

Министерство образования и науки РФ
Российский химико-технологический университет
имени Д. И. Менделеева

Институт материалов современной энергетики и нанотехнологии – ИФХ

Кафедра технологии редких
элементов и наноматериалов на
их основе

Специальность «Химическая
технология материалов
современной энергетики» – 240501

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

на тему:

«Синтез и структура новых гетероциклических соединений
пертехнетатов и перренатов»

Заведующий кафедрой,
д.х.н, проф.

С. И. Степанов

Руководитель работы,

к.т.н., доцент

Клименко О.М.

к.х.н., доцент

Герман К.Э.

Дипломник

Бухарова Е.Д.

Москва 2018

Содержание

1. Введение	3
2. Литературный обзор	5
2.1 Аденин, гистидин, имидазолий, кофеин. Общие сведения и биохимическое влияние на организм человека.	5
2.2 Механизм действия аденозина и кофеина.....	14
2.3 Структурное сходство молекулы кофеина и аденозина	18
2.4 Синтез известных гетероциклических соединений перренатов и пертехнетатов	25
3. Методическая часть	35
3.1 Использованное оборудование и реактивы.	35
3.2 Использованные программы.	36
3.3 Рентгенофазовый анализ.	36
3.3.1 Исследования соединений методом рентгеновской дифракции на порошках.	36
3.3.2 Исследования соединений методом рентгеновской дифракции на монокристаллах.	40
4. Экспериментальная часть.....	42
4.1 Синтез новых гетероциклических соединений.....	42
4.2 Рентгенодифракционный эксперимент на монокристаллах.....	46
5. Результаты и обсуждение.....	49
6. Выводы.....	57
7. Список использованной литературы	58

1. Введение

Разработка и синтез рецепторов для анионных субстратов имеют высокую техническую и биохимическую значимость [1-3].

Важной задачей является получение соединений с обычно слабо связывающимися в комплексы однозарядных анионов, таких как перренат- и пертехнетат- анионы. Однако перренат и пертехнетат имеют относительно большие размеры, низкие отношения заряда к поверхности и энтальпийный вклад в комплексообразование по сравнению с, например, перхлоратом, хлоридом или сульфатными анионами [4,5].

Исходя из этого, подготовить рецепторы для ReO_4^- и TcO_4^- трудно и при этом критерии проектирования требуют очень тонкого баланса между конкурирующими факторами. Исходные данные для подобной работы приведены в нескольких общих обзорах, затрагивающих проблему распознавания и извлечения этих анионов [3, 5-9].

Конструкция и синтез рецепторов, способных к молекулярному распознаванию Re (Tc) O_4 , представляют большой интерес, поскольку они могут в значительной степени способствовать развитию датчиков [10], селективных сорбентов [11] и создать новый подход к маркировке органических соединений исключая шаг восстановления до Re(VII) и Tc(VII) [12, 13]. Известные рецепторы, способные к селективному распознаванию перрената и пертехнетата, обычно имеют положительный заряд [10, 14-19].

Кроме того, как вторую важную возможность использования новых гетероциклических соединений, хочется отменить применение в ядерной медицине.

Структурное разнообразие соединений аденина с ионами MO_4^{n-} вызывает интерес для исследования подобных систем с $\text{M}=\text{Re, Tc, Mn}$. Цель настоящей работы - изучение взаимодействия азотистых оснований и перренат-ионов для оценки возможного образования комплексов переходных металлов (пертехнетатов и перренатов) с биогенными соединениями в

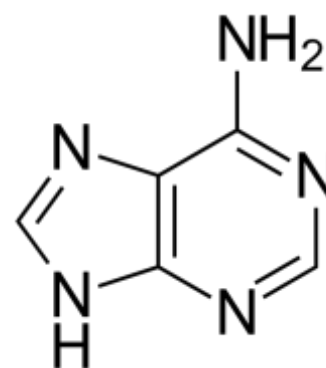
различных условиях окружающей среды. Актуальностью исследования является синтез новых биологически активных соединений рения, перспективных для адресной доставки лекарственных средств в ядерной медицине, для диагностики и лечения тяжелых заболеваний.

2. Литературный обзор

2.1 Аденин, гистидин, имидазолий, кофеин. Общие сведения и биохимическое влияние на организм человека.

Для синтеза абсолютно новых соединений пертехнетатов и перренатов в качестве первого связывающего элемента было выбрана важное биологически значимое соединение - аденин.

Аденин, пуриновая нуклеотидная основа, является важным природным гетероциклом азота, присутствующим в нуклеиновых кислотах (ДНК, РНК), энергетических медиаторах (АТФ, АДФ, АМФ и др.). Он образует широкий спектр нейтральных таутомеров и протонированных



димеахров, включая хорошо известное взаимодействие Ватсона-Крика, наблюдаемое в ДНК [22].

Изучение ДНК считается одной из важных целей для противоопухолевых препаратов, и в настоящее время основная исследовательская деятельность направлена на понимание молекулярной основы взаимодействия между малыми молекулами и ДНК с особым акцентом на последовательности и структурной специфичности их реакций связывания [23].

Первичным и самым важным этапом в процессе взаимодействия лекарства и ДНК является специфическое распознавание ДНК препаратом. В целом, комплексы лекарственно-ориентированных ДНК стабилизируются нековалентными силами, такими как кулоновские силы, взаимодействия Ван-дер-Ваальса и водородные связи [22].

Дополнительные водородные связи от нуклеотидных оснований показывают большой потенциал в биомедицинских применениях из-за их умеренно

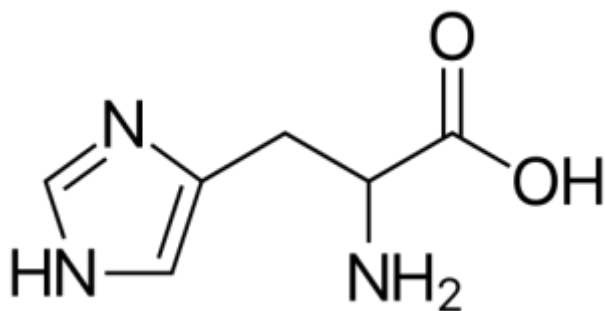
сильной высокой направленности характера, а также их чувствительности к не только кислым pH, но также и к щелочным [28].

С другой стороны, золедроновая кислота, рекомендованная в качестве перспективного лиганда для разработки нового радиофармпрепарата в работах ФМБЦ ФМБА им. Бурназяна, имеет широкий диапазон участков протонирования и распределения заряда, возникающих из фосфонатных групп и имидазольного кольца. Она также действует как донор водородной соли и акцептор водородной связи, и обеспечивает богатое разнообразие сильных водородных связей. Она относится к классу бисфосфонатов, а также показано, что она эффективна в лечении ранней стадии рака молочной железы и рака предстательной железы [24]. Есть сведения, что нуклеотидно-лекарственный комплекс, а именно аденин-золедроновая кислота, предоставит больше информации о молекулярном распознавании и взаимодействиях водородной связи в твердом состоянии.

С этим намерением была создана кристаллическая структура тригидрата цитозин-цеоледроната в работе [25] и структуры двух аденин-золедронатных гидратных комплексов: тетрагидрат бис (адениния) золоргандроната, (I) и бис (адениниум) золедронат гексагидрат, (II) в работе [26].

Гистидин является одной из 22 аминокислот, полученных из продуктов с высоким содержанием белка. Это одна из ароматических аминокислот, которые являются незаменимой

аминокислотой у младенцев, но затем становятся заменимой аминокислотой, когда организм начинает синтезировать ее из имидазола [29]. Гистидин также является предшественником некоторых аминов и аминокислотных пептидов, таких как гистамин и карнозин. Полное



химическое название этого вещества может быть записано как 2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил) пропановая кислота, но часто сокращается до L-гистидина. [29]

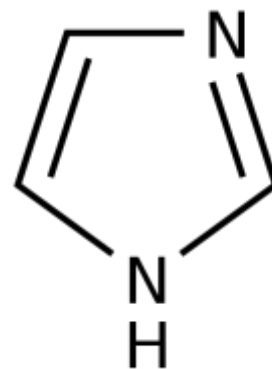
Как и другие аминокислоты, гистидин встречается практически в каждой клетке в организме и участвует в нескольких биологических функциях. Это ключ к образованию миелиновой оболочки, защитного барьера, который окружает нервные клетки и поддерживает передачу сигналов мозга в разные части тела. Он также участвует в детоксикации тяжелых металлов и других клеточных мусора для удаления через печень и почки [30]. Это вещество необходимо для того, чтобы организм мог производить как белые, так и красные кровяные клетки. Наконец, поскольку эта кислота участвует в производстве гистамина, она играет роль в создании ферментов желудка, необходимых для правильного пищеварения, помогает иммунной системе в реагировании на присутствие аллергенов и способствует нормальной сексуальной функции [31].

L-гистидин необходим для того, чтобы организм мог метаболизировать многие микроэлементы, включая железо, цинк, медь и марганец. Например, в плане утилизации железа необходимо производить ферритин, иначе известный как белок для хранения железа и белок, регулирующий поглощение железа, соответственно. Гистидин также необходим для получения ряда ферментов, таких как антиоксидантная супероксиддисмутаза [32].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что низкие уровни гистидина или нарушение обмена веществ могут быть связаны с различными нарушениями. Например, исследователи подозревают, что дефицит может привести к повышенному риску развития ревматоидного артрита у некоторых людей. Аномально низкие уровни также были связаны с потерей слуха после травмы из-за специализированных клеток оболочки миелинов,

называемых «клетками Шванна», неспособных инициировать восстановление поврежденных нервов. Напротив, высокие уровни этой аминокислоты были связаны с большей распространенностью депрессивных и тревожных расстройств, а также шизофренией [33]. Хотя добавление этой аминокислоты может принести пользу некоторым людям, это противопоказано другим. Во-первых, его влияние на центральную нервную систему и регуляцию гистамина предполагает, что люди с депрессивными расстройствами должны избегать этого, если врач не обращает на это другого указания. Кроме того, люди с заболеваниями почек или печени не должны принимать эту аминокислоту в форме добавки [34].

Имидазол представляет собой органическое соединение с формулой $C_3N_2H_4$. Это белое или бесцветное твердое вещество, которое растворяется в воде, образуя слабощелочной раствор. В химии это ароматический гетероцикл, классифицированный как диазол, и имеющий несмежные атомы азота [35].



Многие натуральные продукты, особенно алкалоиды, содержат имидазольное кольцо. Эти имидазолы используют кольцо 1,3- C_3N_2 , но имеют различные заместители. Эта кольцевая система присутствует в важных биологических строительных блоках, таких как гистидин и родственный гормон гистамин. Многие препараты содержат имидазольное кольцо, такое как некоторые противогрибковые лекарственные средства, ряд антибиотиков нитроимидазола и седативный мидазолам [36-38]. Когда он слит с пиримидиновым кольцом, он образует пурин, который является наиболее распространенным азотсодержащим гетероциклом в природе [39]. Имидазол включен во многие важные биологические молекулы. Наиболее распространенным является гистидин аминокислоты, который имеет боковую цепь имидазола. Гистидин присутствует во многих белках и

ферментах и играет важную роль в структуре и связывании функций гемоглобина. Гистидиновые соединения на основе имидазола играют очень важную роль во внутриклеточной буферизации [40]. Гистидин можно декарбоксилировать до гистамина, который также является общим биологическим соединением. Гистамин может вызвать крапивницу, когда она возникает во время аллергической реакции. Одно из применений имидазола заключается в очистке Гис-меченых белков в иммобилизованной аффинной хроматографии на металле (IMAC) [39].

Имидазол стал важной частью многих фармацевтических препаратов. Синтетические имидазолы присутствуют во многих фунгицидах и противогрибковых, антипротозойных и антигипертензивных препаратах. Имидазол является частью молекулы теофиллина, обнаруженной в чайных листьях и кофейных зернах, что стимулирует центральную нервную систему. Он присутствует в противоопухолевом препарате меркаптопурин, который борется с лейкемией, мешая активности ДНК. Ряд замещенных имидазолов, включая клотримазол, являются селективными ингибиторами синтазы оксида азота, что делает их интересными мишенями для лекарств при воспалении, нейродегенеративных заболеваниях и опухолях нервной системы. [28] [34] Другая биологическая активность имидазолового фармакофора связана с подавлением внутриклеточных потоков Ca^{2+} и K^{+} и вмешательством в иницирование трансляции [41].

Замещенные производные имидазола являются ценными при лечении многих системных грибковых инфекций [28]. Имидазолы относятся к классу азольных противогрибковых препаратов, который включает кетоконазол, миконазол и клотримазол.

Некоторые производные имидазола оказывают влияние на насекомых, например, нитрат сульконазола проявляет сильное противовоспалительное

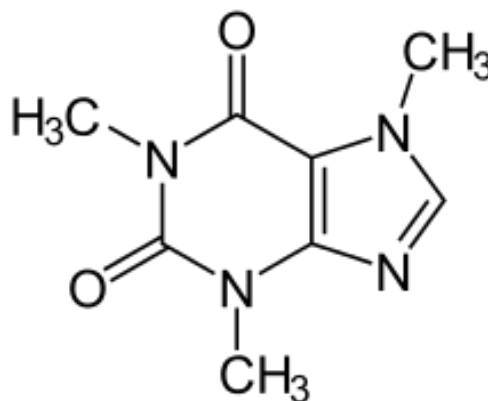
действие на личинок австралийского коврового жука, обогащенного кератином *Anthrenocerus australis*, а также нитрат экконазола с общей мозаикой одежды *Tineola bisselliella* [42].

Имидазол широко использовался в качестве ингибитора коррозии на некоторых переходных металлах, таких как медь. Предотвращение коррозии меди важно, особенно в водных системах, где проводимость меди уменьшается из-за коррозии. Имидазолы также могут быть использованы в качестве агентов, направляющих органическую структуру, для синтеза цеолитов [43].

Многие соединения промышленного и технологического значения содержат производные имидазола. Термостабильный полибензимидазол (PBI) содержит имидазол, слитый с бензольным кольцом и связанный с бензолом, и действует как антипирен. Имидазол можно также найти в различных соединениях, которые используются для фотографии и электроники [44].

Соли имидазола, где имидазольное кольцо находится в катионе, известны как соли имидазолия (например, имидазолий хлорид). Эти соли образуются из протонирования или замещения в азоте имидазола. Эти соли использовались в качестве ионных жидкостей и прекурсоров для стабильных карбенов. Известны также соли, в которых депротонированный имидазол является анионом; эти соли известны как имидазолаты (например, имидазолат натрия, $\text{NaC}_3\text{H}_3\text{N}_2$) [45].

Кофеин - это химическое соединение, которое производится растениями. Кофеин классифицируется как алкалоид метилксантина. Это стимулятор центральной нервной системы. В чистом виде это белый порошок без запаха с слегка горьким вкусом [46].



В настоящее время существует 63 различных вида растений, которые, как известно, содержат кофеин [47]. Исторически наиболее распространенными источниками кофеина в рационе человека были кофе, чай и шоколад (от растения какао, теоброма какао).

Некоторыми менее распространенными источниками кофеина являются кассин [48].

Сегодня напитки, содержащие добавленный кофеин, такие как кола и энергетические напитки, пользуются популярностью, достаточной для того, чтобы сделать кофеин самым широко потребляемым психоактивным препаратом в мире. По оценкам, глобальное потребление кофеина составляет 76 миллиграммов (мг) на человека в день. В Соединенных Штатах в среднем 238 мг на человека в день [49].

Из-за его качества стимуляторов многие люди считают, что кофеин оказывает благотворное влияние на их жизнь, в том числе большую умственную настороженность, более быстрый поток мыслей, улучшение фокуса и лучшую координацию. Однако, если кофеин должен потребляться, необходимы также самодисциплина и умеренность [50]. Хотя этот препарат считается безопасным, если его употребляют в умеренных количествах, чрезмерное потребление связано с такими пагубными симптомами, как нервозность, бессонница и нервозность, а долгосрочные последствия

длительного повторного использования могут включать риск язв желудка, зависимости и отмены симптомы (такие как головная боль, раздражительность, усталость и депрессия) [51].

В природе кофеин находится в различных концентрациях вместе с другими алкалоидами ксантина, такими как теофиллин и теобромин, которые также являются стимуляторами [52].

Проводились обширные исследования о кофеине и воздействии этого препарата на здоровье людей. В 1958 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) заключило, что кофеин считается безопасным для потребления. Недавний обзор утверждает, что не обнаружил никаких признаков или доказательств того, что употребление кофеина в газированных напитках может привести к нездоровому воздействию на потребителя [53].

Американская медицинская ассоциация (АМА) рассматривает кофеин как безопасный для потребления. Они заявляют, что для тех, кто пьёт умеренное количество кофе и чая, возможно, не нужно заботиться о своем здоровье в отношении потребления кофеина [54].

По оценкам, минимальное количество кофеина, необходимое для смерти человека, составляет 150-200 мг / кг массы тела. Симптомы острой токсичности, включая тошноту, рвоту, диарею, судороги и, возможно, судороги (Sauer 1994), могут наблюдаться после приема сублетальных доз кофеина. Были случаи смерти от преднамеренной передозировки на таблетках с кофеином [55].

Слишком много кофеина, особенно в течение длительного периода времени, может привести к ряду физических и психических состояний. Диагностическое и статистическое руководство по психическим

расстройствам, четвертое издание (DSM-IV) гласит: «Четыре психических расстройства, вызванные кофеином, включают интоксикацию кофеином, вызванное кофеином тревожное расстройство, расстройство сна, вызванное кофеином, и расстройство, связанное с кофеином, которое не указано иначе» [56].

Передозировка кофеина может привести к состоянию, называемому интоксикацией кофеина или отравлением кофеином. Его симптомы являются физиологическими и психологическими. Симптомы интоксикации кофеином включают: беспокойство, нервозность, возбуждение, бессонницу, покрасневшее лицо, диурез, мышечные подергивания, бессвязные, сердечную аритмию, тахикардию и психомоторное возбуждение, желудочно-кишечные жалобы, повышенное кровяное давление, сжатие поверхностных кровеносных сосудов, иногда приводящее к холоду руки или пальцы, повышенное количество жирных кислот в крови и повышенное производство желудочной кислоты [57]. В крайних случаях могут возникать мания, депрессия, упущения в суждении, дезориентация, потеря социального торможения, бредовые идеи, галлюцинации и психоз [58].

Обычно считается, что только небольшая часть людей, подвергнутых воздействию кофеина, развивают симптомы интоксикации кофеином. Однако, поскольку он имитирует органические психические расстройства, такие как паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, биполярное расстройство и шизофрения, все большее число медицинских специалистов считают, что люди, опьяненные кофеином, регулярно ошибочно диагностируются и излишне лечат. [59] Исследователи отмечают, что психоз, вызванный кофеином, будь то бред, маниакальная депрессия, шизофрения или просто синдром беспокойства, в большинстве случаев будет трудно отличить от других органических или неорганических

психозов [60]. Лечение психоза, вызванного кофеином - это отказаться от дальнейшего употребления.

В одном из исследований [61] было объявлено, что кофеин поражает одного человека из десяти.

Кофеин увеличивает производство кислоты в желудке и имеет тенденцию расслаблять желудочно-пищеводный сфинктер, который контролирует прохождение материалов между желудком и пищеводом. Высокое потребление кофеина с течением времени может привести к пептической язве, эрозивному эзофагиту и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [62].

Предполагается, что «медленные метаболиты», которые несут вариант фермента цитохрома P450 1A2 (CYP1A2), имеют повышенный риск нефатального инфаркта миокарда [63].

2.2 Механизм действия аденозина и кофеина

Аденозин является вездесущей внеклеточной сигнальной молекулой с существенными функциями в физиологии человека. Из-за широко распространенной экспрессии аденозиновых рецепторов он имеет далеко идущие последствия для многих различных систем органов [23].

Имея заметную роль в сердечно-сосудистой системе, он широко изучается как для его терапевтических, так и для диагностических способностей. Одной из ключевых областей применения является коронарное кровообращение, при котором аденозин вызывает гиперемический ответ [26]. Важной мишенью аденозина является коронарная микроциркуляция, при которой аденозин действует как видный сосудорасширяющий аппарат, при этом многие из положительных эффектов аденозина отражают его способность влиять на микрососуды [23].

Аденозин также играет важную роль в предварительно обусловленном состоянии, а также в ослаблении повреждения ишемии-реперфузии. В

научных обзорах рассматриваются физиология, фармакология и терапевтическое применение аденозина в сердечно-сосудистой системе человека и дается краткий обзор важных аспектов аденозино-сердечного взаимодействия. В нем также рассматривается роль аденозина в коронарной гиперемической реакции и обсуждается использование аденозина для этой цели [27].

Молекула кофеина действует через множественные механизмы, включающие как действие на рецепторы и каналы на клеточной мембране, так и внутриклеточное действие на пути кальция и цАМФ [64]. В силу своей пуриновой структуры он может действовать на некоторые из тех же целей, что и нуклеозиды, связанные с аденозином, и нуклеотиды, такие как клеточная поверхность P1 GPCR для аденозина, а также внутриклеточный рецептор рианоцина (RyR), который является физиологической мишенью сADPR (циклический ADP-рибоза) и цАМФ-фосфодиэстераза (цАМФ-ФДЭ) [65]. Хотя действие в некоторых случаях является агонистическим, оно является антагонистическим в других. Физиологически, однако, действие кофеина маловероятно из-за увеличения открытия RyR, так как это требует концентрации в плазме выше смертельной дозы. Действие, скорее всего, происходит через аденозиновые рецепторы [66].

Как алкоголь, никотин и антидепрессанты, кофеин легко пересекает гематоэнцефалический барьер. Как только в мозгу основной способ действия кофеина является антагонистом рецепторов аденозина, обнаруженных в мозге [67]. Молекула кофеина структурно похожа на аденозин и связывается с аденозиновыми рецепторами на поверхности клеток, не активируя их («антагонистический» механизм действия). Поэтому кофеин действует как конкурентный ингибитор. Снижение активности аденозина приводит к увеличению активности дофамина нейротрансмиттера, в значительной степени учитывающего стимулирующие эффекты кофеина. Кофеин также может увеличить уровни

адреналина / адреналина [68], возможно, с помощью другого механизма. Интенсивное употребление кофеина также увеличивает уровень серотонина, вызывая положительные изменения в настроении [69]. Кофеин также является известным конкурентным ингибитором фермента цАМФ-фосфодиэстеразы (цАМФ-ФДЭ), который превращает циклический АМФ (цАМФ) в клетки в его нециклическую форму, что позволяет цАМФ накапливаться в клетках. Циклический АМР участвует в активации белковой киназы А (РКА), чтобы начать фосфорилирование специфических ферментов, используемых в синтезе глюкозы. Блокируя его удаление, кофеин усиливает и продлевает действие адреналина и эпинефриноподобных препаратов, таких как амфетамин, метамфетамин или метилфенидат. Повышенные концентрации цАМФ в париетальных клетках приводят к усиленной активации протеинкиназы А (ПКА), которая, в свою очередь, увеличивает активацию $H^+ / K^+ ATP$ -азы, что в конечном итоге приводит к усилению секреции желудочной кислоты клеткой. Кофеин (и теofilлин) может свободно диффундировать в клетки и вызывает внутриклеточное выделение кальция (независимо от внеклеточного кальция) из запасов кальция в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Этот релиз частично блокируется блокадой рецептора рианодина с рианодином, дантроленом, рутениевым красным и прокаином (таким образом, он может включать рианодиновый рецептор и, возможно, некоторые дополнительные каналы кальция), но полностью отменен после истощения кальция ER ингибиторами SERCA, такими как Thapsigargin (TG) или циклопилоновой кислоты (CPA). [70] Действие кофеина на рианодиновый рецептор может зависеть как от цитозольной, так и от просветной концентрации $ER Ca^{2+}$. При низкой миллимолярной концентрации кофеина вероятность открытия канала RyR (Po) значительно увеличивается в основном за счет сокращения времени жизни замкнутого состояния. При концентрациях $> 5 \text{ mM}$ кофеин открывает RyR даже при пикомолярном цитозольном Ca^{2+} и значительно увеличивает время открытия канала, так что высвобождение кальция

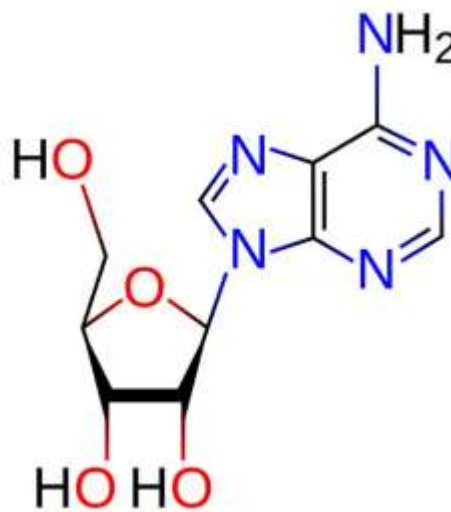
сильнее, чем даже потенциальный потенциал может генерировать. Этот способ действия кофеина, вероятно, связан с подражанием действию физиологического метаболита НАД, называемого сADPR (циклическая ADP рибоза), который обладает аналогичным потенцирующим действием на рианодиновые рецепторы [71].

Кофеин также может напрямую ингибировать выпрямительный выпрямитель и токи К + А-типа и активировать плазмалеммальный приток Ca^{2+} у определенных позвоночных и беспозвоночных нейронов. Метаболиты молекулы кофеина способствуют эффекту кофеина [72]. Теобромин - сосудорасширяющее средство, которое увеличивает количество кислорода и питательного потока в мозг и мышцы. Теофиллин, второй из трех основных метаболитов, действует как релаксант гладкой мышцы, который в основном поражает бронхиолы и действует как хронотроп и инотроп, который увеличивает частоту сердечных сокращений и эффективность. Третье метаболитическое производное, параксантин, отвечает за увеличение процесса липолиза, который высвобождает глицерин и жирные кислоты в кровь, которая будет использоваться в качестве источника топлива мышцами [73].

2.3 Структурное сходство молекулы кофеина и аденозина



Кофеин



Аденозин

Химически кофеин представляет собой 1,3,7-триметилксантин, то есть он представляет собой молекулу ксантина с метильными группами, заменяющими все три атома водорода, связанные с атомами азота в ксантиновом кольце [63].

Кофеин метаболизируется (деметируется) в печени ферментами Cytochrome P450, известными как 1A2 (или CYP1A2). Первыми продуктами метаболизма являются все диметилксантины: параксантин (84% 1,7-диметилксантин), теобромин (12% 3,7-диметилксантин) и теофиллин (4% 1,3-диметилксантин). Период полураспада метаболизма кофеина обычно составляет 5-6 часов у взрослого человека.

В организме ксантин представляет собой продукт распада аденина и гуанина, двух пуриновых оснований, которые являются ключевыми составляющими ДНК и РНК. [66] Аденин также является пуриновым основанием в молекуле хранения энергии АТФ (аденинтрифосфат) и молекуле второго мессенджера цАМФ (циклический монофосфат аденозина). Аденин можно дезаминировать в организме до гипоксантина,

окислять до ксантина и снова окислять до мочевой кислоты для экскреции. [24].

Уриновая кислота также обладает антиоксидантными свойствами, которые могут помочь объяснить длительную продолжительность жизни птиц и людей, но мочевая кислота может привести к подагре. Вместо того, чтобы окисляться, гипоксантин можно рециркулировать с образованием большего количества AMP, GMP или нуклеиновых кислот [67].

Аденозин является адениновой молекулой, присоединенной к молекуле сахара рибозы или дезоксирибозы. Сходство в химической структуре между адениновой частью аденозина и молекулой кофеина является ключом к тому, как работает кофеин. Клетки, включая нейроны, имеют аденозиновые рецепторы. Аденозин действует как нейротрансмиттер в головном мозге, но не освобождается от синапсов. Молекула кофеина достаточно похожа на аденин, чтобы вписаться в аденозиновые рецепторы, но не настолько подобна, чтобы стимулировать эти рецепторы. Таким образом, основным действием кофеина является блокирование аденозиновых рецепторов. Этанол оказывает большое влияние на его активность, изменяя активность аденозиновых рецепторов [74].

Циклический AMP (цАМФ, циклический монофосфат аденозина) действует как клеточная сигнальная молекула, которая передает сигналы от клеточной мембраны внутрь клетки и к ядру. Циклический АМФ быстро метаболизируется фосфодиэстеразами, т. е. ферментами, которые разрушают диэфирную связь (две кислородные связи), связывающие 5'-углерод с 3'-углеродом рибозы между фосфатом, образующим цикл. Кофеин достаточно похож на аденин, что он связывается с фосфодиэстеразами и может ингибировать молекулы фосфодиэстеразы, препятствуя их гидролизу (инактивации) цАМФ. Практически говоря, однако, этот эффект слабо проявляется в организме, потому что количество, необходимое для значительного эффекта, больше, чем уровни кофеина, которые содержит кофе [64].

Более 99% перорального приема кофеина поглощается - с пиковыми уровнями плазмы, полученными в течение 15-45 минут. Кофеин растворим как в воде, так и в масле и может легко пересечь гематоэнцефалический барьер [62]. Кофеин потенциально обладает фармакологическими действиями, отличными от блокировки аденозиновых рецепторов, но он требует в 20 раз больше кофеина для ингибирования фосфодиэстеразы, в 40 раз больше кофеина, чтобы заблокировать рецепторы ГАМКА и в 100 раз больше кофеина для мобилизации внутриклеточного кальция, как это требуется для блокирования аденозиновых рецепторов [60].

Кофеин действует в первую очередь прямым действием блокирующих аденозиновых рецепторов и косвенным действием на рецепторы для нейротрансмиттеров.

Аденозин - это нейромодулятор, а не нейротрансмиттер. Аденозин не хранится в везикулах и не высвобождается в виде болюса в ответ на деполяризацию пресинаптической мембраны. Вместо этого аденозин накапливается во внеклеточных жидкостях в результате клеточной физиологии - и поэтому высвобождается как из нейронов, так и из глиальных клеток. Аденозин образуется в качестве побочного продукта использования АТФ (Аденозинтрифосфат, источник энергии для клеточного метаболизма) [22].

Аденозиновые действия на аденозиновые рецепторы ингибируют высвобождение нейротрансмиттеров. Аденозиновые рецепторы классифицируются как A1, A2A, A2B и A3, хотя для нейротрансмиттеров важны только первые два, поскольку подтипы A2B и A3 в основном расположены в периферических тканях вне мозга. Накопление аденозина в рецепторах A1 на пресинаптических мембранах ингибирует высвобождение большинства нейротрансмиттеров головного мозга, включая глутамат, ГАМК, ноорфинефрин, серотонин и ацетилхолин - самое сильное действие

- ингибирование высвобождения глутамата. А1-рецепторы имеют самый высокий уровень в мозге - сконцентрированы в коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке и ретикулярной формации спинного мозга [24]. Аденозиновые рецепторы А1 в головном мозге в основном расположены пресинаптически на аксонах. А1-рецепторы ингибируют фермент аденилилциклазу, снижая уровни цАМФ, хотя значительного физиологического действия от этого эффекта не наблюдалось. А1-рецепторы блокируют пресинаптические кальциевые каналы и активируют калиевые каналы (вызывая гиперполяризацию). Аденозиновые А2-рецепторы активируют аденилилциклазу, превращая АТФ во второй мессенджер цАМФ, который может ингибировать кальциевые каналы L-типа и N-типа. В мозге эффекты рецепторов А1 значительно преобладают над рецепторами А2А как из-за того, что А1-рецепторы являются более многочисленными, так и из-за того, что аденозин имеет более высокое сродство к рецепторам А1 [26].

Аденозиновые рецепторы А1 ингибируют нейронную активность как до синаптического, так и постсинаптического механизмов. Предварительная синаптическая блокировка каналов кальция N-типа (Ca^{2+}) уменьшает высвобождение нейротрансмиттера. Стимуляция постсинаптического А1-рецептора вызывает как усиленный Cl^- -приток (независимо от ГАМК), так и усиленный приток K^+ - оба из которых ингибируют деполяризацию. Аденозин стимулирует и кофеин блокирует все классы аденозиновых рецепторов неселективно. Общий эффект аденозина в мозге заключается в ингибировании нейронной активности, тогда как общий эффект кофеина заключается в увеличении нервной активности.

(Общий рост нейронной активности не всегда является хорошей вещью - в худшем случае общая стимуляция приводит к эпилептическому спазму, а не к контролируемой активности мышления и обучения. Нейроны должны

отдыхать, чтобы эффективно работать. Кофеин нарушает работу нейронов и отдых.)

Аденозин-A2A-рецепторы являются заметными в эндотелиальных клетках, что приводит к вазодилационному эффекту аденозина. В мозге только подтип A2A рецепторов A2 обладает значительной активностью, и они в основном расположены в богатых дофамином областях базальных ганглиев, контролирующей локомоцию. A2A-рецепторная активность ингибирует локомоторную активность частично за счет ингибирования действия дофамина на рецепторы D2. Аденозин-A2A-рецепторы в гиппокампе имеют более заметное значение, чем показано на иллюстрации, и действие аденозина на эти рецепторы облегчает гиппокампальную глутаматергическую синапсную передачу, противодействуя торможению тонуса из-за аденозина в рецепторах A1 [25], хотя преобладает аденозиновый рецептор A1.

Антагонизм кофеина при действии аденозина на рецепторы A2A в глобусе pallidus уменьшает высвобождение ингибирующего нейротрансммиттера GABA (гамма-аминомасляная кислота). Кофеин может нейтрализовать действие бензодиазепиновых транквилизаторов, таких как диазепам. Бензодиазепины действуют, усиливая действие ГАМК на рецепторы ГАМКА, тогда как кофеин оказывает противоположный эффект, ингибируя высвобождение ГАМК. В отличие от кокаина, амфетамина, морфина, спирта и никотина, кофеин не активирует высвобождение дофамина (к рецепторам D2), в «центрах удовольствия» (оболочке) ядра accumbens, которые связаны с наркоманией. «Захватывающие» свойства кофеина, по-видимому, почти полностью связаны с симптомами отмены. Эксперименты на мышах могут дать представление о влиянии хронического введения кофеина. Плотность корковых A1-аденозиновых рецепторов увеличилась на 20%, тогда как плотность рецепторов A2A в базальных

ганглиях не изменилась. Плотность корковых серотониновых рецепторов увеличилась на 26-30%, плотность кортикальных холинергических рецепторов увеличилась на 40-50%, а плотность кортикальных GABAА-рецепторов увеличилась на 65%. Плотность корковых и мозжечковых адренергических рецепторов уменьшилась на 25% [22].

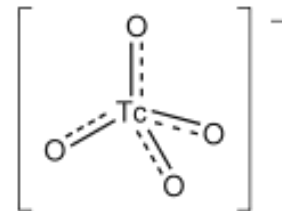
Аденозин обычно накапливается во внеклеточном пространстве во время усталости, т. Е. Когда скорость использования АТФ превышает скорость синтеза АТФ. Аденозин накапливается в переднем мозге и гиппокампе при длительном бодрствовании (способствует сонливости) и уменьшается во время сна. При судорогах, гипоксии или ишемии накопление аденозина может быть очень быстрым. В сердце гипоксия резко снижает активность аденозин-киназы, что также способствует накоплению аденозина. Аденозин может быть увеличен с помощью высоких уровней S-АденозилГомосистеина (SAH) или уменьшен избытком L-гомоцистеина [76].

Ишемия, гипоксия и реперфузия могут вызвать серьезное повреждение головного мозга при инсульте или остановке сердца. Более половины пациентов, выписанных из больницы после шунтирования коронарных артерий, свидетельствуют о снижении познавательной способности. Минимизация ущерба ишемии и реперфузии является критически важной в трансплантации и крионике [77]. Существует много доказательств того, что аденозин может быть нейрозащитным в таких случаях. Уровни аденозина повышаются во время ишемии или гипоксии, и считается, что этот эффект противодействует пагубным последствиям, предоставляя субстрат для синтеза АТФ и снижая экситотоксичность посредством агонистических действий аденозина на рецепторы A1. Было показано, что селективный антагонизм рецепторов A2A снижает ишемию, потому что рецепторы A2A фактически опосредуют возбуждение в

гиппокампе (область мозга, наиболее уязвимая к ишемическому / гипоксическому повреждению) [77]. Кроме того, ожидается, что блокирование рецепторов A2A приведет к достаточной вазоконстрикции для уменьшения отека (хотя это может ухудшить ишемию). Тем не менее преобладающим эффектом повышенного аденозина является защита от ишемического повреждения, поскольку A1-рецепторы преобладают в количестве и имеют большее сродство к аденозину, чем A2A. Не только стимуляция аденозина A1 снижает эксцитотоксичность за счет уменьшения высвобождения глутамата, но более низкий метаболизм вследствие гиперполяризации может уменьшить дальнейшее ишемическое повреждение и помочь в снижении температуры [78]. Аденозиновые рецепторные препараты, которые избирательно стимулируют рецепторы A1 и ингибируют рецепторы A2A, будучи менее легко метаболизируемыми, чем аденозин, будут превосходить аденозин для защиты от ишемии. Общая блокировка всех аденозиновых рецепторов кофеином ухудшает ишемию / гипоксию, главным образом, путем блокирования рецепторов A1. Кофеин ухудшает реперфузионное повреждение от накопления нейтрофилов в кровеносных сосудах - эффект, обычно противодействующий действию аденозина на A2-рецепторы. Предварительное кондиционирование кофеином за несколько недель до ишемии - с прекращением кофеина до момента ишемии - может уменьшить ишемическое повреждение в результате увеличения количества рецепторов A1 из-за привыкания / толерантности. Использование кофеина в реальной клинической / крионической ситуации было бы затруднительным, поскольку сроки ишемических эпизодов и клинической смерти не могут быть предсказаны, а период полураспада кофеина у нормального взрослого составляет примерно 5 или 6 часов [78].

2.4 Синтез известных гетероциклических соединений перренатов и пертехнетатов.

Ион пертехнетата представляет собой тетраоксидоанион с химической формулой TcO_4^- . Он часто используется в качестве удобного водорастворимого источника изотопов технеция радиоактивного элемента (Tc). В частности, он используется для переноса изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (период полураспада 6 часов), который обычно используется в ядерной медицине и в процедурах ядерного сканирования [79].

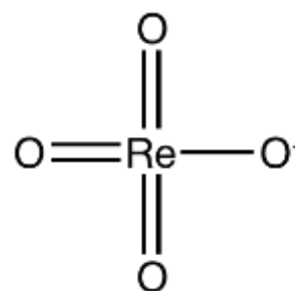


Соль пертехнеата Tc(VII) представляет собой соединение, содержащее этот ион. Пертехнетатные соединения представляют собой соли технециевой(VII) кислоты. Пертехнетат аналогичен перманганату, но он обладает небольшой окислительной способностью. Пертехнетат имеет более высокую степень окисления, чем перренат [80].

Понимание химии и физико-химических свойств пертехнетатов важно для борьбы с загрязнениями технецием окружающей среды и в управлении процессами переработки ядерных отходов [86].

Перренат представляет собой анион с формулой ReO_4^- , или соединение, содержащее этот ион.

Перренат анион является тетраэдрическим, схожим по размеру и форме с перхлоратом и изоэлектронный перманганату и пертехнетату [90]. Перренат анион устойчив в широком диапазоне pH и может



осаждаться из растворов с использованием органических катионов.

Перренат, как и его конъюгатная кислота, рениевая кислота, имеет рений в состоянии окисления +7 с конфигурацией d^0 . Твердые соли перрената бесцветны или приобретают цвет, характерный для катиона [91].

Типичными перренатными солями являются производные щелочных металлов и перренат аммония. Эти соли получают окислением соединений

рения азотной кислотой с последующей нейтрализацией перенной кислоты [92] [93].

В неорганической химии перренат анион также используется в качестве слабо координирующего аниона. Это более слабое основание, чем Cl^- или Br^- , но сильнее, чем ClO_4^- или BF_4^- . Он реагирует с триметилсилилхлоридом с получением силилового эфира $(\text{CH}_3)_3\text{SiOReO}_3$ [95]. Перренат ион реагирует с цианидом с получением транс- $[\text{ReO}_2(\text{CN})_4]^{3-}$. С сульфидными источниками, такими как сероводород, получается черный ReS_2 и Re_2S_7 . Эти виды образуются через посредство ReO_3S^- . Нагревание перрената аммония дает Re_2O_7 , а затем ReO_2 . [92] Химия перренатного иона аналогична химии пертехнетата ионов TcO_4^- . По этой причине перренат иногда используется в качестве носителя для следовых уровней пертехнетата, например, в процедурах сканирования ядерной медицины.

Перед началом синтеза новых соединений были проведены расчеты геометрии перренатного аниона для построения рецептора.

Диальдегид с связями, расстояния которых варьируется от 2,5 до 4,3 Å, будет моделировать два типа связывания Н-донора, а диамидный блок будет моделировать третий тип связывания [99]. Рецептор 3 был успешно синтезирован с использованием перренной кислоты в качестве матрицы, поскольку обычно применяемые неорганические кислоты, такие как серная, перхлорная и фосфорная, приводили к низким выходам желаемого продукта. Первое доказательство координации перрената до 3 было получено из масс-спектрометрии ESI (-) метанольного раствора 3 с избытком перрената тетрабутиламмония ($[\text{TBA}][\text{ReO}_4]$, приблизительно 10 эквивалентов). Найден пик m/z 966.3, соответствующий комплексу $[\text{ReO}_4]$. Взаимодействие аниона с лигандом также отчетливо наблюдалось с помощью УФ-визуализации и ^1H и ^{99}Tc -ЯМР-спектроскопии. Однако удалось определить анионсвязывающие свойства с использованием методов

УФ-видимости и ^{99}Tc -ЯМР только из-за слабого сдвига сигнала при титровании. Небольшое увеличение области 324 нм в спектре ультрафиолетового излучения 3 при титровании анионами позволило вычислить константы связывания.

Два перренатных аниона координируются с рецептором с обеих сторон в другом режиме, образуя сильные Н-связи с пиррольными NH и слабые Н-связи с амидными NH и бензольными CH. Мы наблюдали режим связывания 1: 1 для 3 в растворе согласно определению стехиометрии участка работы, тогда как рецептор образует комплекс 1: 2 в твердом состоянии, что, по-видимому, связано с наличием двух основных имина. Аналогичное поведение для соответствующего рецептора наблюдалось в работе [98]. Примечательно, что тот факт, что только три атома кислорода участвуют в Н-связи, отлично согласуется с найденной нами сетью Н-связей в структуре перената гуанидиния [87]. При сравнении связывающих свойств ReO_4^- и TcO_4^- , пертехнетат связан с рецептором с более низкой константой связывания, чем перренат, вероятно, из-за более гидрофобной природы [88]. Впервые подготовили перренат и пертехнетат нейтрального анионного рецептора с помощью макроциклизации, индуцированной HReO_4 , с несущими донорами Н-связей. Терапевтические исследования с использованием методов UV-vis и ^{99}Tc NMR показали, что выполняется координация перрената и пертехнетата в растворах ДМСО и CDCl_3 с относительно высокими константами связывания. Рентгеноструктурный анализ показывал, что координация только трех атомов кислорода является достаточной для селективного распознавания ReO_4^- .

Вторичные амиды широко использовались в качестве донорных групп водородной связи для связывания анионных видов.

Первый пример синтетического анионного рецептора, содержащего вторичные амиды, был сообщен Паскалем и его коллегами в 1986 году. С тех пор широкое распространение было сообщено о различных анизосодержащих

анионных рецепторах, датчиках и транспортных агентах. Профессор Кубик и его сотрудники продолжили исследования по бисциклопептидам, связанным друг с другом различными спейсерами. [89] Эта группа ранее сообщала, что связывание двух циклопептидов через адипиновый спейсер дает рецептор, который образует комплексы 1: 1 с сульфатными и иодидными анионами в водном растворе. [83] В последнее время, используя динамическую комбинаторную химию, они изучили эффекты систематического изменения линкерной структуры на рецепторные свойства и сообщили о синтезе бисциклопептидов 1a и 1b, содержащие соответственно 2,20- (1,2-фенилен) диакусную кислоту и 4,40-динитрофенил-2,20-дикарбоновую кислоту. [88] Изотермическое калориметрическое титрование (ИТС), проводимое в смеси 1: 1 (об. / об.) вода-метанол с различными анионами (сульфат, йодид, бромид и хлорид) показали, что рецептор с наивысшей плотностью 1с, связывающий сульфат с $\log K_a = 5,97$, что делает эту систему одним из наиболее эффективных нейтральных синтетических рецепторов для сульфата в водном растворе. Эта удивительно высокая характеристика обусловлена характером линкера, который обладает оптимальной конформационной жесткостью и тем не менее позволяет циклопептидным субъединицам образовывать комплекс вокруг сульфата.

Другой пример синтеза данных соединений и получение их структуры описаны профессором Катаевым в работе о распознавании перрената и пертехнетата нейтральным макроциклическим рецептором [98].

Растворы готовили в ацетонитриле с конечными концентрациями между 1.295×10^{-5} и 2.200×10^{-5} М. Например, 2,33 мг рецептора 3 растворяли в 25 мл ДМСО (диметилсульфоксид, спектрофотометрический), получая исходный раствор $1,303 \times 10^{-4}$ М. Этот первый исходный раствор затем разбавляли 10 раз, чтобы получить исходный раствор титрования с концентрацией $1,303 \times 10^{-5}$ М. Растворы получали растворением 10-100

эквивалентов солей тетрабутиламмония анионов, 1,5-2,5 мл исходного раствора, полученного, как описано выше. Приготовление растворов исходного аниона таким образом позволило провести исследования связывания без внесения математических поправок для учета изменений концентрации исходного раствора в результате эффектов разведения. Общая процедура исследований связывания с УФ-повязками включала последовательное добавление титранта (аниона) с использованием пипетки Гамильтона к аликвоте 2 мл исходного раствора в спектрометрической клетке. Затем данные объединяли для получения графиков, которые показывали изменения спектральных признаков исходного р-ра в зависимости от изменений концентрации полученного. Экспериментальные данные были получены компьютерной программой HYPERQUAD 2006.

Кристалл $[3 \cdot 2(\text{HReO}_4) \cdot 0.5(\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2)] (\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_{10} \text{ClRe}_2, \text{M} = 1267.77)]$ является триклинной системой, группировки P 1

и при $T = 100 \text{ K}$:

$$a = 11,247 (6) \text{ \AA},$$

$$b = 15,201 (8) \text{ \AA},$$

$$c = 15,814 (8) \text{ \AA},$$

$$\alpha = 94,835 (9)^\circ,$$

$$\beta = 97,922 (10)^\circ,$$

$$\gamma = 102,318 (9)^\circ,$$

$$V = 2598 (2) \text{ \AA}^3,$$

$$Z = 2,$$

$$d_{\text{calc}} = 1,621 \text{ г / см}^3,$$

$$F(000) = 1,242,$$

$$\mu = 4,765 \text{ мм}^{-1}.$$

Данные были собраны на дифрактометре Bruker SMART APEX II CCD (k (MoK_α), графическом монохроматоре, режиме χ и ψ сканирования) и скорректированы для поглощения с использованием программы SADABS.

Структура была решена прямыми методами и подтверждена методом полной матрицы наименьших квадратов на F² с параметрами анизотропного перемещения для неводородных атомов. Не зависящая от симметрии часть элементарной ячейки (HReO₄) также содержит две частично заполненные молекулы сольвата 1,2-дихлорэтана. Одна из двух молекул сольвата занимает особое положение в центре инверсии с общей позиционной занятостью 0,5, а другая молекула имеет общую позиционную занятость 0,25.

Атомы водорода были помещены в расчетные положения и подтверждены в модели катания с фиксированными параметрами изотропного перемещения ($U_{iso}(H) = 1,5U_{eq}(C)$ для CH₃-групп и $U_{iso}(H) = 1,2U_{eq}(N$ или C) для другие группы).

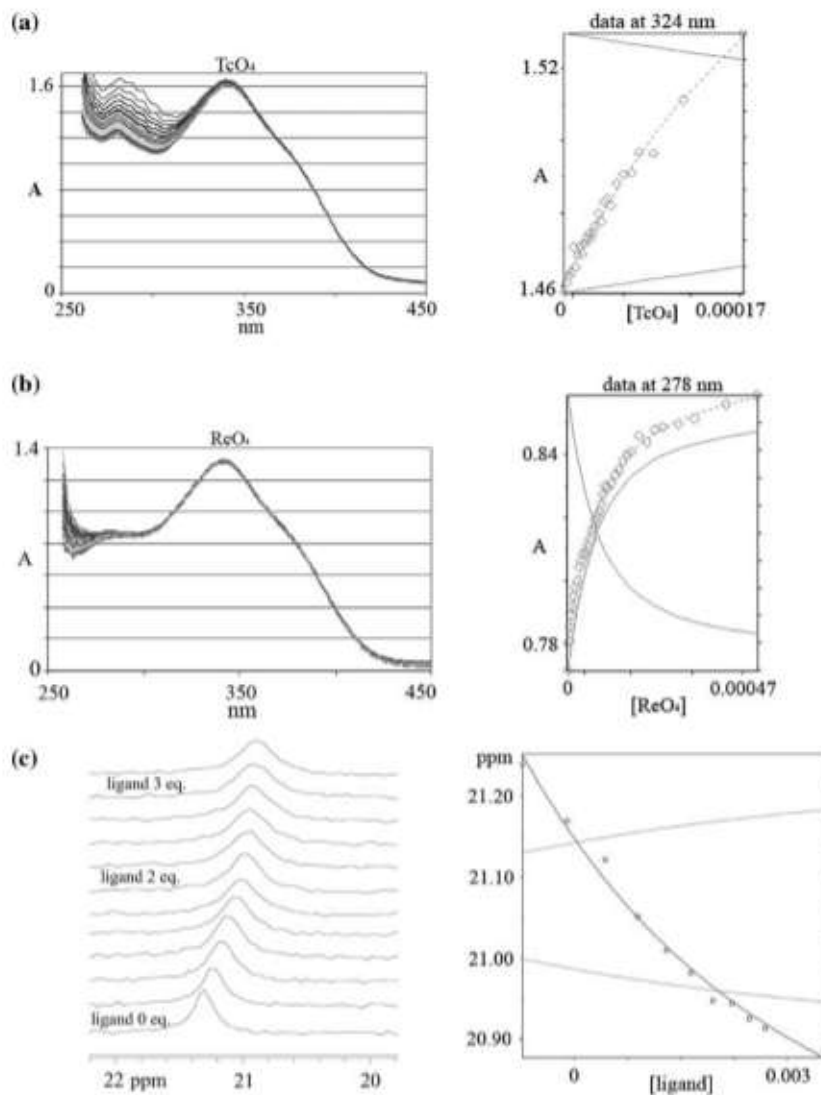
Коэффициенты конечной дивергенции были $R1 = 0,076$ для 2 186 независимых рефлексов с $I [2\sigma(I)]$ и $wR2 = 0,156$ для всех 9,053 независимых рефлексов, $S = 0,925$. Все расчеты проводились с использованием программы SHELXTL.

На основе проведенных ранее расчетов геометрии перренатного аниона [98] были предложены составляющие для построения рецептора. Диальдегид с межатомным расстоянием, которое варьируется от 2,5 до 4,3 Å, будет моделировать два связывания Н-донора, а диамидный блок 2 будет моделировать третий тип связывания. Рецептор 3 был успешно синтезирован с использованием перреновой кислоты в качестве матрицы, поскольку обычно применяемые неорганические кислоты, такие как серная, перхлорная и фосфорная, приводили к низким выходам желаемого продукта. Первое доказательство координации перрената до 3 было получено из масс-спектрометрии ESI (-) метанольного раствора 3 с избытком перрената тетрабутиламмония ([TBA] [ReO₄], приблизительно 10 эквивалентов). Найден пик m/z 966.3, соответствующий комплексу $[3^* ReO_4]^-$. Взаимодействие аниона с лигандом также отчетливо наблюдалось с

помощью УФ-визуализации и ^1H и ^{99}Tc -ЯМР-спектроскопии. Однако удалось определить анионсвязывающие свойства с использованием методов УФ-видимости и ^{99}Tc -ЯМР только из-за слабого сдвига сигнала при титровании.

Рис. 1

Данные титрования и соответствующие графики для титрования
 а) титрование с помощью [TBA] [TcO_4] в ДМСО,
 б) титрование с помощью [TBA] [ReO_4] в ДМСО,
 в) ^{99}Tc -ЯМР [TBA] [TcO_4], титрованные 3 в CDCl_3



Небольшое увеличение области 324 нм в спектре ультрафиолетового излучения 3 при титровании анионами позволило нам вычислить константы связывания, представленные в таблице 1.

Таблица 1 Константы ($\log K_a$ / M-1) для связанных анионов 1: 1 рецептором 3, определенных из спектроскопических титрований UV-vis, проведенных в ДМСО при 25 ° C

Anion	ReO ₄ ⁻ (UV-vis)	TcO ₄ ⁻ (UV-vis)	TcO ₄ ⁻ (⁹⁹ Tc NMR)
$\log K_a$	4.84(4)	3.88(6)	2.75(14)

Выполнив титрование ⁹⁹Tc-ЯМР обратным образом, когда тетратетрат тетрабутиламмония титровали с рецептором 3 Пик технеция стал сдвинут от 21,24 до 20,88 м.д. при титровании с 3,2 эквивалентами пертехнетата. Продукт матричной реакции, успешно кристаллизованной из раствора дихлорметан-гексан, представлял собой комплекс 3*(HReO₄)₂, который был обнаружен методом монокристаллического рентгеновского дифракционного анализа. Два перренатных аниона координируются с рецептором с обеих сторон, образуя сильные Н-связи с пиррольными NH и слабые Н-связи с амидными NH и бензольными СН. Мы наблюдали режим связывания 1: 1 для 3 в растворе согласно определению стехиометрии участка работы, тогда как рецептор образует комплекс 1: 2 в твердом состоянии, что, по-видимому, связано с наличием двух основных иминов. Аналогичное поведение для соответствующего рецептора наблюдалось работе [99]. Примечательно, что тот факт, что только три атома кислорода участвуют в Н-связи, отлично согласуется с найденной сетью Н-связей в структуре перената гуанидиния [83]. При сравнении связывающих свойств ReO₄⁻ и TcO₄⁻, пертехнетат связан с рецептором с более низкой константой связывания, чем перренат, вероятно, из-за более гидрофобной природы [87].

Синтез рецептора был достигнут с помощью макроциклизации, индуцированной HReO_4 с несущими донорами Н-связей. Исследования с использованием методов UVvis и ^{99}Tc NMR показали, что выполняется координация перрената и пертехнетата в растворах ДМСО и CDCl_3 с относительно высокими константами связывания. Рентгеноструктурный анализ показывает, что координация только трех атомов кислорода является достаточной для селективного распознавания ReO_4^- .

3. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.

3.1 Использованное оборудование и реактивы.

Список реактивов

1. Пертехнетат натрия (ВО «Изотоп», 99,9%)
2. Перренат магния тетрагидрат «РЕАХИМ», х.ч.
3. Аденин «Chemapol», марки х.ч.
4. Соляная кислота HCl, 30% , х.ч.
5. Нитрат натрия, NaNO₃, х.ч.

Список оборудования

1. Оптический микроскоп X200.
2. Дифрактометр AERIS для анализа порошкограмм соединений
3. Дифрактометр Nonius Карра CCD, MoKa, графитовый монохроматор.
4. Химическая посуда «PIREX», набор предметных стекол
5. Воронка Бюхнера для фильтрования осадка
6. Форвакуумный насос



Рисунок 2. Химическая посуда и оборудование для получения кристаллов

3.2 Используемые программы.

- Решение структуры методом разностных карт Фурье - SHELXL-97
- Построение моделей молекул - Platon, Mercury 3.8
- Индексирование пиков дифрактограмм - Chekcell
- Уточнение параметров ячейки из порошковой дифракционной диаграммы – Celref (включает программу GETSPEC (*) для обработки любой заданной пространственной группы)
- Определение параметров ячейки - Crysfire 2004
- Построение графиков - Origin 8.5
- Кристаллографическая база данных - FindIt

3.3 Рентгенофазовый анализ.

3.3.1 ИССЛЕДОВАНИЯ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ НА ПОРОШКАХ.

Дифрактограммы новых гетероциклических соединений были получены с помощью порошкового дифрактометра AERIS с использованием излучения CuK_α (1.54 Å).



Рисунок 3. Порошковый дифрактометр AERIS

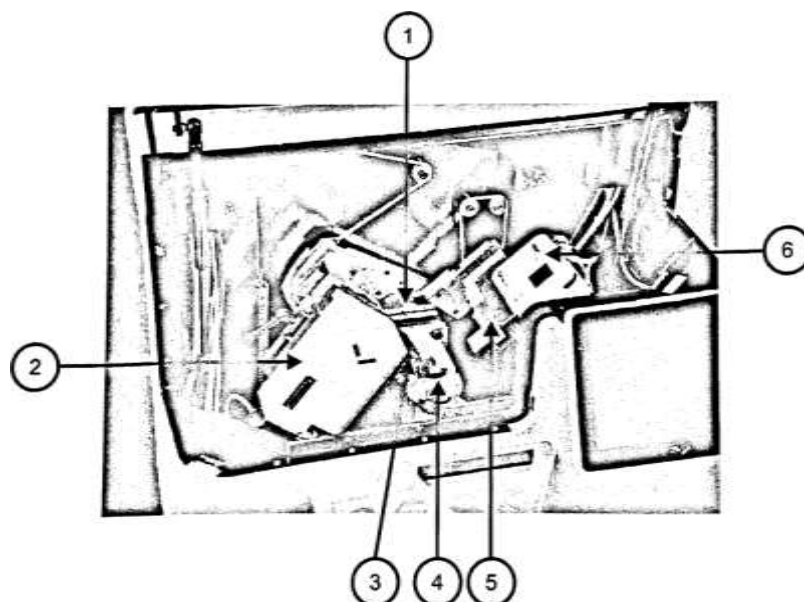


Рисунок 4. Компоненты корпуса дифрактометра:

1. Гониометр
2. Корпус трубки с рентгеновской трубкой

3. Оптические компоненты, формирующие падающий пучок
4. Платформа для образца
5. Оптические компоненты, принимающие дифрагированный пучок
6. Детектор

Корпус выполнен из стали и показан на рисунке с открытой крышкой. Доступ к внутренней части корпуса осуществляется через крышку на лицевой стороне корпуса AERIS.

Гониометр является центральной частью дифрактометра AERIS. Радиус гониометра — 145 мм. Минимальная величина шага для угла падения (θ) и угла рассеяния (2θ) составляет $0,001^\circ$.

Крышка оборудована дверным замком для предотвращения несчастных случаев. В качестве меры безопасности заслонку рентгеновской трубки нельзя открыть, если крышка неправильно закрыта и не заблокирована. Другие меры безопасности — невозможность открыть крышку, когда открыта заслонка, когда ось гониометра движется или когда происходит инициализация прибора.

Маски пучка

Маски пучка регулируют осевую ширину падающего пучка. Предлагаются следующие маски пучка:

- ♦ Маска пучка 23 мм
- ♦ Маска пучка 20 мм
- ♦ Маска пучка 13 мм
- ♦ Двухмерная маска ширины пучка (поставляется с комплектом двухмерного анализа по методу Дебая-Шеррера)

Платформа для образца

Доступны следующие платформы для образца:

- ♦ Устройство вращения образца для держателей образца 51,5 мм
- ♦ Устройство вращения образца для держателей образца 40 мм
- ♦ Устройство вращения образца для высоких держателей образца
- ♦ Аплон Рааг BT8 500

Держатель образца вместе с образцом расположен на платформе для образца.

Устройство загрузки образцов перемещает держатель образца на платформу для образца.

Доступны держатели образцов различных размеров и типов.

Детекторы

P1Xcel^{11c>} входит в стандартную комплектацию прибора. P1Xcel^{3E>} доступен по заказу.

Детекторы, поставляемые с прибором, являются системами обнаружения рентгеновского излучения быстрого действия, основанными на технологии MesHr1x3. P1Xcel¹⁰ может использоваться в режиме сканирования или статическом режиме линейного детектора (Ю). P1Xcel^{3o} может использоваться в режиме сканирования или статическом режиме двухмерного детектора (20), а также в режиме сканирования или статическом режиме линейного детектора (Ш).

Фиксированная щель для уменьшения рассеяния (РА88) установлена на детекторах. Детекторы оснащены слотами для следующих компонентов:

- ♦ Щели Соллера большого размера.
- ♦ Бета-фильтры большого размера.

3.3.2 ИССЛЕДОВАНИЯ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ НА МОНОКРИСТАЛЛАХ.

Рентгеноструктурное исследование кристаллов было выполнено на дифрактометре Nonius Карра CCD, MoK_α , графитовый монохроматор.



Рисунок 5. Дифрактометр Nonius Карра CCD (Стоимость 1 млн. \$)

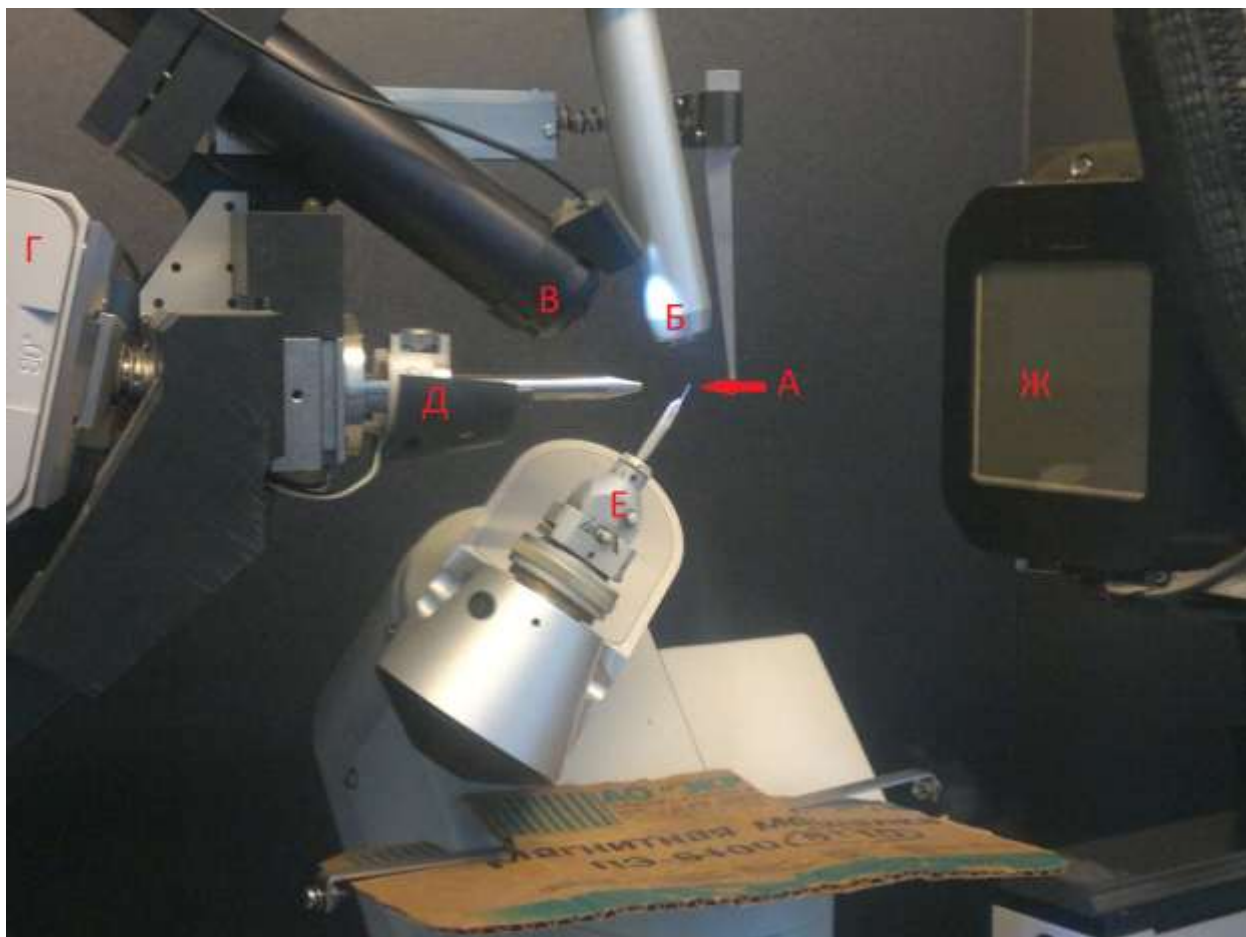


Рисунок 6. Гониометр с предустановленным кристаллом $(C_5H_7N_5)(ReO_4)_2$

А – Закрепленный монокристалл

Б – Подача паров азота при 100К

В – Микроскоп-видеокамера для юстировки положения кристалла

Г – Рентгеновская трубка

Д – Коллиматор пучка рентгеновского излучения

Е – Гониометр для крепления и вращения кристалла

Ж – 2D Детектор рентгеновского излучения

Монокристаллы синтезированных соединений вносили в каплю вазелина на предметном стекле и отбирались под микроскопом. Отобранный монокристалл наносился на конец тонкой стеклянной нити, закрепленной в специальном держателе, который в свою очередь закреплялся в головке гониометра (рисунок 6). Кристалл охлаждался до температуры 100К в токе,

испаряющегося жидкого азота. Низкая температура обеспечивала прочность соединения кристалла и нити во все время эксперимента.

4. Экспериментальная часть.

4.1 Синтез новых гетероциклических соединений

Синтез соединения I. Реакцию между аденином и перренатом магния проводили в кислых условиях (1М раствор соляной кислоты), поскольку в данной среде аденин имеет большую растворимость, чем в воде и других растворителях. В 4 мл 1М раствора HCl (х.ч.) растворяли 0,52 мМ (0,070 г) аденина марки «ч.» (производитель Chemapol) и 0,24 мМ (0,154 г) тетрагидрата перрената магния марки «х.ч.» производства «Реахим». Полученный раствор оставляли при комнатной температуре для медленного упаривания. Через несколько дней отмечали образование бесцветных игольчатых кристаллов, пригодных для рентгенодифракционного эксперимента.

Синтез соединения II. Нитрат-хлорид адениния получен при попытке провести реакцию между уранил-нитратом гексагидратом и аденином в среде 1М соляной кислоты. В 4 мл 1М раствора HCl растворяли 0,2 мМ уранил нитрата и 0,4 мМ аденина. Использовали реактивы марки «х.ч.». Данный раствор оставляли для медленного упаривания растворителя при комнатной температуре. Спустя неделю начали выпадать бесцветные кристаллы, пригодные для рентгенодифракционного эксперимента.

Синтез соединения III. Реакцию между аденином и пертехнетатом натрия проводили в кислых условиях (1М раствор соляной кислоты), поскольку в данной среде аденин имеет большую растворимость, чем в воде и других растворителях. В 4 мл 1М раствора HCl (х.ч.) растворяли 0,52 мМ (0,070 г)

аденина марки «ч.» (производитель Chemapol) и 0,4 мМ (0,54 г) тетрагидрата пертехнетата натрия. Полученный раствор оставляли при комнатной температуре для медленного упаривания. Через несколько дней отмечали образование бесцветных игольчатых кристаллов, оказавшихся пригодными лишь для рентгенодифракционного эксперимента на порошке.

Были приготовлены образцы порошков, синтезированных соединений в количестве 100 мг на образец в виде прессованного порошка на плексигласовом диске.

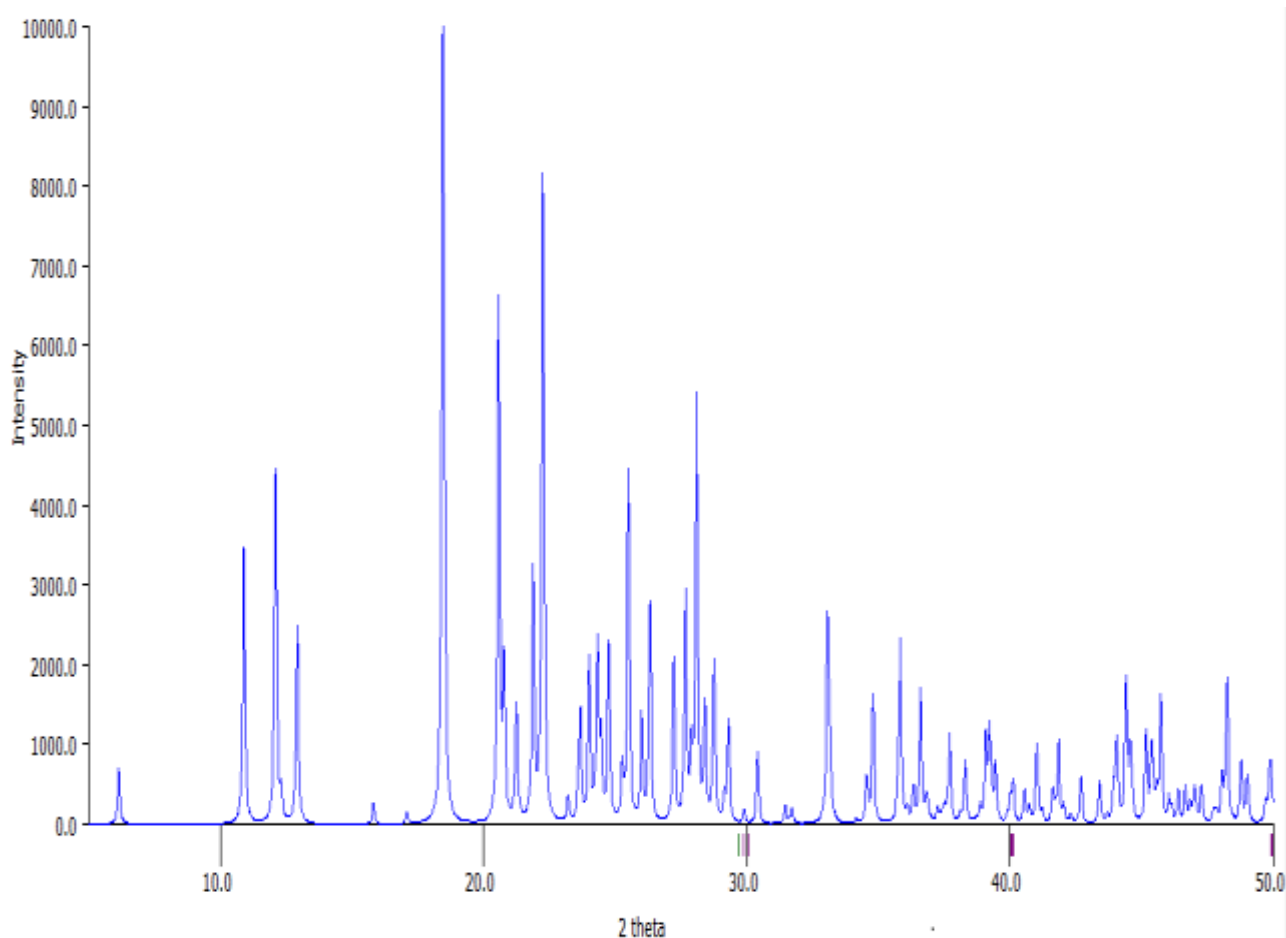


Рисунок 7. Порошкограмма перрената адениния⁽²⁺⁾ $(C_5H_7N_5)(ReO_4)_2$,

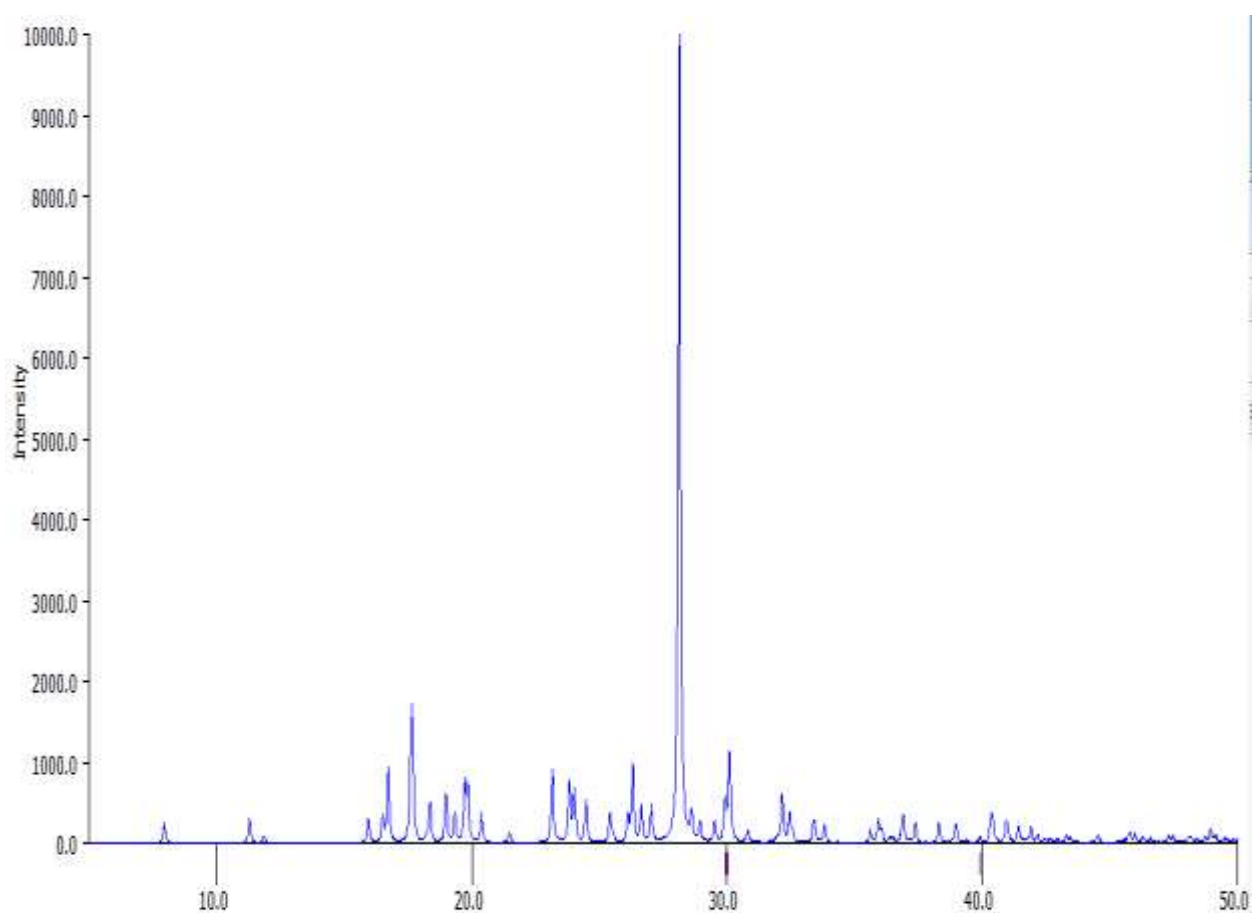


Рисунок 8. Порошкограмма нитрат-хлорида адениния $(C_5H_6N_5)_2(NO_3)(Cl)$

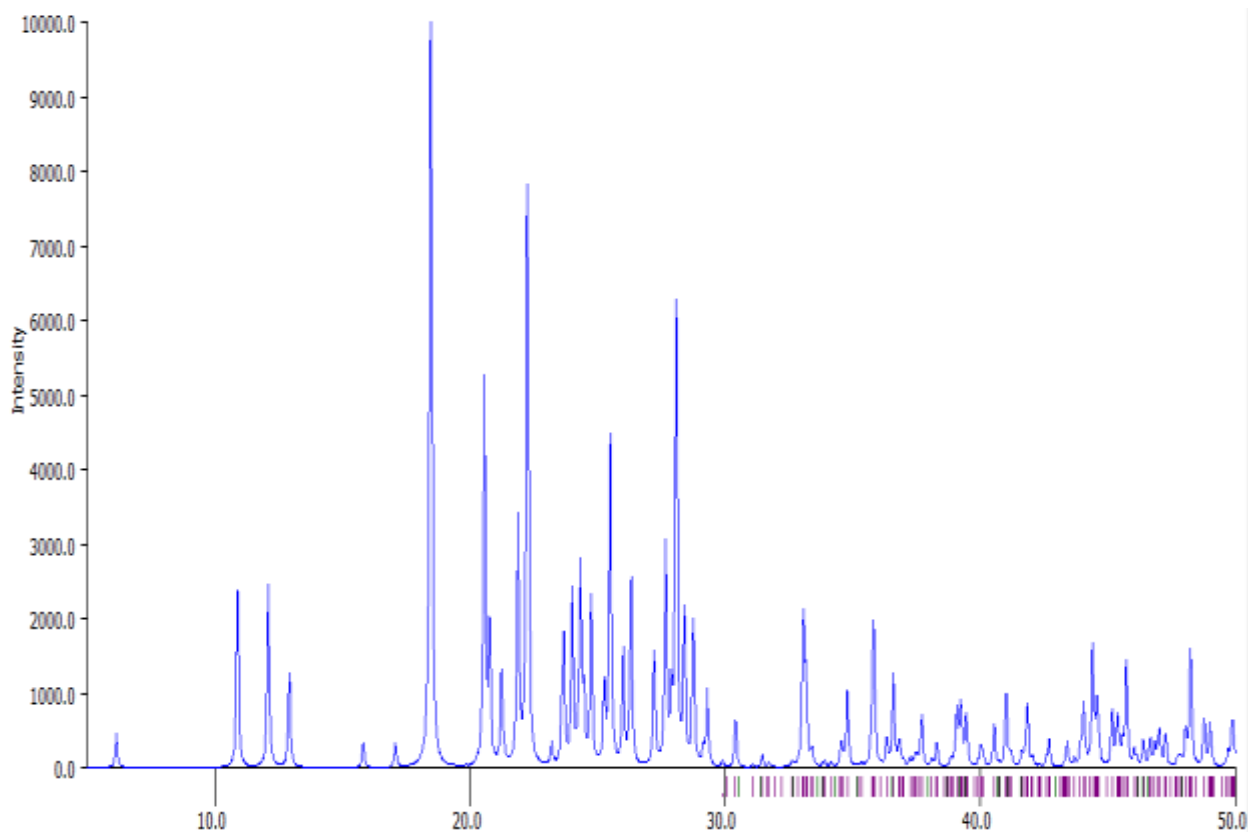


Рисунок 9. Порошкограмма пертехнетата адениния $(C_5H_7N_5)(TcO_4)_2$,

Порошкограммы пертехнетата и перрената адениния были изоструктурны, отличались только относительной интенсивностью полос. Порошкограмма нитрат-хлорида адениния индивидуальна.

4.2 Рентгенодифракционный эксперимент на монокристаллах

Рентгенодифракционный эксперимент для диперрената аденина и нитрата-хлорида аденина выполнен в Центре коллективного пользования физическими методами исследования ИФХЭ РАН на автоматическом четырехкружном дифрактометре с двумерным детектором Bruker KAPPA APX II (MoK $_{\alpha}$ излучение, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) [106].

Параметры элементарной ячейки уточнены по всему массиву данных [107].

В экспериментальные интенсивности введены поправки на поглощение по методике SADABS [108].

Структуры **I** и **II**, определены прямым методом [109] и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов [110]. Атомы Н объективно локализованы из разностного Фурье-синтеза и уточнены в идеализированной геометрии с изотропными температурными факторами, равными $1.2U_{\text{экв}}(\text{N}, \text{C})$.

Кристаллографические данные, детали эксперимента и уточнение структур соединений **I** и **II** приведены в табл. 2. Основные межатомные расстояния и величины валентных углов для **I** даны в табл. 3.

Таблица 2. Кристаллографические данные и детали рентгенодифракционного эксперимента для **I** и **II**.

Параметр	I	II
Брутто-формула	$C_5H_7N_5Re_2O_8$	$C_{10}H_{12}N_{11}ClO_3$
M	637.56	269.76
T, K	100	100
Пр. гр.	$P2_1/c$	$P2_1/c$
a, Å	16.0078(8)	11.6912(4)
b, Å	5.0950(2)	10.0751(3)
c, Å	16.2841(9)	13.1054(5)
β , град	116.078(2)	108.149(2)
V, Å ³	1192.92(10)	1466.89(9)
Z	4	4
$\rho_{\text{выч}}$, г/см ³	3.550	1.674
μ , мм ⁻¹	20.327	0.304
$2\theta_{\text{max}}$, град	70	60.6
Диапазон индексов	$-25 < h < 25$	$-16 < h < 15$
	$-8 < k < 7$	$0 < k < 14$
	$-26 < l < 26$	$0 < l < 18$
Всего отражений	42588	9008
Независимых отражений (N1)	5234	9008
Отражений с $I > 2\sigma(I)$ (N2)	4768	7138
Число параметров	181	227
GOOF	1.157	1.031
R ₁ для N ₂	0.0244	0.0618
wR ₂ для N ₁	0.0481	0.1042
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$, e /Å ⁻³	1.396/-1.179	0.461/-0.325
T _{min} /T _{max}	0.139/0.236	0.899/0.947

Таблица 3. Избранные длины связей и валентные углы в структуре I.

Связь	d, Å	Угол	ω, град
Re(1)-O(11)	1.725(2)	O(12)Re(1)O(11)	108.73(13)
Re(1)-O(12)	1.722(3)	O(12)Re(1)O(13)	108.59(11)
Re(1)-O(13)	1.737(3)	O(11)Re(1)O(13)	109.69(11)
Re(1)-O(14)	1.741(3)	O(12)Re(1)O(14)	109.74(12)
		O(11)Re(1)O(14)	109.61(12)
Re(2)-O(21)	1.722(2)	O(13)Re(1)O(14)	110.45(11)
Re(2)-O(22)	1.741(2)	O(23)Re(2)O(21)	111.07(13)
Re(2)-O(23)	1.719(2)	O(23)Re(2)O(24)	110.21(12)
Re(2)-O(24)	1.727(2)	O(21)Re(2)O(24)	108.41(12)
		O(23)Re(2)O(22)	109.88(12)
		O(21)Re(2)O(22)	107.32(12)
		O(24)Re(2)O(22)	109.90(11)

5. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии перрената с аденином в среде HCl образуется диперренат адениния, фрагмент структуры которого представлен на рис.10. Катионы адениния в полученном комплексе протонированы по атомам азота N(2) и N(5).

Структура **I** построена из катионов адениния, на которых локализовано два положительных заряда, и двух отрицательно заряженных перренат-анионов. Между ними образуются водородные связи N-H...O.

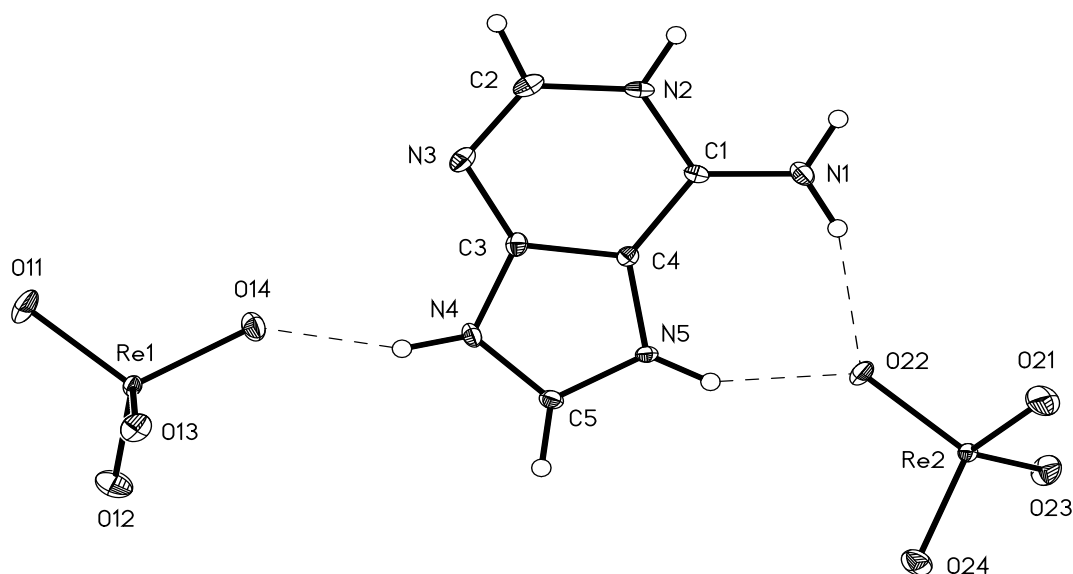


Рисунок 10. Фрагмент структуры **I** при 100 К, соответствующий формульной единице $(C_5H_7N_5)(ReO_4)_2$.

При температуре 100 К кристаллическая структура **I** представлена чередующимися слоями катионов и анионов, расположенных параллельно плоскости (100) (рис. 10). Расстояния Re-O в перренатных группах примерно одинаковы. Наблюдаемое небольшое удлинение у Re(1)-O(11) и Re(1)-O(13) по сравнению с Re(2)-O(23) и Re(2)-O(24) можно объяснить участием атомов кислорода O11 и O13 в образовании водородных связей. Происходит смещение электронной плотности, приводящее к «оттягиванию» атомов кислорода и уменьшению прочности связи.

Параметры ВС в диперренате адениния представлены в табл. 4. В структуре образуются связи двух типов – между атомами кислорода перренатных групп и атомами азота экзоциклической аминогруппы адениния, а также между атомами кислорода и атомами азота в цикле- N(2), N(4), N(5). Водородные связи атомов азота аминогруппы с атомами кислорода (N(1)⋯O(13) 2.773(3), N(1)⋯O(22) 2.835(3) Å) менее прочны, чем ВС атомов азота в цикле и атомов кислорода, средняя величина которых 2.717(3) Å. Связь N(1)⋯O(22) слабее остальных, предположительно потому, что атом кислорода образует еще одну ВС и смещен к атому H(5B).

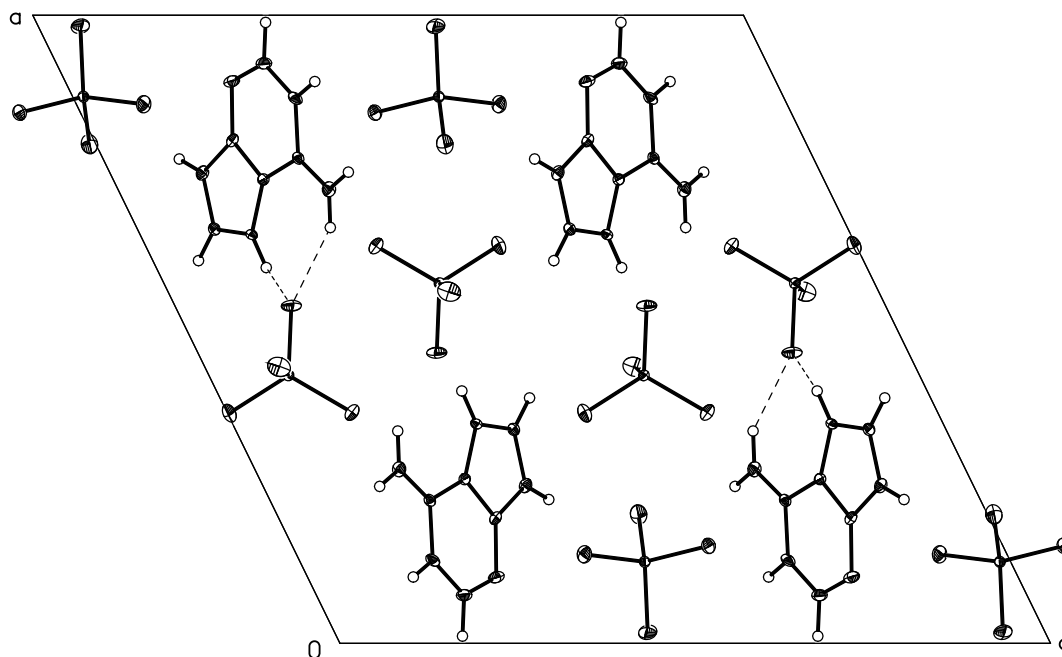


Рисунок 11. Элементарная ячейка структуры $[C_5H_7N_5](ReO_4)_2$ при 100 К. Эллипсоиды тепловых колебаний приведены с вероятностью 50%.

Таблица 4. Геометрические параметры водородных связей для структуры **I**.

Контакт D-H...A	Расстояние, Å			Угол (DHA), град
	D-H	H...A	D...A	
N(1)-H(1A)...O(13)	0.88	1.93	2.773(3)	160.3
N(1)-H(1B)...O(22)	0.88	2.03	2.835(3)	151.5
N(2)-H(2B)...O(11)	0.88	2.01	2.767(3)	143.7
N(4)-H(4A)...O(14)	0.88	1.85	2.692(3)	158.4
N(5)-H(5B)...O(22)	0.88	1.94	2.693(3)	142.4

На рис. 12 изображен характер всех водородных связей, образуемых катионом аденина в формирующемся кристаллическом окружении в **I**, где каждый катион связан с четырьмя перренат-анионами. Среднее значение ВС для структуры составляет 2.752 Å. Для сравнения, средняя величина водородной связи в перренате анилина [111] при 100 К равна 2.887 Å. Следовательно, в нашей структуре образуются чуть более прочные связи. Среднее значение расстояний Re-O в структуре **I** составляет 1.729 Å. В перренате анилина данный параметр равен 1.728 Å. Из этого можно заключить о примерно одинаковой интенсивности и близости характера связывания перренат-ионов в данных структурах .

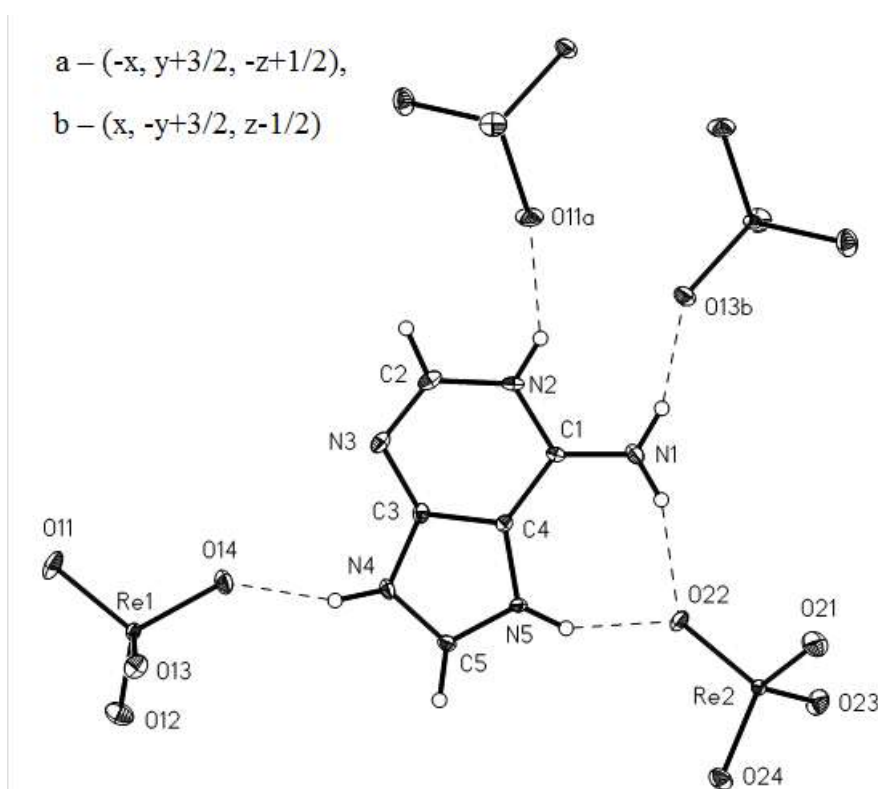


Рисунок 12. Водородные связи в структуре соединения **I** при 100 К.

В литературе описана структура перрената тетрапропиламмония при низкой температуре [112]. Для нее среднее значение длины связи Re-O составляет 1.709 Å. Водородных связей в перренате тетрапропиламмония не образуется, таким образом, электронная плотность в большей степени локализована на связях Re-O по сравнению со структурой **I**. Следовательно, в перренате тетрапропиламмония реализуется более плотная пространственная упаковка, обеспечиваемая прочностью образуемых ионных связей.

Фрагмент структуры **II**, соответствующий формульной единице $(C_5H_6N_5)_2(NO_3)(Cl)$, представлен на рис. 13. Фактически плоская молекула нитрата-хлорида аденина, при упаковке в ячейке образует чередующиеся слои параллельно плоскости (100). Параметры водородных связей для **II** приведены в табл. 5. Атом азота в нитрат-анионе участвует в образовании трех водородных связей N-H $\cdots$ N. Атом хлора находится между катионами аденина и образует 2 водородные связи, одну с атомом азота экзоциклической аминогруппы аденина и одну с эндоциклическим атомом азота N15 в том же

катионе, 3.2557(2) и 3.1088(2) Å соответственно. Атом азота N12 образует трифуркатные водородные связи – две N-H($\cdots$ O) и одну N-H($\cdots$ N).

В другом катионе уже 2 атома азота принимают участие в образовании трифуркатных ВС того же вида – один атом в аминогруппе и один атом в цикле. Отметим также, что между катионами образуется пара водородных связей N-H($\cdots$ N) 2.838 и 2.883 Å.

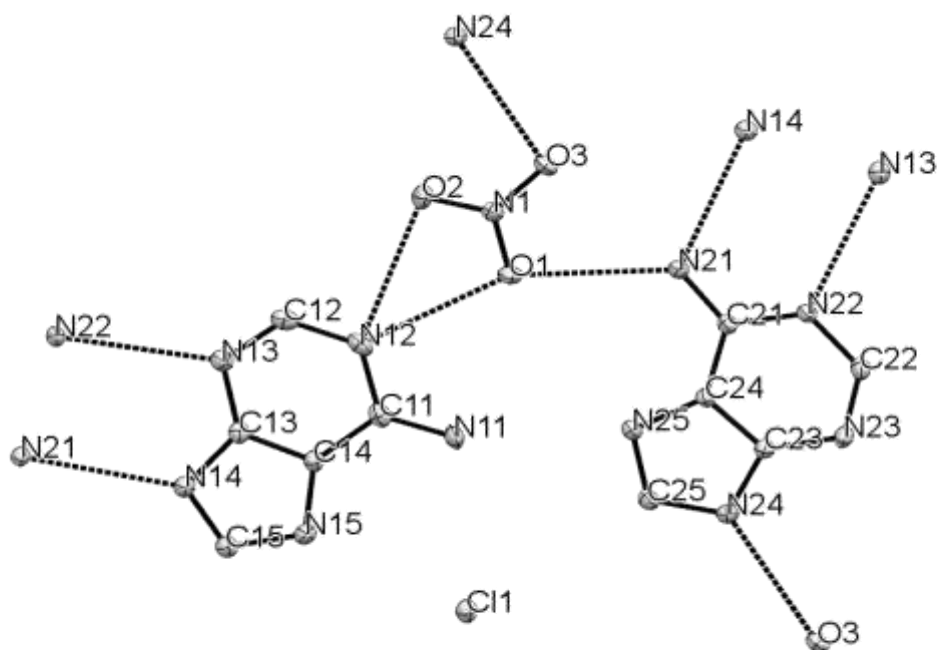


Рисунок 13. Фрагмент структуры **II** при 100 К, соответствующий формульной единице (C₅H₆N₅)₂(NO₃)(Cl).

Таблица 5. Геометрические параметры водородных связей для структуры **II**.

Контакт D-H...A	Расстояние, Å			Угол (DHA), град
	D-H	H...A	D...A	
N(11)-H(11A)···O(1)	0.88	2.42	3.139(2)	139.3
N(11)-H(11A)···N(25)	0.88	2.42	3.023(2)	126.1
N(11)-H(11B)···Cl(1)	0.88	2.39	3.2557(2)	168.5
N(12)-H(12A)···O(1)	0.88	2.03	2.859(2)	156.4
N(12)-H(12A)···O(2)	0.88	2.22	2.962(2)	142.3
N(12)-H(12A)···N(1)	0.88	2.46	3.333(2)	172.6
N(15)-H(15A)···Cl(1)	0.88	2.27	3.1088(2)	158.2
N(21)-H(21A)···N(14)	0.88	1.97	2.838(2)	170.2
N(21)-H(21B)···O(1)	0.88	1.99	2.8607(2)	169.2
N(21)-H(21B)···O(3)	0.88	2.58	3.0517(2)	114.2
N(21)-H(21B)···N(1)	0.88	2.64	3.378(2)	141.8
N(22)-H(22A)···N(13)	0.88	2.01	2.883(2)	172.2
N(24)-H(24A)···O(2)	0.88	2.39	3.047(2)	131.3
N(24)-H(24A)···O(3)	0.88	2.02	2.884(2)	166.4
N(24)-H(24A)···N(1)	0.88	2.54	3.372(2)	158.3

Избранные длины связей и валентные углы для структуры **II** даны в таблице 6. Заметим, что длина связи O(1)-N(1) больше двух других. Это объясняется тем, что данный атом кислорода участвует в образовании трех водородных связей, в то время как остальные атомы кислорода – в двух.

Описанная в литературе структура дихлорида аденина [113] характеризуется водородными связями N-H($\cdots$ N) между катионами, образующими удлиненные цепочки. Сами цепочки связаны между собой N-H($\cdots$ Cl) связями.

Таблица 6. Избранные длины связей и валентные углы в структуре **II**.

Связь	d, Å	Угол	ω, град
O(1)-N(1)	1.2676(2)	O(1)N(1)O(2)	119.4(1)
O(2)-N(1)	1.2430(2)	O(1)N(1)O(3)	119.9(1)
O(3)-N(1)	1.2511(2)	O(2)N(1)O(3)	120.8(2)
N(11)-C(11)	1.324(2)	C(12)N(12)C(11)	124.45(15)
N(12)-C(12)	1.358(2)	C(12)N(13)C(13)	113.25(15)
N(12)-C(11)	1.361(2)	C(15)N(14)C(13)	104.50(14)
N(13)-C(12)	1.303(2)	C(15)N(15)C(14)	106.10(14)
N(13)-C(13)	1.365(2)	C(22)N(22)C(21)	123.77(14)
N(14)-C(15)	1.330(2)	C(22)N(23)C(23)	112.05(14)
N(14)-C(13)	1.363(2)	C(23)N(24)C(25)	106.53(14)
N(15)-C(15)	1.349(2)	C(25)N(25)C(24)	103.26(14)
N(15)-C(14)	1.367(2)	N(11)C(11)N(12)	122.17(16)
N(21)-C(21)	1.307(2)	N(11)C(11)C(14)	125.09(16)
N(22)-C(22)	1.363(2)	N(12)C(11)C(14)	112.73(15)
N(22)-C(21)	1.369(2)	N(13)C(12)N(12)	124.58(16)
N(23)-C(22)	1.306(2)	N(14)C(13)N(13)	125.03(14)
N(23)-C(23)	1.358(2)	N(14)C(13)C(14)	110.00(14)
			124.97(15)
			106.28(14)
			133.68(16)
			120.00(16)
			113.12(15)
			121.09(15)
			125.54(15)
			113.37(14)
			125.28(15)

N(24)-C(23)	1.359(2)	N(13)C(13)C(14)	126.97(15)
N(24)-C(25)	1.368(2)	N(15)C(14)C(13)	127.44(15)
N(25)-C(25)	1.322(2)	N(15)C(14)C(11)	105.59(14)
N(25)-C(24)	1.381(2)	C(13)C(14)C(11)	111.23(14)
C(11)-C(14)	1.397(2)	N(14)C(15)N(15)	130.69(15)
C(13)-C(14)	1.386(2)	N(21)C(21)N(22)	118.08(15)
C(21)-C(24)	1.412(2)	N(21)C(21)C(24)	113.39(15)
C(23)-C(24)	1.383(2)	N(22)C(21)C(24)	
		N(23)C(22)N(22)	
		N(23)C(23)N(24)	
		N(23)C(23)C(24)	
		N(24)C(23)C(24)	
		N(25)C(24)C(23)	
		N(25)C(24)C(21)	
		C(23)C(24)C(21)	
		N(25)C(25)N(24)	

6. Выводы

1. Впервые синтезированы диперренат адениния(2+) (**I**), нитрат-хлорид адениния(+) (**II**), дипертетехнетат адениния(2+) (**III**). Выращены монокристаллы **I**, **II** и определены их кристаллические структуры при 100 К.
2. Соединение **I** описывается формулой $(C_5H_7N_5)(ReO_4)_2$, содержит в своем составе двухзарядные катионы адениния, два перренат-аниона и кристаллизуется в виде бесцветных кристаллов в моноклинной сингонии, $Z=4$, пр. гр. $P 2_1/c$. Параметры решетки при 100 К: $a=16.0078(8)$, $b=5.0950(2)$, $c=16.2841(9)$ Å, угол $\beta = 116.078(2)^\circ$. Система водородных связей в (**I**) представлена классическими $N-H\cdots O$ связями.
3. Нитрат-хлорид адениния (**II**), описывается формулой $(C_5H_6N_5)_2(NO_3)(Cl)$, содержит в своем составе *два однозарядных* катиона адениния $(C_5H_6N_5)^+$, один нитрат-анион и один хлорид-анион. Соединение **II** кристаллизуется в моноклинной сингонии: $Z=4$, пр. гр. $P2_1/c$. Параметры решетки: $a=11.6912(4)$, $b=10.0751(3)$, $c=13.1054(5)$ Å, угол $\beta = 108.149(2)^\circ$. Система водородных связей в (**II**) образована $N-H\cdots O$, $N-H\cdots N$ и $N-H\cdots Cl$ взаимодействиями.

7. Список использованной литературы

1. Sessler JL, Gale PA, Cho W-S (2006) In: Stoddart JF (ed) Anion receptor chemistry (monographs in supramolecular chemistry). Royal Society of Chemistry
2. Anslyn EV (2007) J Org Chem 72:687
3. Katayev EA, Ustynyuk YA, Sessler JL (2006) Coord Chem Rev 250:3004
4. Spitsyn VI, Kuzina AF, Oblova AA (1977) Russ Chem Rev 46:1030
5. Stephan H, Gloe K, Kraus W, Spies H, Johannsen B, Wichmann K, Chand DK, Bharadwaj PK, Müller U, Müller WM, Vogtle F (2004) In: Singh RP, Moyer BA (eds) Binding and extraction of pertechnetate and perhenate by azacages in fundamentals and applications of anion separations. Kluwer, New York, pp 151– 168
6. Antipin IS, Tananaev IG, Konovalov AI (2005) Ros Khim Zh (in Russ) 49:80
7. Wichmann K, Antonioli B, Sohnel T, Wenzel M, Gloe K, Gloe K, Price JR, Lindoy LF, Blake AJ, Schröder M (2006) Coord Chem Rev 250:2987
8. Gloe K, Stephan H, Grotjahn M (2003) Angew Chem Int Ed 26:1107
9. Mckee V, Nelson J, Town RM (2003) Chem Soc Rev 32:309
10. Gorden AEV, Davis J, Sessler JL, Krahl V, Keogh W, Schroeder NL (2004) Supramol Chem 16:91
11. Hassan NM, King WD, McCabe DJ, Hamm LL, Johnson ME (2002) Solvent Extr Ion Exch 20:211
12. Hjelstuen OK (1995) Analyst 120:863
13. Stephan H, Berger R, Spies H, Johannsen B, Schmidtchen FP (1999) J Radioanal Nucl Chem 242:399
14. Nieto S, Pérez J, Riera L, Riera V, Miguel D, Golen JA, Rheingold AL (2007) Inorg Chem 46:3407
15. Beer PD, Hopkinsa PK, McKinney JD (1999) Chem Commun 1253(13)
16. Antonioli B, Gloe K, Gloe K, Goretzki G, Grotjahn M, Heßke H, Langer M, Lindoy LF, Mills AM, Sohnel T (2004) Z Anorg Allg Chem 630:998

17. Holman KT, Halihan MM, Jurisson SS, Atwood JL, Burkhalter RS, Mitchell AR, Steed JW (1996) *J Am Chem Soc* 118:9567
18. Farrell D, Gloe K, Gloe K, Goretzki G, Mckee V, Nelson J, Nieuwenhuyzen M, Ibolya Pa 1, Stephan H, Towna RM, Wichmann K (2003) *J Chem Soc Dalton Trans* 1961(10)
19. Antipin IS, Solovieva SE, Stoikov II, Vershinina IS, Pribylova GA, Tananaev IG, Myasoedov BF (2004) *Russ Chem Bull, Int Ed* 53:127
20. Katayev EA, Boev NV, Khrustalev VN, Ustynyuk YA, Tananaev IG, Sessler JL (2007) *J Org Chem* 72:2886
21. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. М.; Медицина, 1991.
22. «Руководство к лабораторным занятиям по органической химии» под редакцией Тюкавкиной Н.А. Дрофа. М. 2003.
23. «Органическая химия» под редакцией Тюкавкиной Н.А. Дрофа. М. 2003.
24. Слеаарев В.Н. Основы химии живого. ХИМИЗДАТ. Санкт-Петербург. 2000.
25. Грандберг И.И. Органическая химия. Академкнига. М. 2008.
26. Травень В.Ф. Органическая химия. Академкнига. М. 2008.
27. Джилкрист Т., Химия гетероциклических соединений. Мир. М. 1966.
28. Shapiro, Robert (June 1995). "The prebiotic role of adenine: A critical analysis". 25 (1–3): 83–98. Bibcode:1995OLEB...25...83S. doi:10.1007/BF01581575.
29. Kopple, J D; Swendseid, M E (1975). "Evidence that histidine is an essential amino acid in normal and chronically uremic man". *Journal of Clinical Investigation*. 55 (5): 881–91. doi:10.1172/JCI108016. PMC 301830 . PMID 1123426.
30. Vickery, Hubert Bradford; Leavenworth, Charles S. (1928-08-01). "ON THE SEPARATION OF HISTIDINE AND ARGININE IV. THE PREPARATION OF HISTIDINE". *Journal of Biological Chemistry*. 78 (3): 627–635. ISSN 0021-9258.

31. Roberts, John D. (2000). ABCs of FT-NMR. Sausalito, CA: University Science Books. pp. 258–9. ISBN 978-1-891389-18-4.
32. Mrozek, Agnieszka; Karolak-Wojciechowska, Janina; Kieć-Kononowicz, Katarzyna (2003). "Five-membered heterocycles. Part III. Aromaticity of 1,3-imidazole in 5+n hetero-bicyclic molecules". *Journal of Molecular Structure*. 655 (3): 397–403. Bibcode:2003JMoSt.655..397M. doi:10.1016/S0022-2860(03)00282-5.
33. Wang, Lijun; Sun, Na; Terzyan, Simon; Zhang, Xuejun; Benson, David R. (2006). "A Histidine/Tryptophan π -Stacking Interaction Stabilizes the Heme-Independent Folding Core of Microsomal Apocytochrome b5 Relative to that of Mitochondrial Apocytochrome b5". *Biochemistry*. 45 (46): 13750–9. doi:10.1021/bi0615689. PMID 17105194.
34. Blessing, Robert H.; McGandy, Edward L. (1972). "Base stacking and hydrogen bonding in crystals of imidazolium dihydrogen orthophosphate". *Journal of the American Chemical Society*. 94 (11): 4034–4035. doi:10.1021/ja00766a075.
35. Katoh, Ryuzi (2007). "Absorption Spectra of Imidazolium Ionic Liquids". *Chemistry Letters*. 36 (10): 1256–1257. doi:10.1246/cl.2007.1256.
36. Walba, H.; Isensee, R. W. (1961). "Acidity constants of some arylimidazoles and their cations". *J. Org. Chem.* 26 (8): 2789–2791. doi:10.1021/jo01066a039.
37. Karitzky, A. R.; Rees (1984). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. 5. pp. 469–498.
38. Grimmett, M. Ross (1997). *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*. Academic Press.
39. Brown, E. G. (1998). *Ring Nitrogen and Key Biomolecules*. Kluwer Academic Press.
40. Pozharskii, A. F.; et al. (1997). *Heterocycles in Life and Society*. John Wiley & Sons.

41. Gilchrist, T. L. (1985). *Heterocyclic Chemistry*. Bath Press. ISBN 0-582-01421-2.
42. Rosemeyer, H. (2004). "The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products". *Chemistry & Biodiversity*. 1 (3): 361. doi:10.1002/cbdv.200490033.
43. Bogle, R. G.; Whitley, G. S.; Soo, S. C.; Johnstone, A. P.; Vallance, P. (1994). "Effect of anti-fungal imidazoles on mRNA levels and enzyme activity of inducible nitric oxide synthase". *Br. J. Pharmacol.* 111 (4): 1257–1261. doi:10.1111/j.1476-5381.1994.tb14881.x. PMC 1910171 [a](#). PMID 7518297.
44. US patent 6,177,575, Arduengo, A. J., "Process for Manufacture of Imidazoles", issued 2001-01-23
45. Crouch, R. David; Howard, Jessica L.; Zile, Jennifer L.; Barker, Kathryn H. (2006). "Microwave-Mediated Synthesis of Lophine: Developing a Mechanism To Explain a Product". *J. Chem. Educ.* 83 (11): 1658. Bibcode:2006JChEd..83.1658C
46. Jahanfar S, Jaafar SH (9 June 2015). "Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes". *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (6): CD006965. doi:10.1002/14651858.CD006965.pub3. PMID 26058966.
47. Kuczkowski KM (November 2009). "Caffeine in pregnancy". *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 280 (5): 695–8. doi:10.1007/s00404-009-0991-6. PMID 19238414.
48. Brent RL, Christian MS, Diener RM (April 2011). "Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine". *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*. 92 (2): 152–87. doi:10.1002/bdrb.20288. PMC 3121964 [a](#). PMID 21370398.
49. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE (March 1999). "Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use". *Pharmacological Reviews*. 51 (1): 83–133. PMID 10049999.

50. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM (September 2014). "Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis". *BMC Medicine*. 12 (1): 174. doi:10.1186/s12916-014-0174-6. PMC 4198801 [a](#). PMID 25238871.
51. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM (May 2016). "Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies". *Public Health Nutrition*. 19 (7): 1233–44. doi:10.1017/S1368980015002463. PMID 26329421.
52. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhuta ZA (September 2014). "Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure". *Reproductive Health*. 11 Suppl 3: S6. doi:10.1186/1742-4755-11-S3-S6. PMC 4196566 [a](#). PMID 25415846.
53. Daniels JW, Molé PA, Shaffrath JD, Stebbins CL (July 1998). "Effects of caffeine on blood pressure, heart rate, and forearm blood flow during dynamic leg exercise". *Journal of Applied Physiology*. 85 (1): 154–9. PMID 9655769.
54. Bracco D, Ferrarra JM, Arnaud MJ, Jéquier E, Schutz Y (October 1995). "Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women". *The American Journal of Physiology*. 269 (4 Pt 1): E671–8. PMID 7485480.
55. Mahmud A, Feely J (August 2001). "Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform". *Hypertension*. 38 (2): 227–31. doi:10.1161/01.HYP.38.2.227. PMID 11509481.
56. Boekema PJ, Samsom M, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ (1999). "Coffee and gastrointestinal function: facts and fiction. A review". *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*. 230 (230): 35–9. PMID 10499460.
57. Cohen S, Booth GH (October 1975). "Gastric acid secretion and lower-esophageal-sphincter pressure in response to coffee and caffeine". *The New*

- England Journal of Medicine. 293 (18): 897–9. doi:10.1056/NEJM197510302931803. PMID 1177987.
58. Sherwood L, Kell R (2009). Human Physiology: From Cells to Systems (1st Canadian ed.). Nelsen. pp. 613–9. ISBN 978-0-17-644107-4.
59. Welsh EJ, Bara A, Barley E, Cates CJ (January 2010). Welsh EJ, ed. "Caffeine for asthma". The Cochrane Database of Systematic Reviews (1): CD001112. doi:10.1002/14651858.CD001112.pub2. PMID 20091514.
60. Acheson KJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P, Anantharaman K, Jéquier E (May 1980). "Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals". The American Journal of Clinical Nutrition. 33 (5): 989–97. PMID 7369170.
61. Dulloo AG, Geissler CA, Horton T, Collins A, Miller DS (January 1989). "Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers". The American Journal of Clinical Nutrition. 49 (1): 44–50. PMID 2912010.
62. Koot P, Deurenberg P (1995). "Comparison of changes in energy expenditure and body temperatures after caffeine consumption". Annals of Nutrition & Metabolism. 39 (3): 135–42. doi:10.1159/000177854. PMID 7486839.
63. "Caffeine in the diet". MedlinePlus, US National Library of Medicine. 30 April 2013. Retrieved 2 January 2015.
64. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL (November 2001). "Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes". The American Journal of Clinical Nutrition. 74 (5): 694–700. PMID 11684540.
65. Maughan RJ, Griffin J (December 2003). "Caffeine ingestion and fluid balance: a review". Journal of Human Nutrition and Dietetics. 16 (6): 411–20. doi:10.1046/j.1365-277X.2003.00477.x. PMID 19774754.
66. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism Am. J. Physiol. Renal Physiol. 1 July 2008 295:F35-F36

67. Ahahad O'connor (4 March 2008). "Really? The claim: caffeine causes dehydration". New York Times. Retrieved 3 August 2009.
68. Armstrong LE, Casa DJ, Maresh CM, Ganio MS (July 2007). "Caffeine, fluid-electrolyte balance, temperature regulation, and exercise-heat tolerance". Exercise and Sport Sciences Reviews. 35 (3): 135–40. doi:10.1097/jes.0b013e3180a02cc1. PMID 17620932.
69. Tarnopolsky MA (2010). "Caffeine and creatine use in sport". Annals of Nutrition & Metabolism. 57 Suppl 2: 1–8. doi:10.1159/000322696. PMID 21346331.
70. Winston AP (2005). "Neuropsychiatric effects of caffeine". Advances in Psychiatric Treatment. 11 (6): 432–439. doi:10.1192/apt.11.6.432.
71. Vilarim MM, Rocha Araujo DM, Nardi AE (August 2011). "Caffeine challenge test and panic disorder: a systematic literature review". Expert Review of Neurotherapeutics. 11 (8): 1185–95. doi:10.1586/ern.11.83. PMID 21797659.
72. Smith A (September 2002). "Effects of caffeine on human behavior". Food and Chemical Toxicology. 40 (9): 1243–55. doi:10.1016/S0278-6915(02)00096-0. PMID 12204388.
73. Bruce MS, Lader M (February 1989). "Caffeine abstention in the management of anxiety disorders". Psychological Medicine. 19 (1): 211–4. doi:10.1017/S003329170001117X. PMID 2727208.
74. В.А. Попкова, А.С. Берлянда ; рец.: В.В. Давыдов, Н.В. Зык: Общая и биоорганическая химия. - М.: Академия, 2010
75. Литвак М.М.: Гетерофункциональные производные бензольного ряда как лекарственные средства. Биологически важные гетероциклические системы. - Белгород: БелГУ, 2004
76. Тютюнников Б. Н., Бухштаб З. И., Гладкий Ф. Ф., Мельник А. П. Химия жиров. Учебник для студентов вузов, 3-е изд. М.: Колос, 1992. 448 с.

77. Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes / Ed.: Kishan Gopal Ramawat, Jean-Michel Mérillon. Springer, 2013. 4242 p.
78. Ueda H., Matsunaga H., Olaposi O. I., Nagai J. Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1831. – P. 61-73.
79. Rard J. A. Chemical Thermodynamics. Vol. 3. Chemical Thermodynamics of Technetium. France: OECD Nuclear Energy Agency, Data Bank, Issy-les-Moulineaux, 1999. 544 p.
80. Poineau F., Weck Ph. F., German K. E., Maruk A. Ya., Kirakosyan G. A., Lukens W., Rego D. B., Sattelberger A. P., and Czerwinski K. R. Speciation of heptavalent technetium in sulfuric acid: structural and spectroscopic studies // *Dalton Transactions*. 2010. V. 39. P. 8616-8619.
81. Обручникова Я. А. Физико-химическое поведение технеция при его выделении из технологических растворов: канд. хим. наук. М., 2013. 137 с.
82. Keller, C., Kanellakopulos, B., “Darstellung und Untersuchung einiger Pertechnetate des Typs MeITcO_4 ”, *Radiochim. Acta*, 1 (1963) 107–108.
83. McDonald, B. J., Tyson, G. J., “The crystal structures of caesium, ammonium and potassium pertechnetates”, *Acta Crystallogr.*, 15 (1962) 87.
84. Krebs, B., Hasse, K. D., “Refinements of the crystal structures of KTcO_4 , KReO_4 and OsO_4 . The bond lengths in tetrahedral oxoanions and oxides of d0 transition metals”, *Acta Crystallogr.*, B32 (1976) 1334–1337.
85. Kanellakopulos, B., “Zur Kenntnis der Hochtemperaturmodifikation einiger Verbindungen des Typs MeIXO_4 ($\text{Me}=\text{Cs, Tl}$; $\text{X}=\text{Re, Tc, Cl}$)”, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 28 (1966) 813–816.
86. Meyer, G., Hoppe, R., “Die Kristallstruktur von CsTcO_4 ”, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 420 (1976) 40–50.
87. Collomp K., Candau R., Millet G., Mucci P., Borrani F., Prefaut C., De Ceaurriz J. Effects of salbutamol and caffeine ingestion on exercise

- metabolism and performance.// Int. J. Sports Med. – 2002. – V.23. – P.549-554.
88. Brooks G., Faher T., White T., Baldwin M. Exercise physiology. Human bioenergetics and its applications // McGraw Hill.- 1999, p. 722
 89. Kruglov, A. A., Zaitseva, L. L., “X-ray diffraction investigation of magnesium pertechnetate tetrahydrate and the anhydrous salt”, Russ. J. Inorg. Chem., 28 (1983)294.
 90. Палант, А.А., Трошкина, И.Д., Чекмарев, А.М. Металлургия рения. М.: Наука. 2007. 298 с.
 91. Bruker APEX2, Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 2006.
 92. Bruker SAINT-Plus. Version 6.01. Madison, (WI, USA): Bruker AXS Inc., 1998.
 93. Sheldrick, G. M. SADABS. Madison, (WI, USA): Bruker AXS Inc., 2004.
 94. Sheldrick, G. M. // Acta Cryst. 2008. A64. P. 112.
 95. Orpen, A.G., Brammer, L., Allen, F.H. et al // International Tables for Crystallography. 2006. Vol. C. Chapter 9.6. Pp. 812–896.
 96. Марук А.Я., Григорьев М.С., Герман К.Э. // Коорд. химия. 2010. Т. 36. № 5. С. 381-388.
 97. German K.E. // Nuclear Medicine and Biology. 2010. V. 37. No. 6. P. 687.
 98. E. A. Katayev. G. V. Kolesnikov . V. N. Khrustalev. M. Yu. Antipin R. K. Askerov A. M. Maharramov K. E. German G. A. Kirakosyan G. Tananaev T. V. Timofeeva Recognition of perrhenate and pertechnetate by a neutral macrocyclic receptor \ J Radioanal Nucl Chem (2009) 282:385–389 DOI 10.1007/s10967-009-0172-x
 99. Balasubramanian Sridhar, Krishnan Ravikumar and Babu Varghese. Tetra- and hexahydrates of bis(adeninium) zoledronate/. Acta Cryst. (2014). C70, 67–74 doi:10.1107/S2053229613033172.
 100. B. Lippert // Coord. Chem. Rev. 2000 V. 200-202 P. 487
 101. Bendjeddou L., Cherouana, A., Dahaoui S. et al. // Acta Cryst. 2003 E59 o649

102. H.-K. Fun, J. H. Goh, A. C. Maity et al. // Acta Cryst. 2011 E67 o427
103. F. Guenifa, L. Bendjeddou, A. Cherouana et al. // Acta Cryst. 2012 E68 o3266
104. V. Langer, K. Huml // Acta Cryst. 1978 B34 P.1157
105. Bruker APEX2. Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 2006
106. Bruker Saint-Plus. Version 6.01. Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 1998
107. Sheldrick G. M. SADABS. Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 2004
108. Sheldrick G. M. SHELXS-97 and SHELXL-97. Göttingen (Germany): Univ. of Göttingen, 1999.
109. Sheldrick G.M. SHELXTL. Version 5.10. Madison (WI,USA): Bruker AXS Inc., 1997
110. А. Я. Марук, М. С. Григорьев, К. Э. Герман // Коорд. хим. 2010 Т. 36 № 5 с.381
111. K. E. German, M. S. Grigoriev, K. Den Over et al. // Rus. J. Inorg. Chem. 2013 V. 58 №6 P. 691
112. T. C. Lewis, D. A. Tocher // Acta Cryst. 2005 E61 o1052
113. Baturin N.A., German K.E., Grigoriev M.S., Kryuchkov S.V.
ELECTRONIC, CRYSTALLINE AND MOLECULAR-STRUCTURE OF
TETRA(□-ACETATO)DITECHNETIUM(III) dipertechnetate(VII).
KOORDINATSIONNAYA KHIMIYA 1991. V.: 17, No. 10, pp. 1375-1383
114. Stefanovich S.Y., Kalinin V.B., German K.E., Elvaer S.M. STRUCTURAL
DISORDERING AND FERROELECTRICITY IN A1+B7+O4
COMPOUNDS ZHURNAL NEORGANICHESKOI KHIMII 1991, V. 36, No.
9. PP. 2200-2202