Рис. 34). Определив константу скорости реакции, ее значение подставляют в градуировочное уравнение и при известных параметрах  $m$ ,  $a$  находят искомую концентрацию. Разработанная кинетическая спектрофотометрическая методика характеризуется высокой чувствительностью и точностью результатов.

### 3.6 Определение гетероциклических тиамидов методом капиллярного электрофореза

На основании полученных данных потенциометрического и спектрофотометрического анализа установлено, что соединения **I–XIV** проявляют химическую активность по отношению к молекулярному иоду в различных средах, кроме того, данные соединения проявляют антиоксидантную активность и способны связываться с белком-переносчиком. В связи с вышеперечисленными характеристиками изученные тиамиды могут быть рассмотрены в дальнейшем, как основа для разработки препаратов антитиреоидного действия. В качестве прикладного применения физико-химических характеристик было изучено поведение исследуемых соединений в электрофоретических условиях методом капиллярного зонного электрофореза. Знание подвижности ионов, применение метода электрофореза является хорошим средством изучения физико-химических свойств: способности к ионизации и способности к адсорбции молекул и ионов.

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. Стандартные растворы соединений **I**, **VI**, **IX** с концентрациями  $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л были приготовлены в этаноле. Рабочие этанольные растворы соединений использовали для построения градуировочных графиков. Электронные спектры этанольных растворов соединений **I**, **VI** и **IX** представлены на рисунке 35. Установлено, что положение

пиков абсорбционных кривых позволяет проводить направленное фотометрическое детектирование при  $\lambda = 253,7$  нм.

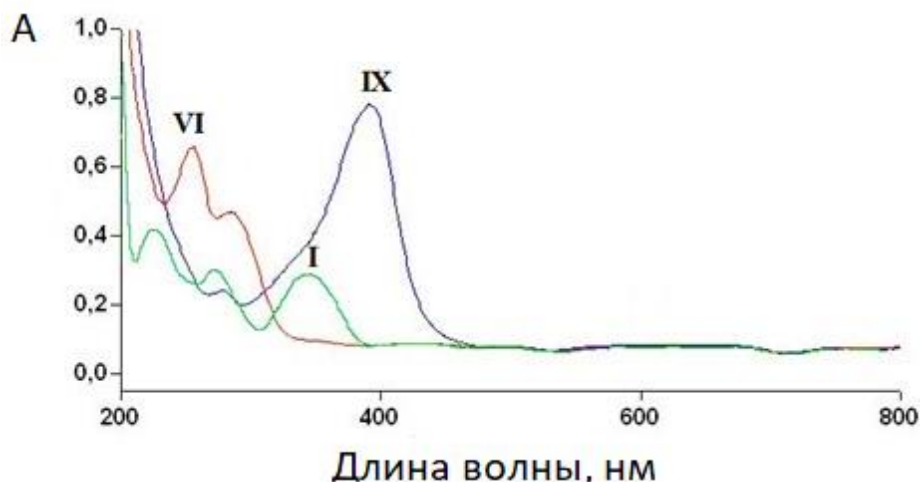


Рисунок 35 – ЭСП этанольных растворов, содержащих 20 мкг/мл – **I**, 7,30 мкг/мл – **VI**, 15,50 мкг/мл – **IX**

Количественное определение рассматриваемых тиоамидов проводили методом внешнего стандарта с использованием линейной зависимости площади ( $S$ ) пика от концентрации ( $C$ ). Градуировочные графики были построены в диапазоне концентраций 2,64–159 мкг/мл для **I**, 1,4–12,7 мкг/мл для **VI** и 3,1–25 мкг/мл для **IX**, соответственно.

Электрофореграммы соединений **I**, **VI** и **IX** в боратном буфере рН = 9,18 представлены на рисунке 36.

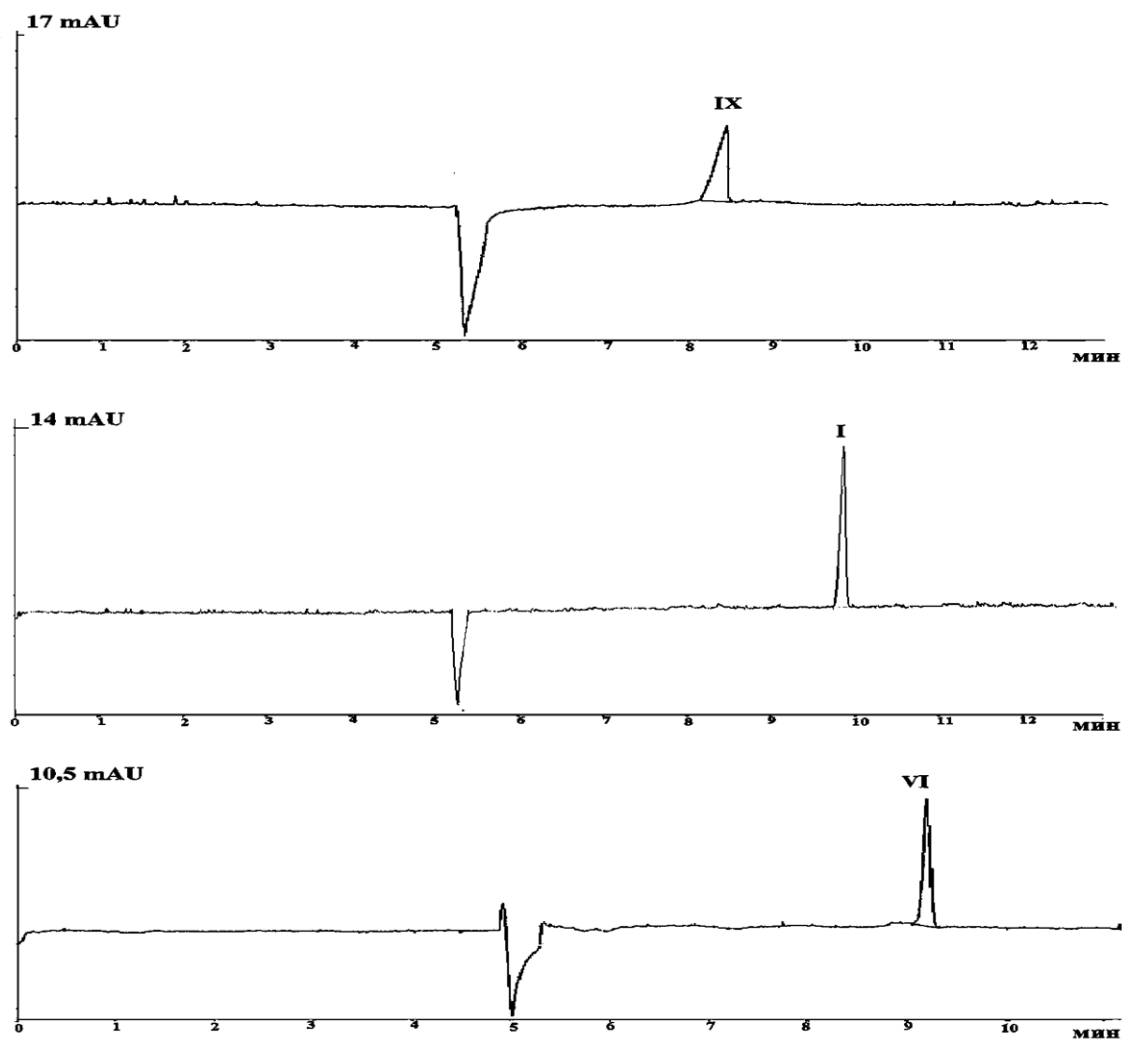


Рисунок 36 – Электрофореграммы соединений **IX** – 15,50 мкг/мл, **I** – 20 мкг/мл, **VI** – 7,30 мкг/мл. Ведущий электролит – боратный буфер pH = 9,18

Характеристики методики, времена удерживания и параметры градуировочных графиков представлены в таблице 11.

В аналогичных электрофоретических условиях для остальных тиамидов получены наиболее узкие, хорошо сформированные пики.

Таблица 11 – 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 (мкг/мл)	$S_r$ (%)	$t_R$ (мин)	Параметры градуировочной зависимости $S = a \cdot C + b$		
					$a$	$b$	$\rho$
<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

Характеристики методики, диапазон определяемых концентраций, времена удерживания, параметры градуировочных графиков ( $S = a \cdot C + b$ ), а также значения электрофоретических подвижностей ( $\mu_e$ ) представлены в таблице 12.

Таблица 12 – 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–XIV**.

Соедин.	$\mu_e \cdot 10^4,$ $\text{см}^2/\text{кВ} \cdot \text{с}$	Диапазон определяемых концентраций (мкг/мл)	ПО (мкг/мл)	$S_r$ (%)	$t_R$ (мин)	$a$	$b$	$\rho$
<b>II</b>	2,1	1,30–26,6	0,70	3,3	11,89	2,46	-2,75	0,999
<b>III</b>	3,1	10,75–107,5	2,76	4,6	8,13	0,68	1,98	0,999
<b>IV</b>	2,2	2,34–16,4	1,76	6,7	11,35	1,19	-2,03	0,997
<b>V</b>	1,7	8,41–33,6	1,01	2,4	14,03	1,00	1,83	0,996
<b>VII</b>	2,2	2,15–16,1	1,13	4,3	11,08	1,60	0,66	0,998

Соедин.	$\mu\epsilon \cdot 10^4$ , $\text{см}^2/\text{кВ} \cdot \text{с}$	Диапазон определяемых концентраций (мкг/мл)	ПО (мкг/ мл)	$S_r$ (%)	$t_R$ (мин)	<i>a</i>	<i>b</i>	$\rho$
<b>VIII</b>	2,9	5,33–106	4,12	5,4	8,46	0,39	-0,24	0,994
<b>X</b>	3,9	0,43–6,52	0,22	4,2	6,34	3,20	0,43	0,999
<b>XI</b>	2,2	0,18–1,77	0,15	5,8	11,15	3,04	0,96	0,997
<b>XII</b>	3,2	2,33–17,5	0,43	1,6	7,78	1,74	0,68	0,995
<b>XIII</b>	3,5	2,56–19,2	1,34	4,6	7,21	1,47	-0,97	0,996
<b>XIV</b>	2,5	1,44–10,1	0,36	2,1	10,1	3,57	16,45	0,998

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

Совместное определение производных тиадиазола **I** и **II**, роданина **VIII** и **IX**, тиааналогов гликольурила **XII** и **XIII** невозможно из-за наложения их индивидуальных пиков вследствие близких времен удерживания компонентов. Производные оксадиазола **III**, **IV**, **V** и триазина **X**, **XI** имеют различающиеся в достаточной степени времена удерживания и могут быть разделены в данных условиях. Совместное определение остальных тиаамидов невозможно из-за наложения их индивидуальных пиков вследствие близких времен удерживания компонентов.

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

Поскольку основная часть тиреостатиков выводится из организма в неизменном виде через почки, было решено апробировать разработанную

методику электрофоретического определения соединений **I** и **VI** в условиях *in vitro* при анализе мочи [187, 188].

Определение тиамидов в биологической жидкости было проведено модификацией мочи здорового человека водными растворами исследуемых соединений. Важно отметить, что 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. Этилацетат был выбран по причине того, что является широко распространенным и эффективным экстрагентом. Экстракты испаряли при комнатной температуре и растворяли в 5 мл этанола.

Степень экстракции (D, %) для соединения **I** находится в диапазоне значений 75–92 %, для соединения **VI** – 74–97 %, соответственно. Проверка правильности разработанного алгоритма методики проведена методом «введено – найдено». Достаточно высокие значения степени экстракции свидетельствуют о практически полном извлечении тиамидов из мочи. Электрофореграммы экстрактов образцов мочи соединений **I** и **VI** представлены на рисунке 37. Электрофореграммы не содержат пики матрицы. Параметры количественного определения соединений **I** и **VI** в моче представлены в таблице 13.

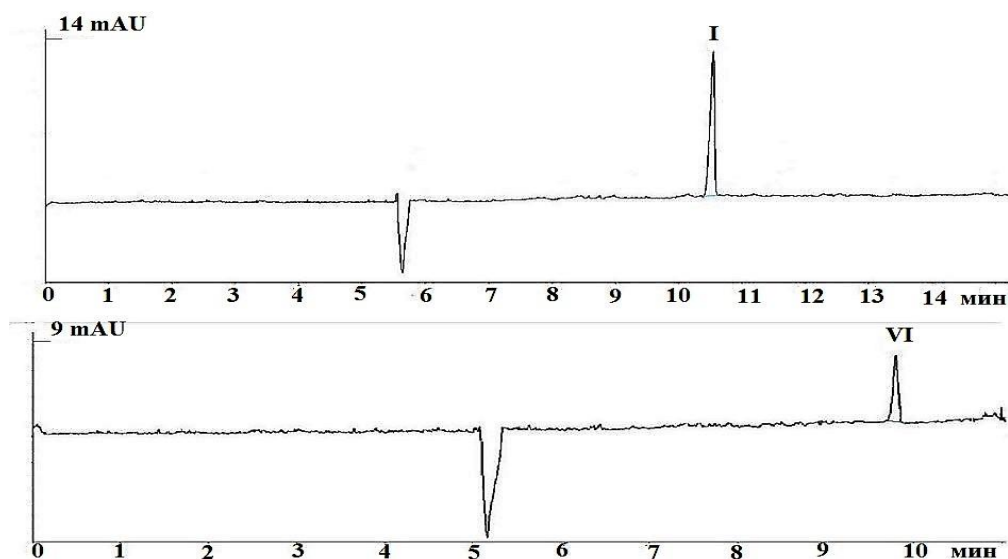


Рисунок 37 – Электрофореграммы экстрактов образцов мочи с введенными концентрациями 13,2 мкг/мл – **I** и 7,24 мкг/мл – **VI**

Таблица 13 – Рассчитанные значения степени экстракции (D) из мочи этилацетатом соединений **I** и **VI** методом «введено-найдено».

№ образца	Введено (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

Таким образом, были определены оптимальные условия жидкофазной экстракции, позволяющие количественно извлекать препараты, и разработаны методики их электрофоретического определения. Предлагаемый метод отличается простотой, точностью, экспрессностью 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 многоэлектронное 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 тиамидов с ДФПГ, отличающаяся низкими пределами обнаружения соединений, в диапазоне концентраций  $(1,1-8,0) \cdot 10^{-6}$  моль/л и

количественная методика идентификации различных классов тиаамидов методом КЗЭ в боратном буферном растворе (рН = 9,18). Методики могут быть использованы при мониторинге соединений на основе: тиазолидина, тиадиазола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольурила и пиримидина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Murai, T. Thioamides: Overview, in book *Chemistry of Thioamides*, – 2019. – 1-5 p. Springer.
2. Metrangolo, P. Type II Halogen...Halogen contacts are halogen bonds / P. Metrangolo, G. Resnati // *IUCrJ*. – 2014. – Vol. 1. – P. 5–7.
3. Keshavarz, M. A novel approach for assessment of thermal stability of organic azides through prediction of their temperature of maximum mass loss / M. A. Keshavarz // *J. Therm Anal Calorim*. – 2017. – Vol. 129. – P. 1659.
4. Subashini, A. Preparation and characterization of a bis thiourea sodium iodide (BTSD) / A. J. Subashini // *Therm Anal Calorim*. – 2018. – Vol. 131. – P. 2179.
5. Yang, F. Interactive Association of Drugs Binding to Human Serum Albumin / F. Yang // *Int. J. Mol. Sci*. – 2014. – Vol. – 15. - P. 3580–3595.
6. Lim, H. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States / 1947-2013 // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317. – P. 1338–1348.
7. Kitahara, C. Beginning thyroid diseases and risk of thyroid cancer: a nationwide cohort study / C. M. Kitahara, K. R. Farkas, J.O.L. Jorgensen, D. Cronin-Fenton, H.T. Sorensen // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 103. – P. 2216–2224.
8. Taurog, A. Mechanism of simultaneous iodination and coupling catalyzed by thyroid peroxidase / M. L. Dorris, D. R. Doerge // *Arch Biochem Biophys*. – 1996. – Vol. 330. – P. 24–32.
9. Furtmüller, P. Active site and catalytic mechanisms of human peroxidases / P. G. Furtmüller, M. Zederbauer, W. Jantschko // *Arch Biochem Biophys*. – 2006. – Vol. 445. – P. 199–213.
10. Kogai, T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells / T. Kogai, T. Endo, T. Saito, A. Miyazaki, A. Kawaguchi, T. Onaya // *Endocrinology*. – 1997. – Vol. 138. – No. 6. – P. 2227–2232.

11. Gouriprasanna, R. Bioinorganic chemistry aspects of the inhibition of thyroid hormone biosynthesis by anti-hyperthyroid drugs / R. Gouriprasanna, D. Debasis, G. Mugesh // *Inorganica Chimica Acta*. – 2007. – Vol. 360. – P. 303–316.
12. Coopoer, D. S., Biondi B. Subclinical thyroid disease / D. S. Coopoer, B. Biondi // *Lancet Lond Engl*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1142–1454.
13. Lassen, P. Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism / P. B. Lassen, A. Kyrilli, M. Lytrivi, B. Corvilain // *Annales d'Endocrinologie*. – 2019. – Vol. 80. – P. 240–249.
14. Léger, J. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence / J. Léger, C. J. Carel // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – Vol. 32. – No. 4. – P. 373–386.
15. Herbstein, F. Crystal structures of polyiodide salts and molecular complexes. Interaction of thiones with molecular diiodine. The crystal structures of dithizone-diiodine, ethylenethiourea-bis(diiodine), bis(ethylenethiourea)-tris(diiodine), bis(dithizone)-heptakis(diiodine), and 1-(1-imidazolin-2-yl)-2-thioxoimidazolidinium triiodide-(ethylenethiourea-diiodine) / F. H. Herbstein, W. Schwartz // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – Vol. 106. – No. 8. – P. 2367–2373.
16. Bigoli, F. Structure and Bonding of Diiodine Adducts of the Sulfur-Rich Donors 1,3-Dithiacyclohexane-2-thione (ptc) and 4,5-Ethylenedithio-1,3-dithiole-2-thione / F. Bigoli, P. Deplano, A. Ienco, C. Mealli, M.L. Mercuri, M.A. Pellinghelli, G. Pintus, G. Saba, E.F. Trogu // *Inorg. Chem.* – 1999. – Vol. 38. – P. 4626–4636.
17. Bigoli, F. Evaluation of thermodynamic parameters for highly correlated chemical systems: a spectrophotometric study of the 1:1 and 2:1 equilibria between I<sub>2</sub> and 1,1'-methylenebis(3-methyl-4-imidazoline-2-thione)(mbit) and 1,1'-ethylenebis(3-methyl-4-imidazoline-2-thione)(ebit). Crystal and molecular structures of mbit. 2I<sub>2</sub> and ebit.2I<sub>2</sub> / F. Bigoli, P. Deplano, M. L. Mercuri // *J. Chem. Soc., Dal. Trans.* – 1996. – Vol. 17. – P. 3583–3589.

18. Delivanova, F. On the Use of Raman Spectroscopy in the Characterization of Iodine in Charge-Transfer Complexes / F.A. Delivanova, P. Deplano, J. R. Ferraro // *Appl Spectroscop.* – 1992. – Vol. 46. – No. 11. – P. 1625.
19. Deplano, P. Evaluation of thermodynamic parameters on highly correlated chemical systems: a spectrophotometric study of the 1:1 and 1:2 equilibria between I<sub>2</sub> and R<sub>4</sub>todit = 4,5,6,7-tetrathiocino[1,2-b:3,4-b']diimidazolyl-1,3,8,10-tetraalkyl-2,9-dithione; (R = Bu, Me (new data); Et, Ph (reinvestigation)). Crystal and molecular structure of the charge-transfer complex Bu<sub>4</sub> todit•2I<sub>2</sub> / P. F. Deplano, F. Bigoli, M.L. Mercuri // *Canad.J.Chem.* – 1995. – Vol. 73. – No. 3. – P. 380.
20. Van Bolhuis, F. Refinement of the crystal structure of iodine at 110° K / F.Van Bolhuis, P. B.Ktter, T.Migchelsen // *Acta Crystallogr.* – 1967. – Vol. 23. – P. 90.
21. Deplano, P. Reaction of Imidazole-2-selone derivatives with diiodine: synthesis, structural and spectroscopic characterization of the adduct 1,1'-bis(3-methyl-4-imidazolil-2-selone)methane bis(diiodine) and the first examples of I-Se-I hypervalent selenium compounds: 1,3-dimethyl-4-imidazolium-2-ylum diiodo selenanide and 1,2-bis(3-methyl-4-imidazolin-2-ylum diiodo selenanide)ethane bis(dichloromethane) / P. F. Deplano, F. Bigoli, F. A. Delivanova // *Gazz.Chim.Ital.* – 1994. – Vol. 124. – No. 11. – P. 445.
22. Deplano, P. Structure and Bonding of Diiodine Adducts of the Sulfur-Rich Donors 1,3-Dithiacyclohexane-2-thione (ptc) and 4,5-Ethylenedithio-1,3-dithiole-2-thione (ttb) / P.F.Deplano, F.Bigoli, A.Lenco // *Inorg.Chem.* – 1999. – Vol. 38. – No. 21. – P. 4626.
23. Esseffar, M. An experimental and theoretical study on some thiocarbonyl-I<sub>2</sub> molecular complexes / M. Esseffar, W. Bouab, A. Lamsabhi, J. L. M. Abboud, R. Notario, M. Yanez // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – Vol. 122. – P. 2300–2308.
24. Svensson, Per H. Synthesis, structure, and bonding in polyiodide and metal iodide-iodine systems / Per H. Svensson, L. Kloo // *Chemical Reviews.* – 2003. – Vol. 103. – No. 5. – P. 1649–1684.
25. Welton, T. Room-temperature ionic liquids / T. Welton // *Chem. Rev.* – 1999. – Vol 99. – P. 2071–2084.

26. Groom, C. R. The Cambridge Structural Database / C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward // *Acta Cryst.* – 2016. – Vol. B72. – P. 171–179.
27. Groenewald, F. Extensive theoretical investigation: influence of the electrostatic environment on the I<sup>3</sup>-...I<sup>3</sup>- anion–anion interaction / F. Groenewald, C. Esterhuysen, J. Dillen // *Theor Chem Acc.* – 2012. – Vol. 131. – P. 1281.
28. Robertson, K. N. Polyhalide anions in crystals. Part 2. Asymmetry and N-H...I bonding: triiodides of the Me<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, Ph<sub>2</sub><sup>+</sup>, tropanium, 3-propanediammonium, N=Me=piperazinium(2+), and N,Nf-Me<sub>2</sub>-piperazinium(2+) cations / K. N. Robertson, T. S. Cameron, O. Knop // *Can. J. Chem.* – 1996. – Vol. 74. – P. 1572–1591.
29. Filguieras, C. Tetramethylammonium pentaiodide / C. A. L. Filguieras, A. Horn Junior, J. M. S. Skakle, J. L. Wardell // *Acta Crystallogr. E, Struct.* – 2001. – Vol. 57. – P. 338–340.
30. Bloukh, S. Crystal structure and antimicrobial properties of (1,4,7,10-tetraoxacyclododecane-κ<sup>4</sup>O,O',O'',O''')cesium(I) pentaiodide, C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>CsI<sub>5</sub>O<sub>8</sub> / S. H. Bloukh, Z. Edis // *Zeitschrift für Kristallographie - New cryst struct.* - 2020. N 3. – Vol. 235. – P. 759–761.
31. Savinkina, E. Synthesis and crystal structure of rare-earth biuret complexes with linear pentaiodide ions: Infinite polyiodide chains in a cationic framework / E. V. Savinkina, D. V. Golubev, M. S. Grigoriev, A. V. Kornilov // *J. Mol. Struct.* – 2021. Vol. 1227.
32. Yushina, I. Comparison of non-covalent interactions and spectral properties in 1-methyl-3-methylthio-5-phenyl-1,2,4-triazinium mono- and tetraiodide crystals / I. D. Yushina, B. V. Rudakov, A. I. Stash, E. Bartashevich // *Struct. Chem.* – 2019. – Vol. 30. – P. 1981–1991.
33. Bartashevich, E. Testing the tools for revealing and characterizing the iodine – iodine halogen bond in crystals / E. Bartashevich, I. Yushina, K. Kropotina, S. Muhitdinova, V. Tsirelson // *Acta Cryst.* – 2017. – Vol. 73. – P. 217–226.

34. Chernov'yants, M. Study of the interaction of imidazolidine-2-thione with molecular iodine / M. S. Chernov'yants, T. S. Kolesnikova, K. Yu. Suponitsky // *Russ. Chem. Bull.* – 2016.– Vol. 65. – P. 811–815.
35. Черновьянц, М. Изучение взаимодействия 5-метил-1,3,4-тиадиазолин-2-тиона с молекулярным иодом / М.С.Черновьянц, Н.В.Алешина, З.А.Старикова, Е.Н.Сульженко // *Изв.Академии Наук.* – 2010. – Т. 9. – С. 1750–1754.
36. Chernov'yants, M. Synthesis and structure of interaction products of quinoline-2(1H)-thione with molecular iodine / M. S. Chernov'yants, Z. A. Starikova, T. S. Kolesnikova, A. O. Karginova, N. V. Lyanguzov // *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectr.* – 2015. – Vol. 139. – P. 533–538.
37. Chernov'yants, M. Spectroscopic and structural study of novel interaction product of pyrrolidine-2-thione with molecular iodine. Presumable mechanisms of oxidation / M. S. Chernov'yants, I. V. Burykin, Z. A. Starikova, A. Y. Tereznikov, T. S. Kolesnikova // *J. Mol. Struct.* – 2013. – Vol. 1047. – P. 204–208.
38. Chernov'yants, M. Crystal and molecular structure of the reaction product of 7-mercapto-4-methylcoumarin with iodine / M. S. Chernov'yants, T. S. Kolesnikova // *Russian Chemical Bulletin.* – 2019. – Vol. 68. – № 6. – P. 1219–1222.
39. Bartashevich, E. Electron delocalization indices as criteria for the identification of strong halogen bonds of iodine / E. B. Bartashevich, S. E. Nasibullina, V. G. Tsirelson // *Journal of Structural Chemistry.* – 2015. – Vol. 56. – No. 6. – P. 1223–1225.
40. Mukhitdinova, S. Bond Order Indices of Iodine: From Molecular Complexes to Crystals / S. E. Mukhitdinova, E. V. Bartashevich, V. G. Tsirelson // *Journal of Structural Chemistry.* – 2018. – Vol. 59. – No. 8. – P. 1903–1910.
41. Laurence, C. The Diiodine Basicity Scale: Toward a General Halogen-Bond Basicity Scale / C. Laurence, J. Graton, M. Berthelot, M. J. El Ghomari // *Chemistry - A European Journal.* – 2011. – Vol. 17. – No. 37. – P. 10431–10444.
42. Bartashevich, E. Modern level for properties prediction of iodine-containing organic compounds: the halogen bonds formed by iodine / E. V. Bartashevich, E. A. Grigoreva,

I. D. Yushina, L. M. Bulatova, V. G. Tsirelson // Russ.Chem. Bull. – 2017. – Vol. 66. – No. 8. – P. 1345–1356.

43. Bartashevich, E. Interplay between non-covalent interactions in complexes and crystals with halogen bonds / E. V. Bartashevich, E. A. Troitskaya, V. G. Tsirelson // Chem. Phys. Lett. – 2014. – Vol. – 601. – P. 1181.

44. Aleshina, N. Solvent mediated reaction of 1-methyl-1H-tetrazoline-5-thione with iodine / N. V. Aleshina, M. S. Chernov'yants, I. N. Shcherbakov, Z. A. Starikova // Structural Chemistry. – 2010. – Vol. 22. – No. 2. – P. 313–317.

45. Sudlow, G. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin / G. Sudlow, D.J. Birkett, D.N. Wade // Molecular Pharmacology. – 1975. – Vol. 11. – P. 824–832.

46. Majorek, K. Structural and immunologic characterization of bovine, horse, and rabbit serum albumins / K. Majorek, P. Porebski, A. Dayal, M. Zimmerman, K. Jablonska, A. Stewart, M. Chruszcz, W. Minor // Mol Immunol. – 2012. – Vol. 52. – P. 174–82.

47. Ullah, A. Albumin: A Multi-talented Clinical and Pharmaceutical Player / A. Ullah, H. Kwon, S. Lim // Biotechnol Bioproc E. – 2022. – Vol. 27. – P. 739–761.

48. Sudlow, G. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin / G. Sudlow, D. Birkett, D. Wade // Mol. Pharmacol. – 1975. – Vol. 11. – P. 824–832.

49. Fu, Q. Nanoparticle albumin-bound (NAB) technology is a promising method for anti-cancer drug delivery/ Q. Fu, J. Sun, W. Zhang, X. Sui, Z. Yan, Z. He // Recent Pat. Anticancer Drug Discov. – 2009. – Vol. 4. – P. 262–272.

50. Kudarha, R. Albumin based versatile multifunctional nanocarriers for cancer therapy: fabrication, surface modification, multimodal therapeutics and imaging approaches / R. Kudarha, K. Sawant // Mater Sci Eng C. – 2017. – Vol. 81. – P. 607–626.

51. Lin, W. Preparation of surface-modified albumin nanospheres / W. Lin, M. Garnett, M. Davies, F. Bignotti, P. Ferruti, S. Davis, L. Illum // Biomaterials. – 1997. – Vol. 18. – P. 559–565.

52. Karimi, M. Albumin nanostructures as advanced drug delivery systems / M. Karimi, S. Bahrami, S. B. Ravari, P. S. Zangabad, H. Mirshekari, M. Bozorgomid, S. Shahreza, M. Sori, M. R. Hamblin // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2016. – Vol. 13. – P. 1609–1623.
53. Li, J. Crosslinker-free bovine serum albumin-loaded chitosan/alginate nanocomplex for pH-responsive bursting release of oral/ J. Li, H. Jin, M. Razzak, E. Kim, S. Choi // *Biotechnology and Bioprocess Engineering.* – 2022. – Vol. 27. – P. 40–50.
54. Smajlović, A. 5-Fluorouracil and doxorubicin interactions with human serum albumin at mild acidic conditions / A. Smajlović, S. Hasanbašić, M. Biberović, A. Džuzdanović, Z. Mujagić // *Pharmacia.* – 2015. – Vol. 18. – No. 1. – P. 22–29.
55. Agudelo, D. Probing the Binding Sites of Antibiotic Drugs Doxorubicin and N-(trifluoroacetyl) Doxorubicin with Human and Bovine Serum Albumins/ D. Agudelo, P. Bourassa, J. Bruneau, G. Bérubé, É. Asselin // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – No. 8. – P. e43814.
56. Gong, J. Aldoxorubicin: A Tumor-Targeted Doxorubicin Conjugate for Relapsed or Refractory Soft Tissue Sarcomas / J. Gong, J. Yan, C. Forscher, A. Hendifar // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2018. – Vol. 12. – P. 777–786.
57. Alsamamra, H. Biophysical Interaction of Propylthiouracil with Human and Bovine Serum Albumins / H. Alsamamra, M. Abuteir, S. Darwish // *J Biomedical Sci.* – 2019. – Vol. 8. – No. 1. – P. 2–5
58. Новиков, В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, Е. В. Пожилова // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т. 12. – С. 4.
59. Hayyan, M. Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications / M. Hayyan, M. A. Hashim, I. M. AlNashef // *Chemical Reviews.* – 2016. – Vol. 116. – No. 5. – P. 3029–3085.

60. Гривенникова, В.Г. Генерация активных форм кислорода митохондриями / В. Г. Гривенникова, А. Д. Виноградов // Успехи биол. Химии. – 2013. – №. 53. – С. 245–296.
61. Antolovich, M. Methods for testing antioxidant activity / M. Antolovich, P. D. Prenzler, E. Patsalides, S. McDonald, K. Robards // *The Analyst*. – 2001. – Vol. 127. – No. 1. – P. 183–198.
62. Valko, M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. Cronin, M. Mazur, J. Telser // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39. P. 44–84.
63. Mirończuk-Chodakowska, I. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. / I. Mirończuk-Chodakowska, A. Witkowska, M. Zujko // *Adv. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 63. – P. 68–78.
64. Cömert, E. Evolution of food antioxidants as a core topic of food science for a century / E. Cömert, V. Gökmen // *Food Res. Int.* – 2018. – Vol. 105. – P. 76–93.
65. Михайлова, Е. Оценка прооксидантной и антиоксидантной активности эфирных масел / Е. Михайлова // Сборник научных трудов: «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». – Пятигорск, 2012. – № 67. – С. 354–356. Библиогр.: с. 354–356.
66. Кольтовер, В. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно-биологическим механизмам / В. Кольтовер // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2010. – №1. – С. 37–50.
67. Granato, D. Antioxidant activity, total phenolics, and flavonoids contents: Should we ban in vitro screening methods? / D. Granato, F. Shahidi, R. Wrolstad, P. Kilmartin, L. Melton, F. Hidalgo, K. Miyashita, J. Camp, C. Alasalvar, A. Ismail, B // *Food Chem.* – 2018. – Vol. 264. – P. 471–475.
68. Макарова, М. Антирадикальная активность флавоноидов и их комбинаций с другими антиоксидантами / М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, И. Г. Зенкевич // *Фармация*. – 2004. – № 2. – С. 30–32.

69. Патент № 2170930 Россия, МКП G01N33/50, G01N33/52. Способ определения антиокислительной активности / Т. В. Максимова, И.Н. Никулина, В. П. Пахомов и др.; заявитель и патентообладатель: ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. – № 2000111126/14; заявл. 05.05.2000; опубл. 20.07.2001. – БИ 07/2005.
70. Тринеева, О. Антиоксидантная активность водно-спиртовых извлечений листьев крапивы двудомной / О. В. Тринеева, Е. Ф. Сафонова, С. С. Воропаева, А. И. Сливкин // Фармация. – 2013. – № 1. – С. 11–12.
71. Тринеева, О.В. Определение антиоксидантной активности извлечений из плодов облепихи крушиновидной. Секция: Контроль качества лекарственного растительного сырья / О. В. Тринеева, Е.Ф. Сафонова, Е.Ф. Сафонова, А.И. Сливкин // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2012. – № 2. – С. 266–268
72. Хасанов, В. Методы исследования антиоксидантов / В. В. Хасанов, Г. Л. Рыжова, Е. В. Мальцева // Химия растительного сырья. – 2004. – № 3. – С. 63–75.
73. Сажина, Н. Определение антиоксидантной активности различных биоантиоксидантов и их смесей амперометрическим методом / Н. Сажина // Химия растительного сырья. – 2016. – № 4. – С. 71–76.
74. Смирнов, В. Современные методы измерения антиоксидантной активности биологических объектов / В. А. Смирнов, В. В. Смирнова // Альманах современной метрологии. – 2015. – № 2. – С. 248–279.
75. Чистякова, А. С. Изучение антиоксидантной активности некоторых групп БАВ методом ТСХ / А. С. Чистякова, Т. А. Брежнева, А. А. Мальцева // Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». – Пятигорск, 2012.– С. 289–290. – Библиогр.: с. 289–290.
76. Оленников, Д. Химический состав и антирадикальная активность эфирного масла российских образцов *Mentha piperita* / Д. Н. Оленников, Л. В. Дударева // Химия растительного сырья. – 2011. – № 4. – С. 109–114.

77. Хасанов, В. Методы исследования антиоксидантов / В. В. Хасанов, Г. Л. Рыжова, Е. В. Мальцева // Химия растительного сырья. – 2004. – № 3. – С. 63–75.
78. Цюпко, Т. Г. Определение суммарного содержания антиоксидантов методом FRAP / Т. Г. Цюпко, И. С. Петракова, Н. С. Бриленок, Н. А. Николаева, Д. А. Чупрынина, З. А. Темердашев, В. А. Вершинин // Аналитика и контроль. – 2011. – Т. 15. – № 3. – С. 287–298.
79. Jain, A. 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities / A. K. Jain, S. Sharma, A. Vaidya, V. Ravichandran, R. K. Agrawal // Chemical Biology & Drug Design. – 2013. – Vol. 81. – No. 5. – P. 557–576.
80. Manoharan, K. P. DPPH radical scavenging activity of extracts from *Rhamnus prinoides* / K. P. Manoharan, I. S. Lehlohonolo // Journal of Medicinal Plants Research. – 2019. – Vol. 13. – No. 15. – P. 329–334.
81. Barclay, L. Media effects on antioxidant activities of phenols and catechols / L. R. C. Barclay, C. E. Edwards, M. R. Vinqvist // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – Vol. 121. – No. 26. – P. 6226–6231.
82. Litwinienko, G. Abnormal solvent effects on hydrogen atom abstraction. 3. Novel kinetics in sequential proton loss electron transfer chemistry / G. Litwinienko, K. U. Ingold // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70. – P. 8982–8990.
83. Foti, M. Kinetic solvent effects on phenolic antioxidants determined by spectrophotometric measurements / M. C. Foti, G. Ruberto // J. Agric. Food Chem. – 2000. – Vol. 49. – No. 1. – P. 342–348.
84. Dawidowicz, A. On practical problems in estimation of antioxidant activity of compounds by DPPH method / A. L. Dawidowicz, D. Wianowska, M. Olszowy // Food Chem. – 2012. – Vol. 131. – No. 3. – P. 1037–1043.
85. McGowan, J. The rates of reaction of  $\alpha$ ,  $\alpha$ diphenyl- $\beta$ -picrylhydrazyl with certain amines and phenols / J. C. McGowan, T. Powell, R. Raw // J. Chem. Soc. – 1959. – P. 3103–3110.
86. Abraham, M. Hydrogen bonding. Part 7. A scale of solute hydrogen-bond activity based on logK values for complexation in tetrachlormethane / M. H. Abraham, P. L.

- Grellier, D. V. Prior, J. J. Morris, P. J. Taylor // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1989. – Vol. 2. – P. 699–711.
87. Friaa, O. Reaction between the anesthetic agent propofol and the free radical DPPH in semiaqueous media: kinetics and characterization of the products / O. Friaa, V. Chaleix, M. Lecouvey, D. Brault // *Free radical biology and medicine.* – 2008. – Vol. 45. – P. 1011–1018.
88. Apak, R. Mechanism of antioxidant capacity assays and the CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity) assay / R. Apak, K. Güçlü, M. Özyürek, S. Çelik // *Microchim. Acta.* – 2008. – Vol. 160. – P. 413–419
89. Benzie, I. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP assay / I. Benzie, J. Strain // *Anal. Biochem.* – 1996. – Vol. 239. – P. 70–76.
90. Prior, R. Assays for Hydrophilic and Lipophilic Antioxidant Capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORAC<sub>FL</sub>)) of Plasma and Other Biological and Food Samples / R. Prior, H. Hoang, L. Gu, X. Wu, M. Bacchiocca, L. Howard, M. Hampsch-Woodill, D. Huang, B. Ou, R. Jacob // *J. Agric. Food Chem.* –2003. – Vol. 51. – P. 3273–3279.
91. Sharma, S. Evaluation of in vitro antioxidant properties of methanol and aqueous extracts of *Parkinsonia aculeata* L. leaves / S. Sharma, A. Vig // *Sci. World J.* –2013. – Vol. 60. – P. 48–65.
92. Moon, J.-K.; Shibamoto, T. Antioxidant Assays for Plant and Food Components / J. Moon, T. Shibamoto // *J. Agric. Food Chem.* –2009. – Vol. 57. – P. 1655–1666.
93. Zheleva-Dimitrova, D. Radical scavenging and antioxidant activities of methanolic extracts from *Hypericum* species growing in Bulgaria / D. Zheleva-Dimitrova, P. Nedialkov, G. Kitanov // *Pharmacogn. Mag.* –2010. – Vol. 6. – P. 74–78.
94. Manzocco, L. Antioxidant Properties of Tea Extracts as Affected by Processing / L. Manzocco, M. Anese, M. Nicoli // *LWT-Food Sci. Technol.* –1998. – Vol. 31. – P. 694–698.

95. Santos, J. High-throughput assay comparison and standardization for metal chelating capacity screening: A proposal and application / J. Santos, V. Alvarenga Brizola, D. Granato // *Food Chem.* – 2017. – Vol. 214. – P. 515–522.
96. Chernov'yants, M. Thioamides as radical scavenging compounds: Methods for screening antioxidant activity and detection / M. S. Chernov'yants, T. S. Kolesnikova, A. O. Karginova // *Talanta.* – 2016. – Vol. 149. – P. 319–325.
97. Kumar, P. Synthesis and biological study of substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles / P. Kumar, R. Udupi, P. Dubey // *Int.J. PharmTech Res.* – 2009. – Vol. – P. 1654–1662.
98. Al-Soud Y. Synthesis, Structure, and In Vitro Anti-HIV Activity of New Pyrazole, 1,2,4-Thiadiazole, and 1,2,4-Triazole Derivatives / Y. A. Al-Soud // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 2008. – Vol. 183. – No. 10. – P. 2621–2636.
99. Jain, A. 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities / A. K. Jain, S. Sharma, A. Vaidya, V. Ravichandran, R. K. Agrawal // *Chemical Biology & Drug Design.* – 2013. – Vol. 81. – No. 5. – P. 557–576.
100. Куликов, М. Макрогетероциклические соединения с фрагментами 2,3-пиридино(пиразино)пиррола и 1,3,4-тиадиазола / М.А. Куликов, Ю.Г. Воробьев, Г.Р. Березина, В.А. Степаненко // *Журнал общей химии.* – 2004. – Т. 74. – №. 6. – С.1031-1034.
101. Chernov'yants, M. Reaction of 5-methyl-1,3,4-thiadiazoline-2-thione with molecular iodine / M.S. Chernov'yants, N.V. Aleshina, Z. A. Starikova, E.N. Sul'zhenko // *Russ. Chem. Bull, International Edit.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1.
102. Dash, S. Synthesis of some novel 3, 5- disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives and anticancer activity on EAC animal model / S. Dash, B.A. Kumar, J. Singh, B. Maiti, T. Maity // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – No. 8. – P. 1206–1213.
103. Pibiri, I. Recent Portrait of Bioactive Triazoles / I. Pibiri, S. A. Buscemi // *Curr. Bioact. Compd.* – 2010. – Vol. 6. – P. 208–242.
104. Khan, I. New triazolothiadiazole and triazolothiadiazine derivatives as kinesin Eg5 and HIV inhibitors: synthesis, QSAR and modeling studies / I. Khan, S. Hameed, N. A.

Al-Masoudi, N. A. Abdul-Reda, J. Simpson // *Z. Naturforsch., B: Chem.Sci.* – 2014. – Vol. 70. – P. 47–58.

105. Chernovyants, M. Spectroscopic Study of Interaction of 1H-1,2,4-Triazoline-3-thione with Molecular Iodine / M. S. Chernovyants, N. V. Aleshina, I. N. Shcherbakov, Z. A. Starikova // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2013. – Vol. 83. – P. 986–988.

106. Chauhan, K. Discovery of a new class of dithiocarbamates and rhodanine scaffold as potent antifungal agent: synthesis, biology and molecular docking / K. Chauhan, M. Sharma, P. Singh, V. Kumar, P.K. Shukla, M.I. Siddiqi, P.M.S. Chauhan // *Med. Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1104–1110.

107. Rusinov, V. Synthesis and antiviral activity of nucleoside analogs based on 1,2,4-triazolo[3,2-c][1,2,4]triazin-7-ones / V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, S. L. Deev, T. S. Shestakova, E. N. Ulomskii, L. I. Rusinova, O. I. Kiselev, E. G. Deeva // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2010. – Vol. 59. – No. 1. – P. 136–143.

108. Rusinov, V. Biologically active azolo-1,2,4-triazines and azolopyrimidines / V. L. Rusinov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, O. N. Chupakhin // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2018. – Vol 67. – P.573–599.

109. Rusinov, V. Azolo[5,1-c]-1,2,4-triazines as a new class of antiviral compounds / V. L. Rusinov, E. N. Ulomsky, O. N. Chupakhin, V.N. Charushin // *Russ. Chem. Bull.* – 2008. – Vol. 57. – P. 985–1014.

110. El-Mariah, F. Pyridazine Derivative and Related Compound, Part 18:1 Pyridazino [3',4':3,4] pyrazolo [5,1-c]-1,2,4-triazine-3-carboxylic Acid: Synthesis, Reactions, and Antimicrobial Activity / F. El-Mariah, M. Hosny, A. Deeb // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* – 2006. – Vol. 181. – No. 11. – P. 2505–2517.

111. Gazieva, G. Substituted N-aminothioglycolurils containing thiosemicarbazone moiety and their cytotoxic activity in vitro / G. A. Gazieva, L. V. Anikina, S. A. Pukhov, T. B. Karpova, Yu. V. Nelyubina, A. N. Kravchenko // *Mol. Divers.* – 2016. – Vol. 20. – P. 837.

112. Gazieva, G. Synthesis and biological evaluation of new substituted thioglycolurils, their analogues and derivatives / G. A. Gazieva, L. V. Anikina, T. V. Nechaeva, S. A.

- Pukhov, T. B. Karpova, S. V. Popkov, Yu. V. Nelyubina, N. G. Kolotyorkina, A. N. Kravchenko // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. – 140. – P. 141.
113. Газиева, Г. Synthesis, S-alkylation, and fungicidal activity of 4-(benzylideneamino)thioglycolurils / Г. А. Газиева, Т. В. Нечаева, Н. Н. Костикова, Н. В. Сига́й, С. А. Серков, С. В. Попков // *Изв. АН. Сер.хим.* – 2018. – Т. 67. – С. 1059–1064.
114. Gazieva, G. Target synthesis of bioactive thioglycolurils, based on QSAR predictions / G. A. Gazieva, Yu. B. Vikharev, L. V. Anikina, T. B. Karpova, A. N. Kravchenko, E. A. Permyakov, I. V. Svitanko // *Mendeleev Commun.* – 2013. – Vol. 23. – P. 202–203.
115. Khalil, N. Y. Thiouracil. Comprehensive profile / N. Y. Khalil, H. K. AlRabiah, M. S. Almousa, A. Bari, H. M. Alkahtani // *Profiles of Drug Substances Excipients and Related Methodology.* – 2019. – Vol. 44. – P. 293–331.
116. Liu J., Lin Z., Li Y., Zheng Q., Chen D., Liu W. Insights into the Thioamidation of Thiopeptins to Enhance the Understanding of the Biosynthetic Logic of Thioamide-containing Thiopeptides // *Organic & Biomolecular Chemistry.* – 2019. – Vol. 17. – N.15. – P. 3727–3731.
117. Mahanta, N. Biosynthesis and Chemical Applications of Thioamides / N. Mahanta, D. M. Szantai-Kis, E. J. Petersson, D. A. Mitchell // *ACS Chemical Biology.* – 2019. – Vol. 14. – P. 142–163.
118. Giordano, B. Micellar Electrokinetic Chromatography / B. C. Giordano, R. Siefert, G. E. Collins // *Microfluidic Electrophoresis.* – 2019. – Vol. 1906. – P. 87–97.
119. Zhang, Z. Capillary Electrophoresis and Quantum Dot Electrochemiluminescence by Micellar Reversed Sweeping / Z. Zhang, Y. Liu, Q. Wang, J. Wang // *Acta Chimica Sinica.* – 2019. – Vol. 77. – P. 179.
120. Rodríguez, J. Direct determination of pregabalin in human urine by nonaqueous CE-TOF-MS / J. Rodríguez, G. Castañeda, L. Muñoz // *Electrophoresis.* – 2013. – Vol. 34. – P. 9–10.

121. Duarte L. M. Non-aqueous electrophoresis on microchips: a review / L. M. Duarte, R. C. Moreira, W. K. T. Coltro // *Electrophoresis*. – 2019. – Vol. 41. – P. 434–448.
122. Malá, Z. Recent progress in analytical capillary isotachopheresis / Z. Malá, P. Gebauer // *Electrophoresis*. – 2018. – Vol. 40. – P. 1–10.
123. Hirokawa, T. Capillary Electromigration Separation Methods / T. Hirokawa // *Capillary Isotachopheresis*. – 2018. – P. 189–208.
124. Yan, C. Capillary Electrochromatography. Capillary Electromigration Separation Methods / C. Yan, Y. Xue, Y. Wang. – 1<sup>st</sup> edit., Detroit, Michigan, United States, 2018. – 209–233 p. ISBN 978-0-1280-9614-7.
125. Wiedmer, S. Capillary electrochromatography / S. Wiedmer, M. L. Riekkola // *Liquid Chromatography*, 2017. – 697–718 p. ISBN 978-0-1280-5393-5.
126. Zarubina, A. Aqueous and non-aqueous electrophoresis and micellar electrokinetic capillary chromatography of a mixture of quinoline-2-thione and 8-mercaptoquinoline hydrochloride / A. O. Zarubina, M. S. Chernov'yants // *Analyt. Methods*. – 2018. – Vol. 10. – P. 1399–1404.
127. Chernov'yants, M. HPLC determination of antithyroid drugs / M. S. Chernov'yants, A. O. Dolinkin, E. V. Khokhlov // *J. Anal. Chem.* – 2009. – Vol. 64. – No. 8. – P. 828–831.
128. Abuín, S. Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by Ultra-Performance Liquid Chromatography tandem mass spectrometry detection / S. Abuín, F. Centrich, A. Rúbies, R. Companyó, M. D. Prat // *Anal. Chim. Acta*. – 2008. – Vol. 617. – P. 184–191.
129. Woźniak, B. Control of residues of thyreostats in slaughter animals in Poland in 2011–2017 / B. Woźniak, I. Matraszek-Żuchowska, K. Sielska, S. Witek, A. Posyniak, K. Niemczuk, J. Żmudzki // *J. of Vet. Res.* – 2018. – Vol. 62. – No 4. – P. 511–517.
130. Chernov'yants, M. Chromatographic and electrophoretic determination of thioamides based on thiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole, and tetrazole / M. S.

Chernov'yants, N. V. Aleshina, I. V. Burykin // *J. Anal. Chem.* – 2011. – Vol. 66. – No. 3. – P. 280–284.

131. Gokavi, N. Square Wave Voltammetric Determination of 2-Thiouracil in Pharmaceuticals and Real Samples Using Glassy Carbon Electrode / N. M. Gokavi, V. P. Pattar, A. M. Bagoji, S. T. Nandibewoor // *Inter. J. Electrochem.* – 2013. – P. 1–8.

132. Shahrokhian, S. Electrocatalytic oxidation of 2-thiouracil and 2-thiobarbituric acid at a carbon-paste electrode modified with cobalt phthalocyanine / S. Shahrokhian, A. Hamzehloei, A. Thaghani, S.R. Mousavi // *Electroanalysis.* – 2004. – Vol. 16. – No. 11. – P. 915–921.

133. Skowron, M. Spectrophotometric determination of thiols in pure substances and pharmaceutical preparations / M. Skowron, W. Ciesielski // *Chem. Anal.* – 2009. – Vol. 54. – No. 4. – P. 743.

134. Kucerik J. Thermogravimetry. Encyclopedia of Geochemistry. Encyclopedia of Earth Sciences Series. Springer, 2017. 1–4 p. – ISBN 978-3-319-39193-9.

135. Ledeti, I. Evaluation of solid-state thermal stability of donepezil in binary mixtures with excipients using instrumental techniques / I. Ledeti, S. Bolintineanu, G. Vlase, D. Circioban, C. Dehelean, L.M. Suta, M. Murariu // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* – 2017. – Vol. 130. – No. 1. – P. 425–431.

136. Malik, S. Thermodynamic properties of piperidine and cyclic alkanone mixtures / S. Malik, M. Chandrasekhar, T. S. Krishna, V. K. Sharma // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* – 2017. – Vol. 129. – No. 3. – P. 1751–1765.

137. David, J. Quantitative Analysis of Poly(ethylene terephthalate) Microplastics in Soil via Thermogravimetry–Mass Spectrometry / J. David, Z. Steinmetz, J. Kučerík, G. E. Schaumann // *Analytical Chemistry.* – 2018. – Vol. 90. – No. 15. – P. 8793–8799.

138. Antoniadis, C. Synthesis and characterization of (PTU)<sub>2</sub> (PTU=6-n-propyl-2-thiouracil) and (CMBZT=5-chloro-2-mercaptobenzothiazole) and possible implications for the mechanism of action of anti-thyroid drugs / C.D. Antniadis, G. J. Corban, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, M. Kubicki, S. Warner // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2003. – Vol. 8. – P. 1635–1640.

139. Corban, G. Mechanism of action of antithyroid drugs / G.J. Corban, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis // *Inorg. Chem.* – 2005. – Vol. 44. – No. 23. – P.1345–1354.
140. Singh, R. Some physic-chemical studies on molecular semiconductors based on charge transfer complexes of substituted phenothiazines with iodine / R.A. Singh, S.M. Verma // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1991. – Vol. 64. – No. 6. – P. 1938–1943.
141. Shahada, L. Synthesis, spectroscopic, thermal and structural investigations of charge-transfer complexes of 4,4'-trimethylenedipiperidinen with chloranil, TBCHD, DDQ, TCNQ and iodine / L. Shahada, A. Mostafa, E. M. Nour, H. S. Bazzi // *Journal of molecular structure.* – 2009. – Vol. – 933. – P. 1–7.
142. Wang, Y. The stable polyiodides: experimental and theoretical studies of formation mechanism / Y. Wang, Y. Xue, X. Wang, Z. Cui, L. Wang // *Journal of Molecular Structure.* – 2014. – Vol. 1074. – P. 231–239.
143. Yushina, I. Thermal decomposition of tetraalkylammonium iodides // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* – 2014. – Vol. 118. – No. 1. – P. 425–429.
144. Sawicka, M. TGFTIR, DSC, and quantum-chemical studies on the thermal decomposition of quaternary ethylammonium halides // *J Phys Chem A.* – 2006. – Vol. 110. – P. 5066–5074,
145. Polezhaeva, N. Kinetics of thermal oxidative degradation of a compound based on a polyester resin and dimethylethylphenylammonium iodide // *Russ J Appl Chem.* – 2007. – Vol. 80. – P. 1721–1723.
146. Yushina, I. The features of iodine loss at high temperatures: The case study of crystalline thiazoloquinolinium polyiodides / I. Yushina, D. Pikhulya, E. Bartashevich // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* – 2020. – Vol. 139. – No. 2. – P. 1017–1023
147. Yushina, I. Noncovalent bonds, spectral and thermal properties of substituted Thiazolo[2,3-b][1,3]thiazinium triiodides / I. Yushina // *Crystals.* – 2019. – Vol. 9. – No. 10. – P. 29–42.
148. Гордон, А., Форд Р. Спутник химика. М: Мир. 1976. С.541.

149. Koutentis, P. A. 1,3,4-Thiadiazoles / P. A. Koutentis, C. P. Constantinides // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. – 2008. – P. 567–605.
150. Rutavichyus, A. Synthesis and structure of hydrazones obtained from hydrazides of [5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl thio] acetic or 2-[5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl thio] propionic acids / V. A. Rutavichyus, S. Z. Kuodis // *Chemistry of Heterocyclic compound*. – 2000. – Vol. 36. – N. 7. – P. 851–856.
151. Khanam, R. Inhibitory growth evaluation and apoptosis induction in MCF-7 cancer cells by new 5-aryl-2-butylthio-1, 3, 4-oxadiazole derivatives / R. Khanam, K. Ahmad, I. I. Hejazi, I.A. Siddique, V. Kumar, A. R. Bhat, A. Azam, F. Athar // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2017. – Vol. 80. – No5. – P. 1027–1042.
152. Gezelbash, Z.D. Synthesis, antifungal and antibacterial activity of calix[4]arenebased 1,3,4-oxadiazole derivatives/ Z. D. Gezelbash, K. A. Dilmaghani // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2020. – Vol. 67. – No 8. – P. 1446–1452.
153. Zhang, Y. Synthesis, crystal structure and 3D-QSAR studies of antifungal (bis-1,2,4-triazole Mannich bases containing furyl and substituted piperazine moieties / Y. Zhang, Y.-Z. Zhan, Y. Ma, X.-W. Hua, W. Wei, X. Zhang, H-B. Song, Z.-M. Li, B.-L. Wang // *Chin. Chem. Lett.* – 2018. – Vol. 29. – No 3. – P. 441–446.
154. Gao, Y. Design, Synthesis and Antibacterial Evaluation of 1-[(1R,2S)-2-Fluorocyclopropyl]ciprofloxacin-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Hybrids / Y. Gao, L.-X. Na, Z. Xu, S. Zhang, A-P. Wang, K. Lü, H.-Y. Guo, M.-L. Liu // *Chemistry and biodiversity*. – 2018. – Vol. 15. – No 10. – P. 1387–1395.
155. Yu, T., Systems biology approaches-based discovery of a small molecule inhibitor targeting both c-Met/PARP-1 and inducing cell death in breast cancer / T. Yu, L. Cheng, X. Yan, H. Xiong, J. Chen, G. He, H. Zhou, H. Dong, G. Xu, Y. Tang, Z. Shi // *Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 11. – No 9. – P. 2656–2666.
156. Xu, J-F. Discovery and development of novel rhodanine derivatives targeting enoyl-acil carrier protein reductase / J.-F. Xu, T.-t. Wang, Q. Yuan, Y. Duan, Y.-J. Xu, P. Lv, X.-M. Wang, Y.-S. Yang, H. Zhu // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 27. – No 8. – P. 1509–1516.

157. Газиева, Г. Alpha-Thioureidoalkylation of urea heteroanalogs / Г. А. Газиева, Ю. В. Нелюбина, А. Н. Кравченко, А. С. Сигачев, И. В. Глухов, М. И. Стручкова, К. А. Лысенко, Н. Н. Махова // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – Р. 1945–1954.
158. Gazieva, G. A novel synthesis of thioglycolurils by ring contraction of 5,7-dialkyl-3-thioxoperhydroimidazo[4,5-e]-1,2,4-triazine-6-ones / G. A. Gazieva, P. A. Poluboyarov, L. D. Popov, N. G. Kolotyorkina, A. N. Kravchenko, N. N. Makhova // Synthesis. – 2012. – Vol. 44. – P. 3366–3370.
159. Черновьянц, М. Исследование влияния природы органического азотсодержащего катиона на возможность образования и устойчивость полииодиодидных соединений / М.С. Черновьянц, Е.Б. Подгорная, А.И. Пыщев, И. Н. Щербаков // Журн. общ. химии. – 1998. – Т.68. – № 5. – С.822–825.
160. Bruker Programs APEX II, version 2.0-1; SAINT, version 7.23A; SADABS, version 2004/1, 2005; XPREP, version 2005/2; SHELXTL, version 6.1. Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA. 2005.
161. C. M. Sheldrick Programs SHELX597 (crystal structure solution and SHELXL97 (crystal structure refinement), University of Gottinge, Germany. 1997.
162. Xie, J. Re-evaluation of the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl free radical (DPPH) assay for antioxidant activity / J. Xie, K. M. Schaich // Agricultural and food chemistry. – 2014. – Vol. 62. – P. 4251–4260.
163. Mc Lafferty, F. W. Interpretation of Mass Spectra / F. W. Mc Lafferty, F. Turecek. // University Science Books, Sausalito, CA. – 1993. – P. 330.
164. Алешина, Н. В. Хроматографическое и спектрофотометрическое определение тиоамидов на основе азолов и анализ продуктов их взаимодействия с молекулярным иодом: дис. на соискание ученой степени канд. хим. наук: 02.00.02 / Алешина Наталия Владимировна. – Краснодар, 2012. – Библиогр.: с. 67.
165. Ivolgina V. Spectroscopic and structural investigation of interaction of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione potassium salt with molecular iodine / V. Ivolgina, M. Chernov'yants // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2018. – Vol. 199. – P. 315–321.

166. Aakeröy, C. Ten years of co-crystal synthesis; the good, the bad, and the ugly / C. B. Aakeröy, J. Desper, M. Fasulo, I. Hussain, B. Levin, N. Schultheiss // *Cryst. Eng. Comm.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1816.
167. Sheremetev, A. Copper-Catalyzed C-N Coupling Reactions of Nitrogen-Rich Compounds - Reaction of Iodofurazans with s-Tetrazinylamines / A.B. Sheremetev, N.V. Palysaeva, M.I. Struchkova, K.Yu. Suponitsky, M.Yu. Antipin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 11. – P. 2266–2272.
168. Dmitrienko, A. The influence of halogen type on structural features of compounds containing  $\alpha$ -halo- $\alpha,\alpha$ -dinitroethyl moieties / A.O. Dmitrienko, V.A. Karnoukhova, A.A. Potemkin, M.I. Struchkova, I.A. Kryazhevskikh, K.Yu. Suponitsky // *Chem. Heterocycl. Compounds.* – 2017. – Vol. 53. – P. 532–539.
169. Ivolgina V. 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. Ivolgina, M. Chernov'yants, L. Popov, N. Avtushenko, N. Lyanguzov // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 2019. – Vol. 195. – P. 421–428.
170. *Иволгина В. А., Черновьянц М. С., Колесникова Т. С. Исследование антиоксидантной активности и комплексообразующей способности S, N-содержащих гетероциклических тиоамидов // Химические проблемы современности: сб. науч. ст. (г. Донецк, 16–18 мая 2016 г.): Изд-во ЮФУ, 2016. С. 28–30.*
171. Deplano, P. Structural and Raman spectroscopic studies as complementary tools in elucidating the nature of the bonding in polyiodides and in donor-I<sub>2</sub> adducts / P. Deplano, J. R. Ferraro, M. L. Mercuri, E. F. Trogu // *Coord.Chem.Rev.* – 1999. – Vol. 188. – P. 71–95.
172. Karle, I. Anomalous Electron Scattering from Iodine Vapor / I. Karle // *J. Chem. Phys.* – 1955. – Vol. 23. – P. 1739.
173. Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed., Cornell University Press. Ithaca. New-York. 1960.

174. Aragoni, M. Charge-transfer adducts between donors containing chalcogens (S and Se) and di-iodine: solution studies / M. C. Aragoni, M. Arca, F. A. Devillanova, A. Garau, F. Isaia, V. Lippolis, G. Verani // *Coord. Chem. Rev.* – 1999. – Vol. 184. – P. 271–290.
175. Wang, C. High-Valence Metal–Organic Framework Featuring Open Coordination Sites for Effective Water Adsorption / C. Wang, Y. H. Luo, X. T. He, D. L. Hong, J. Y. Wang, F. H. Chen, C. Chen, B. W. Sun // *Inorg. Chem.* – 2019. – Vol. 58. – P. 3058–3064.
176. He, X. Comparison Between the Acidification of Acidic and Alkalic Groups / X.T. He, D. L. Hong, C. Chen, F.H. Chen, L. H. Zhai, L.H. Guo, Y.H. Luo, B. W. Sun // *Cryst. Growth Des.* – 2019. – Vol. 19. – P. 437–443.
177. Ivolgina V. 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. Ivolgina, M. Chernov'yants, L. Popov, G. Borodkin, N. Avtushenko, N. Lyanguzov // *Journal of Molecular Structure.* – 2019. – Vol. 1180. – P. 629–635.
178. 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> // «Ломоносов-2019»: сб. науч. ст. (г. Москва, 8–12 апреля 2019 г.) / отв. ред. Н. А. Коваленко. М.: Изд-во «Перо», 2019. С. 35.
179. Deplano, P. FT-Raman Study on Charge-Transfer Polyiodide Complexes and Comparison with Resonance Raman Results / P. Deplano, F.A. Devillanova, J.R. Ferraro, F. Isaia, V. Lippolis, M. L. Mercuri // *Appl. Spectrosc.* – 1992. – Vol. 46. – P. 1625.
180. Bigoli, F. Synthesis, X-ray and spectroscopic characterization of [SnI<sub>2</sub>(mbit)<sub>2</sub>](I<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·2/3I<sub>2</sub> obtained through the one-step reaction of mbit·2I<sub>2</sub> with tin metal powder (mbit = 1,1'-bis(3-methyl-4-imidazoline-2-thione) methane) / F. Bigoli, P. Deplano,

- M.L. Mercuri, F. A. Devillanova, V. Lippolis, M. A. Pellinghelli, E.F. Trogu // *Inorg. Chim. Acta.* – 1998. – Vol. 267. – P. 115–121.
181. Allen, F. H. *Tables of Bond Lengths Determined by X-Ray and Neutron-Diffraction* / F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1987. – P. 2.
182. Antoniadis, C. D. Synthesis and characterization of (PTU)<sub>2</sub> (PTU=6-n-propyl-2-thiouracil) and (CMBZT=5-chloro-2-mercaptobenzothiazole) and possible implications for the mechanism of action of anti-thyroid drugs / C. D. Antoniadis, G. J. Corban, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, M. Kubicki, S. Warner // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2003. – Vol. 8. – P. 1635–1640.
183. *Иволгина В. А., Черновьянц М. С., Колесникова Т. С. Исследование антиоксидантной активности и комплексообразующей способности S, N-содержащих гетероциклических тиоамидов // ХИМИЯ достижения и перспективы: сб. науч. ст. (15-16 апреля 2016 г.) / отв. ред. М.О. Горбунова, Е. М. Баян. Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ, 2016. С. 52-55*
184. Иволгина В. А. Протолитические и потенциальные тиреостатические свойства тиогликольурилов и азоло-1,2,4-триазинов / В. А. Иволгина, Л. Д. Попов, Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2020. – Т. 11. – С. 2215–2221.
185. Fukuyama, K. Crystal structures of cyanide- and triiodide-bound forms of *Artromyces ramosus* peroxidase at different pH values / K. Fukuyama, K. Sato, H. Itakura, S. Takahashi, T. Hosoyai // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 272. – No. 9. – P. 5752–5756.
186. *Иволгина В. А., Черновьянц М. С., Колесникова Т. С. Исследование антиоксидантной активности и комплексообразующей способности S, N-содержащих гетероциклических тиоамидов // Химические проблемы современности: сб. науч. ст. (г. Донецк, 16–18 мая 2016 г.): Изд-во ЮФУ, 2016. С. 28–30.*

187. Ivolgina V. 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. – P. 1–11.
188. *Ivolgina V.A., Chernov'yants M. S., Popov L. D.* Liquid-phase extraction and electrophoretic determination of heterocyclic thioamides in human body fluid // «Ломоносов-2020»: сб. науч. ст. (г. Москва, 10–27 ноября 2020 г.). М.: Изд-во «Перо», 2020. С. 55.