

УДК 547.745 +547.86+547.867.4+615.31

DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-30-49

И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов, В.П. Котегов, Н.В. Сучкова, Я.И. Приходько, А.Н. Масливец
Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТАРЕНО[е]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ

Представлены данные по исследованию биологического действия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов и их разнообразных производных. У изученных соединений обнаружены такие виды активности как противомикробная, анальгетическая, противовоспалительная, противогипоксическая, противодиабетическая.

Ключевые слова: гетарено[е]пиррол-2,3-дионы; биологическая активность; анальгетическое действие; противовоспалительное действие; противогипоксическое действие; противодиабетическое действие; токсичность.

I.V. Mashevskaya, R.R. Makhmudov, V.P. Kotegov, N.V. Suchkova, J.I. Prikhodko, A.N. Maslivets
Perm State University, Perm, Russia

BIOLOGICAL ACTIVITY OF HETARENO[E]PYRROLE-2,3-DIONES' DERIVATIVES

Results of studies of hetareno[e]pyrrole-2,3-diones' and their derivatives' biological activity are presented. Tested compounds have such types of activity as: antimicrobial, analgesic, anti-inflammatory, antihypoxic, antidiabetic.

Keywords: hetareno[e]pyrrole-2,3-diones; biological activity; analgesic activity; anti-inflammatory activity; antihypoxic activity; antidiabetic activity; toxicity.

Гетарено[е]пиррол-2,3-дионы являются полифункциональными синтонами, позволяющими в реакциях рециклизации и гетероциклизации под действием нуклеофильных реагентов получать соединения, проявляющие различные виды биологической активности. Проведены исследования антимикробного [1–5], анальгетического [6, 7], противовоспалительного [8], противогипоксического [9], противодиабетического действия

[10] большого количества синтезированных соединений, многие из которых структурно близки к естественным метаболитам живого организма, что обосновывает поиск физиологически активных веществ среди продуктов синтеза.

Структуры соединений, испытанных на биологическую активность, представлены на схеме 1.

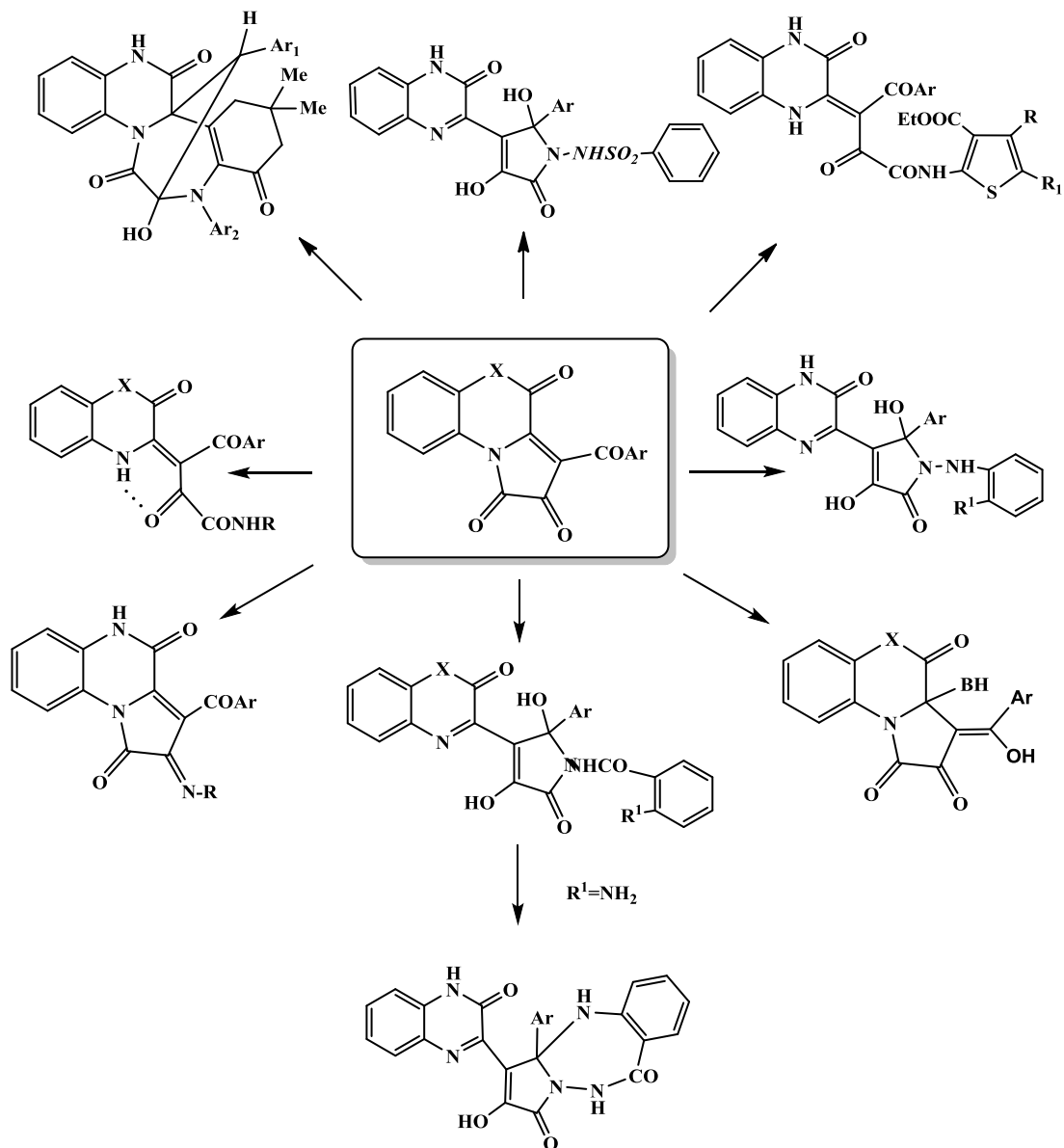
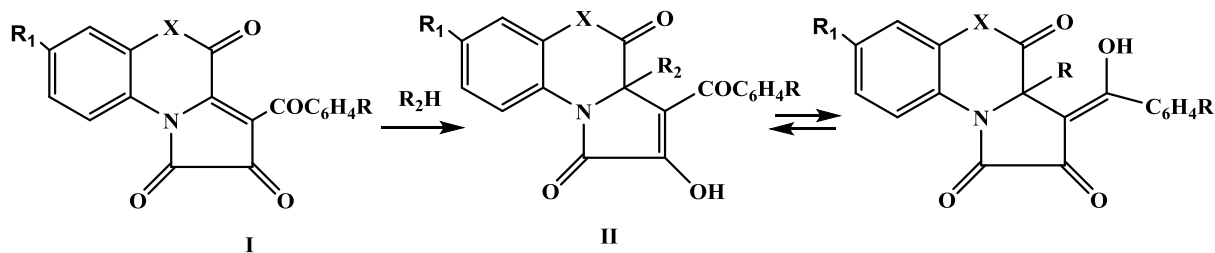


Схема 1

Противомикробная активность гетарено[е]пиррол-2,3-дионов и продуктов присоединения к ним воды, спиртов, тиогликолевой ки-

слоты была изучена по отношению к музейным штаммам кишечной палочки и золотистого стафилококка. Данные представлены в табл. 1. Наи-

более существенные результаты получены в случае 3-толуоилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона и его гидратной формы [11–15] (схема 2).



R=OH, Oalk, SPh, SCH₂COOH

Схема 2

Таблица 1

Противомикробная активность гетарено[e]пиррол-2,3-дионов (соединения I) и ряда продуктов присоединения (соединения II)

X	R	R ₁	R ₂	Ориентировочная острая токсичность (LD50), мг/кг	ПМА, МИК, мкг/мл	
					<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>
O	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	H	–	–	125	3,9
NH	C ₆ H ₅	H	–	>2000	500	62,5
NH	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	H	–	>2000	500	250
NH	C ₆ H ₅	NO ₂	–	>2000	2000	125
O	C ₆ H ₅	H	OH	>2000	1000	250
O	C ₆ H ₅	H	OCH ₃	>2000	5000	62,5
O	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	H	OH	>2000	1000	3,9
O	C ₆ H ₅	H	SCH ₂ COOH	>2000	125	62,5
O	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	H	SCH ₂ COOH	–	62,5	62,5

Эти же соединения были исследованы на наличие у них анальгетической активности. Данные представлены в табл. 2. Установлено, что все соединения обладают выраженным анальгетическим действием.

Таблица 2

Анальгетическая активность гетарено[e]пиррол-2,3-дионов и ряда продуктов присоединения (соединения I и II)

X	R	R ₁	R ₂	Ориентировочная острая токсичность (LD50), мг/кг	Анальгетическая активность (латентный период, сек.)
NH	C ₆ H ₅	H	–	>2000	n = 6, ρ < 0,05 23,6±8,94
NH	C ₆ H ₄ OCH ₃ -п	H	–	>2000	n = 6, ρ < 0,05 22,5±6,9

Окончание таблицы 2

X	R	R ₁	R ₂	Ориентировочная острая токсичность (LD50), мг/кг	Аналгетическая активность (латентный период, сек.)
NH	C ₆ H ₄ NO ₂	H	–	>2000	n = 6, ρ < 0,05 24,3±9,3
NPh	C ₆ H ₅	H	–	>2000	n = 6, ρ < 0,05 23,6±8,94
NH	C ₆ H ₅	NO ₂	–	>2000	n = 6, ρ < 0,05 24,8±9,4
O	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	H	–	>2000	n = 6, ρ < 0,05 23,9±4,7
NH	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	H	OMe	>2000	n = 6, ρ < 0,001 23,6±8,94
2 %-ная крахмальная слизь				–	n = 10 11,9±0,3
Анальгин				–	n = 6, ρ < 0,01 16,33±3,03
Вольтарен				380	n = 6 26,2±0,84

Также была изучена противогипоксическая активность продуктов присоединения тиогликолевой кислоты к ряду пирролдионов. Соединения обладают выраженной противогипоксической

активностью (табл. 3). Интересно наличие в эксперименте выживших животных на модели гемической гипоксии.

Таблица 3

Антигипоксическая активность продуктов присоединения тиогликолевой кислоты

Ar	Гемическая гипоксия		Гипоксическая гипоксия с гиперкапнией	
	Продолжительность жизни, мин.	Прирост продолжительности жизни, %	Продолжительность жизни, мин.	Прирост продолжительности жизни, %
Ph	97,90±15,30 n = 4 ρ < 0,02 (+ 4 крысы выжило)	71,8 (4 крысы выжило)	35,33±1,76 n = 6 ρ < 0,25	18,2
Tol	65,00±2,34 n = 6 ρ < 0,05	13,6	28,00±3,21 n = 6 ρ > 0,5	6,4
C ₆ H ₄ EtO-n	60,00±2,89 n = 6 ρ < 0,5	4,9	37,00±3,51 n = 6 ρ < 0,25	23,8
Ph (калиевая соль)	57,00±21,00 n = 2 ρ > 0,5	0,4 (4 крысы выжило)
Tol (калиевая соль)	60,50±1,96 n = 6 ρ < 0,5	5,8	41,40±5,87 n = 6 ρ < 0,05	38,5
Контроль	57,20±2,24 n = 6	–	29,90±1,92 n = 10	–

Высокую противовоспалительную активность проявил целый ряд замещенных бензоксазинлидентриазолилбутанамидов, синтезированных взаимодействием пирролобензоксазинтрионов с 4-амино-1,2,4-триазолом. Соединение, содержа-

щее в положении 4 – 4-метоксифенильный радикал, показало 56 % торможения прироста отека стопы по сравнению с контролем (табл. 4 а, б). Это выше, чем в тех же условиях показал диклофенак натрия:

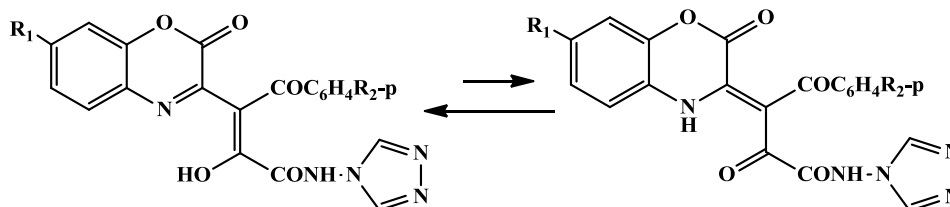


Таблица 4, а

Ориентировочная острая токсичность, противовоспалительная и анальгетическая активность синтезированных соединений

№ п/п	Соединение	ЛД50 мг/кг	Противовоспалительная активность	
			Процент прироста отека стопы по сравнению с исходным объемом	Процент торможения отека стопы по сравнению с контролем
1	R ¹ = R ² = H	> 2000	33,82 ± 2,42 p ₁ < 0,002 p ₂ > 0,5	52,82
2	R ¹ = H, R ² = CH ₃	> 2000	40,25 ± 7,75 p ₁ < 0,02 p ₂ > 0,5	43,86
3	R ¹ = CH ₃ , R ² = CH ₃	> 2000	36,05 ± 4,28 p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,5	49,71
4	R ¹ = H, R ² = OCH ₃	> 2000	31,74 ± 3,40 p ₁ < 0,002 p ₂ > 0,5	55,73
Диклофенак натрия		370	36,74 ± 6,50 p ₁ < 0,01	48,75
Контроль (2 %-ная крахмальная слизь)		–	71,69 ± 8,37	–

Таблица 4, б

№ п/п	Соединение	Время наступления оборонительного рефлекса в секундах после введения через:					
		30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.	300 мин.
1	R ₁ = R ₂ = H	22,00±4,67 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,5	18,50±2,68 p ₁ < 0,1 p ₂ < 0,25	20,67±1,97 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,25	14,83±1,90 p ₁ > 0,5 p ₂ > 0,5	–	–
2	R ₁ = H, R ₂ = CH ₃	10,42±1,42 p ₁ > 0,5 p ₂ < 0,05	13,08±2,99 p ₁ > 0,5 p ₂ < 0,1	12,50±1,59 p ₁ > 0,5 p ₂ < 0,05	–	–	–
3	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = CH ₃	12,92±0,98 p ₁ < 0,25 p ₂ < 0,1	19,17±2,20 p ₁ < 0,02 p ₂ < 0,5	17,08±1,33 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,5	14,33±2,1 p ₁ > 0,5 p ₂ > 0,5	–	–
4	R ₁ = H, R ₂ = OCH ₃ -п	15,67±2,34 p ₁ < 0,25 p ₂ < 0,25	16,00±3,70 p ₁ < 0,5 p ₂ < 0,25	13,00±2,28 p ₁ > 0,5 p ₂ < 0,1	11,08±2,92 p ₁ < 0,5 p ₂ < 0,5	–	–
Анальгин		26,50±6,76 p ₁ < 0,05	24,58±4,97 p ₁ < 0,05	17,58±1,11 p ₁ < 0,01	14,42±1,95 p ₁ > 0,5	15,33±1,66 p ₁ < 0,1	12,08±1,62 p ₁ > 0,5
Контроль (2 %-ная крахмал. слизь)		10,75±1,40	12,08±1,29	12,67±1,08	14,25±2,38	12,00±0,65	13,75±1,75

Большая группа исследованных соединений была получена при взаимодействии гетаре-но[е]пирролдионов с рядом арил- и гетериламинов в результате первоначального нуклеофильного присоединения молекулы реагента к атому

углерода в положении 1 молекулы пирролдиона и последующего раскрытия связи C¹-N¹⁰ с образованием так называемых «раскрытых» продуктов (соединения III) [16–19] (схема 3).

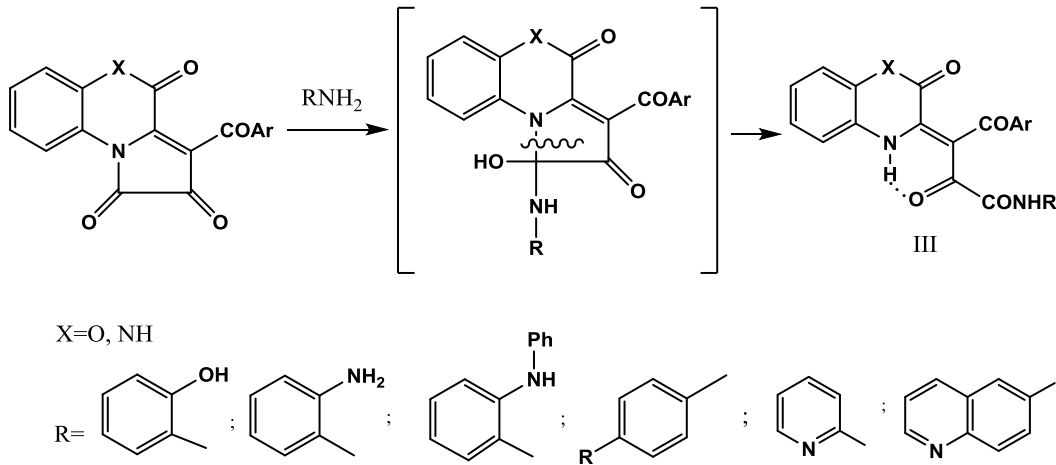


Схема 3

Для этого ряда соединений были исследованы острая токсичность, противомикробное и анальгетическое действие (табл. 5 и 6).

Таблица 5

Ориентировочная острая токсичность, противомикробная и анальгетическая активность соединений III

№ п/п	X	Ar	R	Доза, мг/кг	Ориентировочная острая токсичность (LD50), мг/кг	Анальгетическая активность (латентный период рефлекс), сек.	Противомикробная активность (МИК), мкг/мл (минимальная бактериостатическая концентрация / минимальная бактерицидная концентрация)	
							<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>
1	NH	C ₆ H ₅		50	>1500	23,3±1,44*	250/500	250/500
2	NH	C ₆ H ₄ CH ₃ -п		50	>1500	21,1±4,12***	2000	125/500
3	O	C ₆ H ₄ CH ₃ -п		50	>1500	22,8±1,74*	125/500	62,5/125
4	NH	C ₆ H ₄ CH ₃ -п		50	>1500	21,2±2,12*	1000	1000
5	NH	C ₆ H ₅		50	>1500	22,0±1,72*	>2000	>2000
6	NH	C ₆ H ₄ CH ₃ -п		50	>1500	21,0±1,26**	1000	1000
2 %-ная крахмальная слизь				—	—	11,9±2,3	—	—
Вольтарен				10	380	26,2±0,84	—	—

* $p > 0,05$ по сравнению с контролем

** $p < 0,05$ по сравнению с контролем

*** $p < 0,001$ по сравнению с контролем

Наиболее интересные данные получены в случае реакции с α -аминопиридином и 6-аминохинолином.

Таблица 6

Ориентировочная острая токсичность, противомикробная и аналгетическая активность замещенных N-(4-ацетилфенил)-2,4-диоксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илидино- и бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)илидино)бутанамидов (ряд соединений III)

№ п/п	X	Ar	R	Доза, мг/кг	Ориентировочная острая токсичность (LD50), мг/кг	Аналгетическая активность (латентный период рефлекс), сек.	Противомикробная активность (МИК), мкг/мл (минимальная бактерицидная концентрация)	
							<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>
1	NH	C ₆ H ₅	COС ₆ H ₄ OC H ₃ -п	50	>1500	24,50±1,12	>2000	>2000
2	NH	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	COС ₆ H ₄ OC H ₃ -п	50	>1500	23,00±2,39	>2000	>2000
3	NH	C ₆ H ₄ Cl-о	COС ₆ H ₄ OC H ₃ -п	50	>1500	22,80±0,49	>2000	>2000
4	O	C ₆ H ₄ Cl-о	COС ₆ H ₄ OC H ₃ -п	50	>1500	22,60±1,81	>2000	>2000
5	NH	C ₆ H ₄ Br-о	COС ₆ H ₄ OC H ₃ -п	50	>1500	23,4±0,57	>2000	>2000
6	O	C ₆ H ₄ Br-о	COС ₆ H ₄ OC H ₃ -п	50	>1500	22,90±1,39	>2000	>2000
2 %-ная крахмальная слизь				–	–	11,9±2,3	–	–
Вольгарен				10	380	26,2±0,84	–	–
Этакридина лактат				–	–	–	2000	500

При взаимодействии пирролохиноксалинтрионов с арилгидразинами образуются продукты двух рядов: продукты присоединения к атому углерода в положении 2 и продукты рециклизации, проходящей по пути первоначальной атаки атомом азота первичной аминогруппы реагента

атома углерода в положении 1 пирролохиноксалинтрионов, расщепления связи C¹-N¹⁰, дальнейшей атаки этим же атомом азота атома углерода ароильного карбонила и замыканием нового пиррольного цикла (схема 4) [20–22].

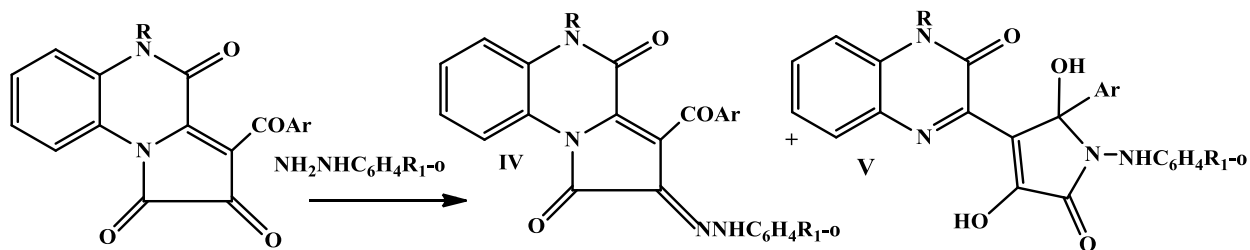


Схема 4

Полученные таким образом соединения были испытаны на аналгетическую активность на лабораторных животных по двум методикам: методу горячей пластинки и методу укусуных корчей.

Также было исследовано их противомикробное действие по отношению к музейным штаммам кишечной палочки и золотистого стафилококка (табл. 7 и 8).

Таблица 7

**Ориентировочная острая токсичность, противомикробная
и анальгетическая активность соединений IV**

Ar	R	R ₁	Доза, мг/кг	Ориентировочная острая токсичность (LD50), мг/кг	Анальгетическая активность (латентный период рефлекса), сек.	Противомикробная активность (МИК), МКГ/мл	
						<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>
Ph	H	H	50	>1500	19,17±3,52*	500	500
Tol	H	H	50	>1500	20,58±2,03**	500	125
Ph	Ph	H	50	>1500	18,0±3,86*	2000	2000
Tol	Ph	H	50	>1500	17,0±2,05*	>2000	>2000
Ph	H	Me	50	>1500	26,11±3,38*	500	500
Ph	H	COOH	50	>1500	26,00±3,26*	500	125
			50	>1500	–	–	–
2 %-ная крахмальная слизь				–	11,9±2,3	–	–
Вольтарен			10	380	26,2±0,84	–	–
Этакридина лактат				–	–	2000	500

* $p > 0,05$ по сравнению с контролем** $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Полученные данные свидетельствуют о том, что активность двух соединений из этого ряда превышает активность все еще используемого в медицинской практике метамизола натрия и находится на уровне вольтарена:

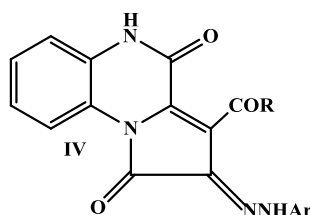


Таблица 8

Анальгетическая активность соединений IV, изученная методом укусных корчей

№ п/п	R	Ar	Доза, мг/кг	Подавление корчей по отношению к контролю, %
1	C ₆ H ₄ Me-n		50	46,6
2	C ₆ H ₅		50	70,1
3	C ₆ H ₅		50	65,3
Контроль		–	50	0
Метамизол натрия		–	55(ЕД50)	58,1

Замещенные хиноксалинилпирролилбензол- сульфамиды, полученные в результате реакции пирролохиноксалинтрионов с бензолсульфогид- разидами, также обладают выраженной анальге- тической активностью (табл. 9) и низкой токсич- ностью (схема 5).

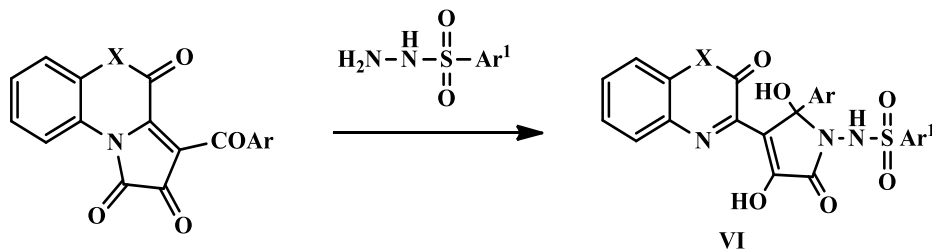


Схема 5

Таблица 9

Анальгетическая активность соединений VI, изученная методом укусовых корчей

X	Ar	Ar ¹	Доза, мг/кг	Ориентировочная острая токсичность (LD ₅₀), мг/кг	Анальгетическая активность (латентный период рефлекса, сек.)	Противомикробная активность (МИК), мкг/мл	
						<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>
O	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	50	>1500	20,50±1,10	>2000	>2000
O	C ₆ H ₄ CH ₃ -п 1	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	50	>1500	26,00±3,05	>2000	1000/1000
O	C ₆ H ₄ Cl-4	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	50	>1500	21,00±1,79	>2000	>2000
O	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	50	>1500	19,78±0,64	>2000	500/1000
O	C ₆ H ₄ Cl-4	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	50	>1500	20,50±0,92	>2000	125/500
NH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	50	>1500	21,40±0,78	>2000	>2000
NH	C ₆ H ₄ Cl-4	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	50	>1500	24,00±3,29	>2000	>2000
2 %-ная крахмальная слизь				–	11,9±2,3	–	–
Вольтарен			10	380	26,2±0,84	–	–
Этакридина лактат				–	–	2000	500

Продукты взаимодействия с гидразидами бензойной кислоты, образующиеся по аналогичной схеме реакции [23, 24] (схема 6), в случае использования в реакции *n*-нитробензгидразида, проявляют противовоспалительную активность, превышающую таковую у вольтарена, и также при низкой токсичности (табл. 10).

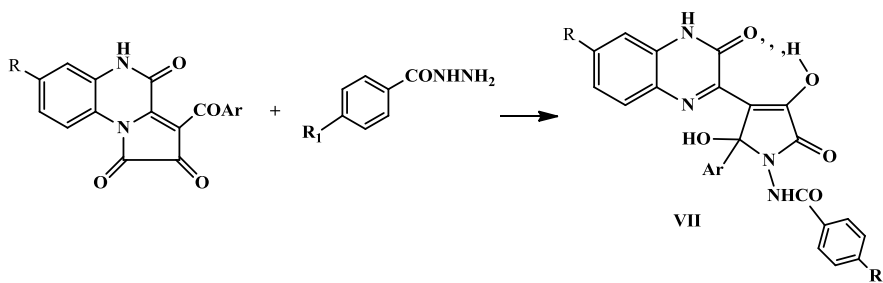


Схема 6

Таблица 10

Анальгетическая активность соединений VII, изученная методом укусных корчей

№ п/п	Ar	R ₁	R	Доза, мг/кг, в/б	Подавление корчей по отношению к контролю, %
1	C ₆ H ₅	ОН	Н	50	66,8
2	C ₆ H ₅	Н	NO ₂	50	74,4
Контроль, 2 %-ная крахмальная слизь				50	0
Метамизол натрия				55 мг/кг (ЕД50)	58,1
Вольтарен				10	59,4

Интересными и с химической, и с фармакологической точки зрения являются такие соединения, как замещенные 3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-1-пирроло[1,2-*b*][1,2,4] триазепин-3,6(5Н)дионы.

Схема реакции их образования включает первоначальную атаку атомом азота первичной аминогруппы гидразинофрагмента реагента атома углерода в положении 1 пирролохиноксалинтрионов, расщепления связи C¹-N¹⁰, дальнейшую атаку этим же атомом азота

атома углерода ароильного карбонила и замыкание пиррольного цикла, как наблюдалось ранее, на последней стадии происходит атака свободной аминогруппой реагента атома углерода в положении 5 пиррольного цикла и внутримолекулярная циклизация с образованием малодоступной и ранее неизвестной гетероциклической системы бензо[*e*]пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазепина [25,26] (схема 7).

Полученные таким образом соединения проявляют анальгетическую активность (табл. 11).

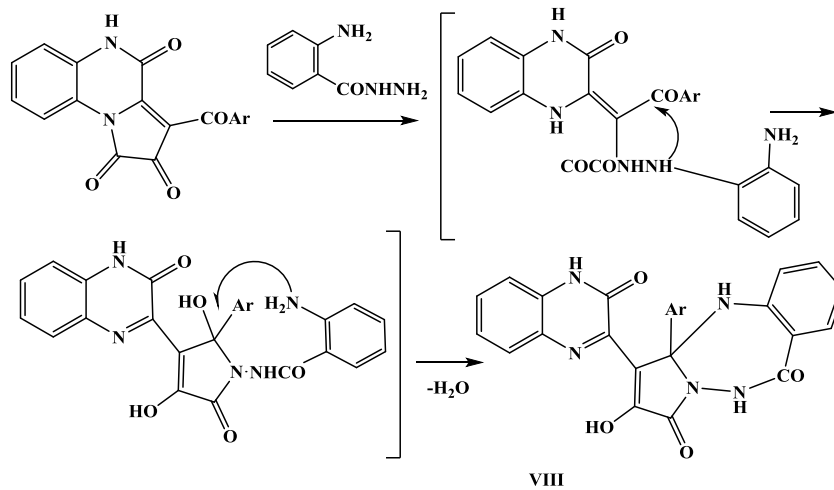


Схема 7

Таблица 11

Анальгетическая активность соединений VIII, изученная методом укусных корчей

№ п/п	Ar	Доза, мг/кг, в/б	Подавление корчей по отношению к контролю, %
1	C ₆ H ₅	50	66,8
2	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	50	74,4
Контроль, 2 %-ная крахмальная слизь			0
Метамизол натрия			58,1
Вольтарен			59,4

При содействии коллег (Sandeep Chaudhary and other) из Малавийского технологического института (Раджистан, Индия) было изучено противомикробное действие нескольких соединений из ранее синтезированных замещенных

триазапентациклоэкозатетраэнтрионов [27, 28] (схема 8), исследование было проведено диск-диффузионным методом. Результаты оценены по диапазону значений диаметров зон подавления роста на плотных питательных средах (табл. 12).

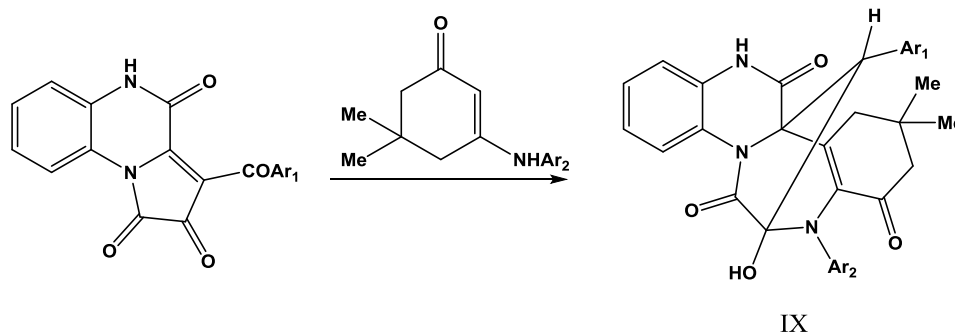


Схема 8

Таблица 12

Антибактериальное и противогрибковое действие соединений IX

Antibacterial activity					
Ar ₁	Ar ₂	<i>Streptomyces griseus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
C ₆ H ₄ CH ₃ -п	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	28	8	12	12
C ₆ H ₄ Cl-п	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	24	6	10	6
C ₆ H ₄ CH ₃ -п	p-C ₆ H ₄ Br	20	10	8	20
Standart (Ciprofloxacin)		22	22	22	22
Antifungal activity					
Ar ₁	Ar ₂	<i>Fusarium oxysporium</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Penicillium funiculosum</i>	<i>Trichoderma Reesei</i>
		6	NA	12	12
C ₆ H ₄ Cl-п	C ₆ H ₄ CH ₃ -п	NA	26	NA	16
C ₆ H ₄ CH ₃ -п	C ₆ H ₄ Br-п	2	12	NA	6
Standart (Ketokenazole)		20	20	20	20

При изучении взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с о-аминотиофенолом получены новые интересные данные. Образование бициклов происходит, по-видимому, вследствие первоначальной атаки аминогруппы реа-

гента по атому С¹ пиррольного цикла с разрывом связи С¹-N¹⁰ и дальнейшей последовательной атаки amino- и меркаптогрупп по карбонильному углероду толуильного фрагмента (схема 9).

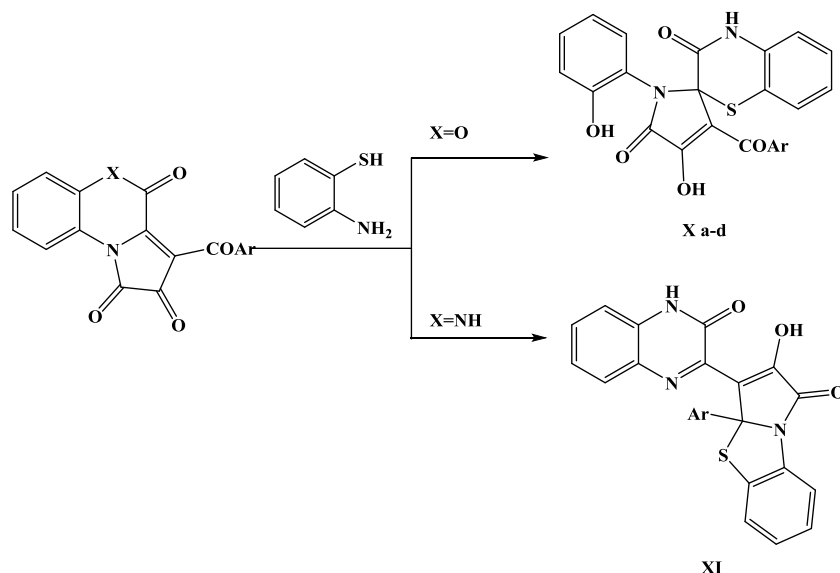


Схема 9

Для некоторых из полученных соединений также была изучена противомикробная активность. Исследования проводились двумя методами: двукратных серийных разведений и диско-диффузионным методом (табл. 13).

Таблица 13

Антибактериальное и противогрибковое действие соединений X и XI

№	X	Ar	<i>Streptomyces griseus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
			Antibacterial activity			
Xa	O	C ₆ H ₅	20	10	14	6
Xb	O	p-C ₆ H ₄ Br	16	NA	8	16
Xc	O	p-C ₆ H ₄ CH ₃	16	14	10	12
XI	NH	p-C ₆ H ₄ CH ₃	14	6	NA	14
Standart(Ciprofloxacin)			22	22	22	22
№	X	Ar	Antifungal activity <i>Aspergillus niger</i>			
Xa	O	C ₆ H ₅	14,72±0,37			
Xb	O	p-C ₆ H ₄ Br-п	25,62±0,27			
Xc	O	p-C ₆ H ₄ CH ₃ -п	19,33±0,27			
XI	NH	p-C ₆ H ₄ CH ₃ -п	6,79±0,12			
Standart (Ketokenazole)			6.54±0.04			

По предварительным данным соединение XI показало хорошую противогрибковую активность по отношению к одному из видов высших аэробных плесневых грибов – *Aspergillus niger*, немного превышающую активность препарата сравнения Кетоназола, широко применяемого в медицинской практике. Продукты взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с 4-гидразинилбензойной кислотой (схема 10) также обладают выраженным анальге-

тическим действием и низкой токсичностью. В ходе изучения химических свойств данных соединений получены их натриевые соли, обладающие водорастворимостью, что представляет

интерес при исследовании их анальгетического действия с целью создания на их основе водорастворимых препаратов.

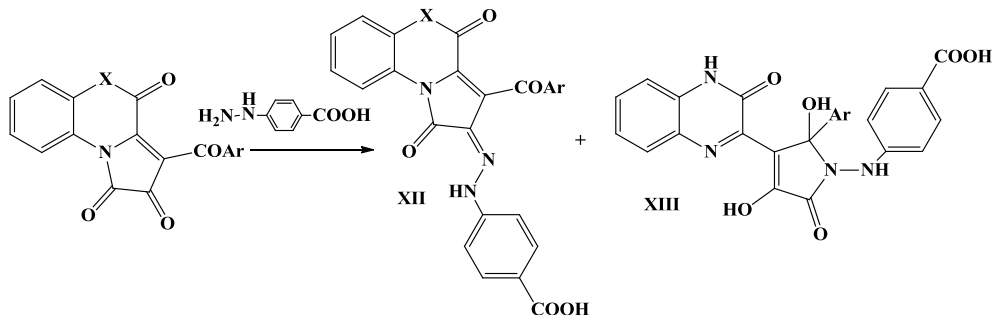


Схема 10

Наиболее интересные с практической точки зрения данные были получены при исследовании противодиабетической активности продуктов

взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с рядом тиофенов Гевальда (схема 11) [10].

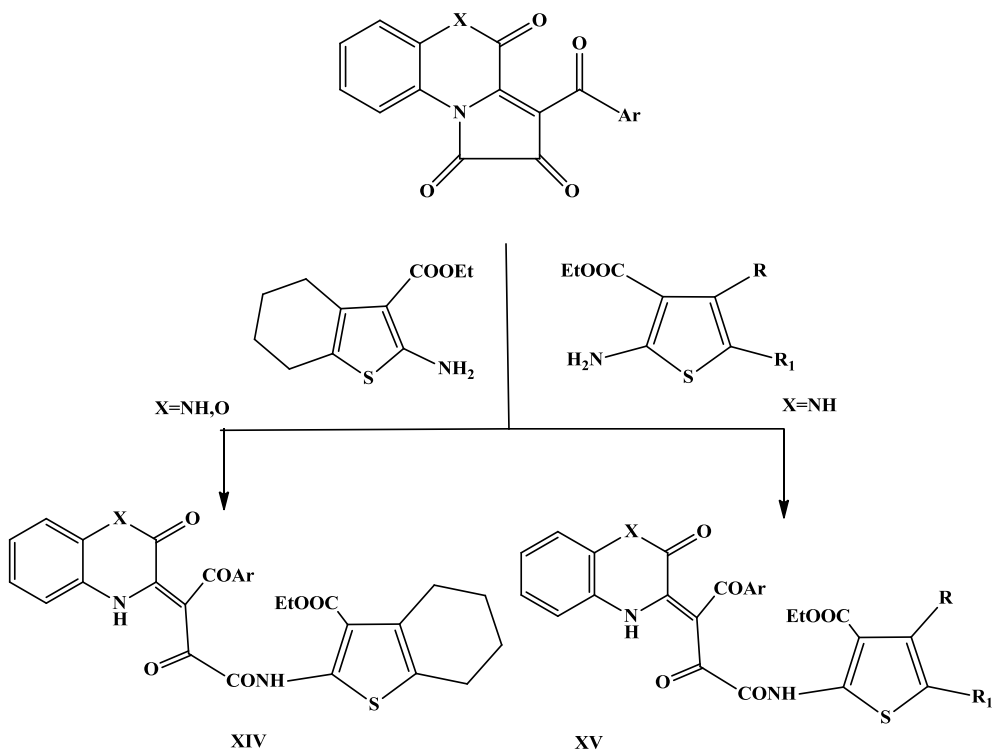
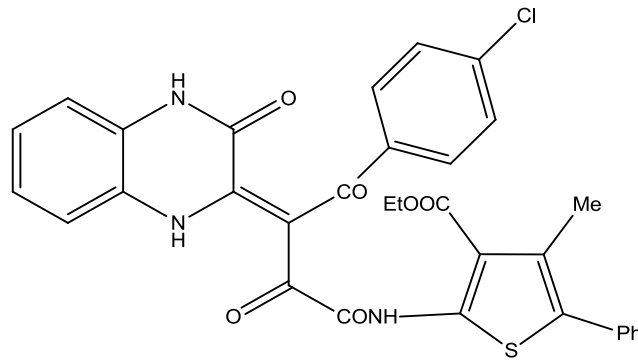


Схема 11

Среди исследованных соединений ряда XV обнаружено вещество, обладающее высокой ги-

погликемической активностью, получившее условное название «глитифен»:



Изучение гипогликемической активности этого соединения и референтных препаратов проводили на нелинейных белых крысах обоего пола с диабетом второго типа. В качестве референтных препаратов были выбраны метформин и гликлазид, входящие в список необходимых лекарств. Поскольку у глитифена нет структурных аналогов, референтные препараты представлены веществами из разных химических классов. Показано, что исследуемое соединение, как и метформин, снижает уровень тощачковой гипергликемии у крыс с модельным диабетом уже через две недели ежедневного перорального введения, тогда как сульфонилмочевинный препарат гликлазид в этих условиях был эффективен лишь спустя 1 месяц. Выраженность специфического действия заявляемого соединения сопоставима с таковой метформина и превосходит активность гликлазида.

Выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований - проект 14-03-96005-р

Библиографический список

1. Машевская И.В., Масливец А.Н., Андрейчиков Ю.С. и др. 2,3а-Дигидрокси-3-бензоксазин-3а,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4-дион, проявляющий противомикробную активность в отношении кокковых форм бактерий: а.с. 1823451 опубл. 12.10.1992. 1994. Бюл. № 12. С. 78.
2. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Александрова Г.А. и др. Продукты взаимодействия гетеро[а]пиррол-2,3-дионов с арил- и гетеро-ламинами и их фармакологическая активность // Химико-фармацевтический журнал. 2000. Т. 35, № 12. С. 13–16.
3. Машевская И.В., Кольцова С.В., Воронова Э.В. и др. Синтез и антимикробная активность продуктов взаимодействия 3-ароил-1,2-дигидро-4Н-пирроло[5,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с мочевиной и тиомочевинной // Химико-фармацевтический журнал. 2001. Т. 35, № 1. С. 19–21.
4. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Александрова Г.А. и др. Синтез, антибактериальная и анальгетическая активность 3-ацил-1,2,4,5-тетрагидро[1,2-а]пирролохиноксалин-1,2,4-трионов // Химико-фармацевтический журнал. 2001. Т.35, № 4. С. 20–21.
5. Машевская И.В., Толмачева И.А., Воронина Э.В. и др. Сравнительная антимикробная активность некоторых соединений хиноксалина, 1,4-бензоксазина и их азааналогов // Химико-фармацевтический журнал. 2002. Т. 36, № 2. С. 33–35.

6. *Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Толмачева И.А. и др.* Синтез и анальгетическая активность продуктов взаимодействия гетерено[а]2,3-дигидро-2,3-пирролдионон с о-аминотиофенолом: сб. материалов Международной научной конференции «Перспективы развития естественных наук в высшей школе». Пермь, 2001. Т.1. С. 163–166.
7. *Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Куслина Л.В. и др.* Синтез и анальгетическая активность продуктов взаимодействия 3-ароилпирролохиноксалинтрионон с гидрозидами бензойных кислот // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45, № 11. С. 106–109.
8. *Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Сафин В.А. и др.* Триазиламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-3-(2-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин)-2-бутеновой кислоты, проявляющие противовоспалительную активность. Патент № 2199537 Рос. Федерация. Заявл. 27.02. 2003.
9. *Машевская И.В., Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В. и др.* Антигипоксическая активность продуктов взаимодействия 3-ароил-1,2-дигидро-4Н-пирроло[5,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионон с тиогликолевой кислотой: сб. материалов Междунар. науч. конф. «Перспективы развития естественных наук в высшей школе». Пермь. 2001. Т.1. С. 191–193.
10. *Машевская И.В., Котегов В.П., Пестов Г.Н. и др.* Синтез и противодиабетическая активность продуктов взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионон с рядом тиофенов Гевальда // Вестник Пермского университета. Серия Химия. 2015. Вып. 4 (20). С. 66–77.
11. *Масливец А.Н., Машевская И.В., Смирнова Л.И. и др.* Способ получения 2,3а-дигидрокси-3-бензоксазин-3а,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4] бензоксазин-1,4-дионон. а.с. № 1768603. 1992.
12. *Масливец А.Н., Машевская И.В., Красных О.П. и др.* Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 3-ароил-1,2-дигидро-4Н-пирроло[5,1-с][1,4] бензоксазин-1,2,4-трионон и их взаимодействие с водой и спиртами // Журнал органической химии. 1992. Т.28, № 12. С. 2545–2553.
13. *Мокрушин И.Г., Боздырева К.С., Масливец А.Н.* «Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LXXIII. Синтез и термолит 3-ацилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионон» // Журнал органической химии. 2011. Т. 47, № 2. С. 261–265.
14. *Гумерова Д.Ф., Машевская И.В., Боздырева К.С. и др.* Взаимодействие 3-ароил(гетероил)-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионон с моноклеофильными реагентами. 2002. Деп. ВИНТИ № 866 от 17.05.02. С. 1–9.
15. *Машевская И.В., Гумерова Д.Ф., Толмачева И.А. и др.* Сравнительная характеристика нуклеофильного присоединения к гетерено[а]пиррол-2,3-дионон. 2002. Деп. ВИНТИ № 1908 от 6.11.02. С.1–11.
16. *Толмачева И.А., Машевская И.В., Масливец А.Н.* Рециклизация 3-гетероилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионон под действием о-фенилендиамин // Журнал органической химии. 2001. Т. 37, № 4. С. 630-631.
17. *Машевская И.В., Масливец А.Н.* Синтез и химические превращения 2,3-дигидро-2,3-пирролдионон, аннелированных по стороне [а] азагетероциклами (обзор) // Химия гетероциклических соединений. 2006. №1. С. 3–25.

18. Масливец А.Н., Машевская И.В., Андрейчиков Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксо-гетероциклы. XXXVII. Взаимодействие 3-ароил-1,2-дигидро-4Н-пирроло[5,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с алкил- и ариламинами // Журнал органической химии. 1993. Т.29, №. 10. С. 2056–2064.
19. Масливец А.Н., Машевская И.В., Андрейчиков Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XL. Взаимодействие 3-ароил-1,2-дигидро-4Н-пирроло[5,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с о-фенилендиамином // Журнал органической химии. 1995. Т. 31. С. 616–619.
20. Куслина Л.В., Масливец А.Н., Машевская И.В. и др. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. CI. Взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с арилгидразидами. Кристаллическая и молекулярная структура замещенного 2-гидразонопирроло[2,1-с][1,4]бензоксазина // Журнал органической химии. 2014. Т. 50, № 3. С. 437–439.
21. Машевская И.В., Масливец А.Н., Махмудов Р.Р. и др. 3-Ароил-2-(2-арилгидразоно)пиррол[1,2-а]-хиноксалин-1,4 (2Н,5Н)-дионы, обладающие анальгетической активностью: патент РФ № 2471798 опубл. 10.01.2013.
22. Куслина Л.В., Машевская И.В., Слепухин П.А. и др. Новое направление взаимодействия гетерено[а]пиррол-2,3-диононов с NH-нуклеофилами // Журнал органической химии. 2012. Т.48, № 1. С. 149–150.
23. Мокрушин И.Г., Клиничина М.Л., Масливец А.Н. Взаимодействие 3-ароил[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионов с гидразидами бензойных кислот // Журнал органической химии. 2009. Т. 45. С. 1878–1879.
24. Мокрушин И.Г., Куслина Л.В., Алиев З.Г. и др. Рециклизация 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионов под действием гидразидов бензойных кислот. Кристаллическая и молекулярная структура N-[2,4-дигидрокси-5-оксо-3-(3-оксо-4Н-хиноксалин-2-ил)-2-фенилпиррол-1-ил]бензамида // Журнал органической химии. 2009. Т. 45, № 9. С. 424–427.
25. Машевская И.В., Кистанова Н.С., Боздырева К.С. и др. Синтез новой гетероциклической системы пирроло[1,2-а][4,1]бензоксазепина // Химия гетероциклических соединений. 2003. № 5. С. 773.
26. Куслина Л.В., Мокрушин И.Г., Слепухин П.А. и др. Внутримолекулярная циклизация триазепинового цикла в реакции 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионов под действием гидразида антрапиловой кислоты // Журнал органической химии. 2011.Т. 47, № 4. С. 617–619.
27. Bozdyreva K.S., Maslivets A.N., Aliev Z.G. Nucleophilic [3+3] addition of dimedone N-alkylimines to pyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4-triones // *Mendeleev Communications*. 2005. № 4. С. 163–164.
28. Машевская И.В., Боздырева К.С., Клиничина М.Н. и др. 20-Ароил-12-гидрокси-17,17-диметил-3-фенил-3,10,13-триазопента-цикло [10.7.1.0.^{1,10}0.^{4,9}0.^{14,19}]эйкоза-4,6,7,14 (19)-тетраен-2,11,15-трионы и способы их получения. Патент РФ № 2257386. заявл.: 27.07.2005.

References

1. Mashevskaya I.V., Maslivets A.N., Andreichikov U.S., Aleksandrova G.A. (1992), “2,3a-Dihydroxy-3-benzoxazine-3a,4-dihydro-1H-pyrrolo [2,1-c][1,4]benzoxazine-1,4-dione,

- showing antimicrobial activity on coccal type bacteria". A.s 1823451.
- Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Kudinova A.C., Aleksandrova G.A., Maslivets A.N. (2000) "Products of reactions between hetareno[e]pyrrole-2,3diones with aryl- and hetarylamine and their pharmacological activity". *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 35, no. 12, pp. 13-16.
 - Mashevskaya I.V., Kol'tsova S.V., Voronina E.V., Odegova T.F., Maslivets A.N. (2001) "Synthesis and antimicrobial activity of products of reaction between 3-aryl-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1,2,4-triones with urea and thiourea" *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 35, no. 1, pp. 19-21.
 - Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Aleksandrova G.A., Golovkina O.V., Maslivets A.N., Duvalov A.V. (2001) "Synthesis, antibacterial and analgesic activity of 3-acyl-1,2,4,5-tetrahydro [1,2-a]pyrroloquinoxaline-1,2,4-triones". *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol.35, no.4, pp. 20-21.
 - Mashevskaya I.V., Tolmacheva I.A., Voronina E.V., Odegova T.F., Aleksandrova G.A., Maslivets A.N. (2002) "Compared antimicrobial activity of several compounds of quinoxaline, 1,4-benzoxazine and their azaanalogs". *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 36, no. 2, pp. 33-35
 - Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Tolmacheva I.A., Kol'tsova S.V., Kozlov A.P., Maslivets A.N. (2001) "Synthesis and analgesic activity of products of reaction between hetareno[a]2,3-dihydro-2,3-pyrrolediones with o-aminothiophenoles." *Abstract book of International scientific conference «Prospects of natural sciences' development in high school»*. Perm, vol.1, pp. 163-166.
 - Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Kuslina L.V. and others (2011) "Synthesis and analgesic activity of products of reaction between 3-arylpyrroloquinoxalinetriones with benzoic acids' hydrazides", *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 45, no. 11, pp. 106-109.
 - Anikina L.V., Vikharev U.B., Safin V.A., Kol'tsova S.V., Maslivets A.N. "Triazylamides of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-3-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine)-2-butyric acid, having anti-inflammatory activity." Pat. 2199537. Registered RF 27.02. 2003.
 - Mashevskaya I.V., Vikharev U.B., Anikina L.V., Safin V.A., Gumerova D.F., Maslivets A.N. (2001) "Antihypoxic activity of products of reaction between 3-aryl-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[5,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with thioglycolic acid." *Abstract book of International scientific conference «Prospects of natural sciences' development in high school»*. Perm, vol.1, pp. 191-193.
 - Mashevskaya I.V., Kotegov V.P., Pestov G.N., Markova L.N., Pchelintseva D.I., Pavlov P.T. (2015) "Synthesis and antidiabetic activity of products of reaction between 3-arylpyrrolo [1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones with Gewald's thiophenes," *Bulletin of Perm University*, no. 4 (20), pp. 66-77.
 - Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Smirnova L.I., Andreichikov U.S.. (1992) "The process of synthesis of 2,3a-dihydroxy-3-benzoxazine-3a,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine-1,4-dione", A.s. № 1768603.
 - Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Krasnykh O.P., Shurov S.N., Andreichikov U.S.. (1992) "Five-membered 2,3-dioxoheterocycles.

- Synthesys of 3-aroyl-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[5,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones and their reactions with water and alcohols”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol.28, no.12, pp. 2545-2553.
13. Mokrushin I.G., Bozdyreva K.S., Maslivets A.N., (2011) “Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. LXXIII. Synthesis and thermolysis of 3-acylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 47, no. 2, pp. 261-265.
 14. Gumerova D.F., Mashevskaya I.V., Bozdyreva K.S., Tolmacheva I.A., Maslivets A.N. “Reactions of 3-aroyl(heteropyl)-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinoxaline -1,2,4-triones with mononucleophilic reagents.” Disp. VINITI no. 866 from 17.05.02, pp. 1-9.
 15. Mashevskaya I.V., Gumerova D.F., Tolmacheva I.A., Maslivets A.N. “Comparison of nucleophilic adjustment to hetareno[a]pyrrole-2,3-diones” Disp. VINITI no. 1908 from 6.11.02, pp.1-11.
 16. Tolmacheva I.A., Mashevskaya I.V., Maslivets A.N. (2001) “Recyclization of 3-heteroylpyrrolo [2,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones in reaction with o-phenyldiamine”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 37, no. 4, pp. 630-631.
 17. Mashevskaya I.V., Maslivets A.N., Andreichikov U.S. (2006) “Synthesis and chemical properties of 2,3-dihydro-2,3-pyrrolediones, annelated by the side [a] with azaheterocycles (review)”, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, no.1, pp. 3-25.
 18. Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Andreichikov U.S.. (1993) “Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. XL. Reactions of 3-aroyl-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[5,1-c][1,4] benzoxazine-1,2,4-triones with alkyl- and arylamines”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 29, no. 10, pp. 2056-2064.
 19. Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Andreichikov U.S. (1995) “Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. XL. Reaction of 3-aroyl-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[5,1-c][1,4] benzoxazine-1,2,4-triones with c o-phenyldiamine”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 31, no. 4, pp. 616-619.
 20. Kuslina L.V., Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Slepukhin P.A., Suchkova N.V. (2014) “Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. CI. Reactions of 3-aroylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with arylhydrazines. Crystalline and molecular structure of substituted hydrazonepyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 50, no. 3, pp.437-439.
 21. Mashevskaya I.V., Maslivets A.N., Makhmudov R.R., Kuslina L.V. *3-Aroyl-2-(2-arylhyaazono)pyrrole[1,2-a]quinoxaline-1,4(2H,5H)-diones, displaying analgesic activity*. Pat. RF no. 2471798 from 10.01.2013.
 22. Kuslina L.V., Mashevskaya I.V., Slepukhin P.A., Maslivets A.N. (2012) “New way of reaction of hetareno[a]pyrrole-2,3-diones with NH-nucleophiles”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 48, no. 1, pp. 149-150.
 23. Mashevskaya I.V., Mokrushin I.G., Klinchina M.L., Aliev Z.G., Maslivets A.N. (2009) “Recyclization of 3-aroylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones by the action of benzohydrazide”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 45, pp. 1878-1879.
 24. Mokrushin I.G., Kuslina L.V., Aliev Z.G., Maslivets A.N. (2009) “Recyclization of 3-aroylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones in reactions with hydrazides of benzoic acids.

- Crystalline and molecular structure of N-[2,4-dihydroxy-5-oxo-3-(3-oxo-4H-quinoxaline-2-yl)-2-phenylpyrrole-1-yl]benzamide. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 45, no. 9, pp. 424-427.
25. Mashevskaya I.V., Kistanova N.S., Bozdyreva K.S., Maslivets A.N. (2003) “Synthesis of the new heterocyclic system of pyrrolo[1,2-a][4,1]benzoxazepine”, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, no.5, pp. 773.
26. Kuslina L.V., Mokrushin I.G., Slepukhin P.A., Maslivets A.N. (2011) “Intramolecular cyclization of triazepine ring in reaction of 3-aroilpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones with hydrazide of antranilyc acid”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 47, no. 4, pp. 617-619.
27. Bozdyreva K.S., Maslivets A.N., Aliev Z.G. (2005) “Nucleophilic [3+3] addition of dimedone N-alkylimines to pyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4-triones”, *Mendeleev Communications*, no. 4, pp. 163-164.
28. Mashevskaya I.V., Bozdyreva K.S., Klinchina M.L., Dyrenkov R.O., Maslivets A.N. (2005) *20-Aroyl-12-hydroxy-17,17-dimethyl-3-phenyl-3,10,13-triazopenta-cyclo[10.7.1.0.^{1,10}0.^{4,9}0.^{14,19}]eikoza-4,6,7,14 (19)-tetraen-2,11,15-triones and methods of their synthesis*. Pat. 2257386. Registered GRI RF 27.07. 2005.

Поступила в редакцию 15.12.2016 г.

Об авторах

Машевская Ирина Владимировна,
доктор химических наук, профессор,
декан химического факультета
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15
mashevskaya-irina@mail.ru

Махмудов Рамиз Рагибович,
кандидат химических наук, доцент
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15
bav@psu.ru

Котегов Виктор Петрович,
доктор медицинских наук, профессор кафедры природных и биологически активных соединений
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15
victor.cotegov@yandex.ru

Сучкова Надежда Владимировна,
аспирант, ФГБОУ ВПО «Пермская государственная сельскохозяйственная академия»,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 23
koh2@psu.ru

About the authors

Mashevskaya Irina,
Doctor of chemistry, professor,
Dean of the Faculty of Chemistry,
Perm State University
614099, Perm, Bukireva 15, st.
mashevskaya-irina@mail.ru

Makhmudov Ramiz
PhD, Associate Professor
Perm State National Research University
614099, Perm, Bukireva 15, st.
bav@psu.ru

Kotegov Viktor,
MD, professor of the Department of natural and biologically active compounds
Perm State National Research University
614099, Perm, Bukireva 15, st.
victor.cotegov@yandex.ru

Suchkova Nadezhda,
graduate student, Perm State Agricultural Academy
614990, Russia, Perm, Petropavlovskaya 23, st.
koh2@psu.ru

Приходько Ярослав Игоревич,
студент,
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15
jaroslavpr@mail.ru

Prikhodko Yaroslav,
student, Faculty of Chemistry,
Perm State National Research University
614099, Perm, Bukireva 15, st.
jaroslavpr@mail.ru

Масливец Андрей Николаевич,
доктор химических наук, профессор
профессор кафедры органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15
koh2@psu.ru

Maslivets Andrey,
Doctor of chemistry, Professor,
Department of Organic Chemistry
Perm State National Research University
614099, Perm, Bukireva 15, st.
koh2@psu.ru

Информация для цитирования:

Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Котегов В.П. и др. Биологическая активность производных гетарено[е]пиррол-2,3-дионов // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2016. Вып. 4(24). С. 30–49. DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-30-49

Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Kotegov V.P. et al. *Biologicheskaya aktivnost' proizvodnykh getareno[e]pirrol-2,3-dionov* [Biological activity of hetareno[e]pyrrole-2,3-diones' derivatives] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2016. № 4(24). P. 30–49. (In Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-30-49