

На правах рукописи

Симонян Саркис Селмикович

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И АНАЛИЗ
ИОДОГАЛОГЕНИДОВ КАТИОНОВ ХОЛИНИЕВОГО РЯДА**

Специальность 02.00.02 - «Аналитическая химия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Ростов-на-Дону
2005

Работа выполнена на кафедре аналитической химии Ростовского государственного университета.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор **М.С. Черновьянц**.

Научный консультант: кандидат химических наук,
доцент М.Е. Клецкий

Официальные оппоненты: Заслуженный деятель науки и техники России,
доктор химических наук,
профессор **В.А. Коган**;
кандидат химических наук, с.н.с. **А.А. Назарова**.

Ведущая организация: Кубанский государственный университет

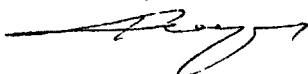
Защита диссертации состоится «~~24~~ **24**» ~~февраля~~ **февраля** 2005 года в 14⁰⁰ час. на заседании диссертационного совета К 212.208.05 в Ростовском государственном университете (РГУ) по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7, 217 аудитория химического факультета РГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РГУ по адресу: ул. Пушкинская, 148.

Отзывы в двух экземплярах просим направлять по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, ГСП-71, ул. Зорге 7, химический факультет РГУ.

Автореферат разослан «19» ~~апреля~~ **апреля** 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета,
д.х.н., профессор



В.В. Кузнецов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Несмотря на появление в последнее десятилетие огромного количества бактерицидных средств широкого спектра действия актуальность применения препаратов на основе молекулярного иода в качестве дезинфектантов и антисептиков не вызывает сомнения. Использование целой группы иодсодержащих препаратов наряду со спиртами, триклозаном, хлоргексидином и его производными считается не менее результативным для предоперационной обработки кожи и рук хирургов. Другими перспективными направлениями использования комплексов иода с различными основаниями, органическими галогенидами, полимерами являются производство мембран, источников тока с литиевыми анодами, создание проводящих электрический ток полимеров и органических полупроводников. Широко известно применение иода в качестве молекулярного зонда для исследования структур и установления биологической активности лекарственных препаратов.

Выявление причин биологической активности иодогалогенидных комплексов и других полезных свойств, непосредственно зависящих от формы существования иода в растворах и в кристаллическом состоянии, связано с поиском взаимосвязи между характеристиками электронно-донорно-акцепторных комплексов и физиологической активностью образующих их молекул. Именно поэтому наиболее ценно для изучения иодсодержащих препаратов построение корреляций «структура — свойства». Поиск уникальных свойств, открывающих новые сферы применения координационных соединений иода самой различной природы, стимулирует как направленный синтез органических иодогалогенидов и их всестороннее экспериментально - теоретическое изучение, так и разработку современных эффективных научно-обоснованных методов аналитического контроля исследуемых субстанций. В настоящий момент все означенные выше задачи могут быть успешно решены при помощи комбинации современных физико-химических методов анализа с новейшими квантово - химическими подходами.

Учитывая все вышеизложенное, экспериментально-теоретическое изучение иодогалогенидов органических азотсодержащих катионов, а также создание методов их аналитического контроля представляется весьма актуальной задачей.

Диссертационная работа проводилась в рамках исследований по проекту гранта РФФИ №02-03-32448а «Получение и физико-химическое исследование полигалогенидов органических катионов - препаратов активного иода».

Цель работы заключается в разработке новых подходов к направленному синтезу, идентификации и анализу перспективных биологически активных иодсодержащих соединений типа $KtXI_2$ (где Kt - органические катионы: холина, ацетилхолина, карбахолина; X - хлорид, бромид, иодид), основанных на установлении закономерностей между

молекулярной структурой галогенидов четвертичных аммониевых катионов и способностью к образованию координационных соединений с молекулярным иодом. В спектро-химическом изучении равновесий в системе органический галогенид-иод-растворитель, позволяющем проследить влияние таких факторов как тонкая структура органического катиона, донорно-акцепторные и проклитические свойства растворителей на комплексообразующую способность галогенид-иона. В разработке комплекса физико-химических аналитических методов определения органических иодогалогенидов на основе четвертичных аммониевых катионов. Во внедрении новых методик капиллярно-электрофоретического разделения и количественного определения иодогалогенидов органических катионов при их совместном присутствии. Прогностический аспект исследования заключается в установлении закономерности между молекулярной структурой иодогалогенида органического катиона и способностью высвобождать элементный иод с целью направленного синтеза соединений - препаратов активного иода с заданными характеристиками.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

- квантово — химически исследованы структурные особенности и термодинамическая устойчивость систематического ряда иодогалогенидов четвертичных аммониевых катионов, а также установлено влияние сольватирующих сред различной полярности;

построены корреляции между составом и относительной устойчивостью органических иодогалогенидов, т.е. возможностью высвобождения молекулярного иода из комплексов;

- изучен состав, структуры и аналитические характеристики иодогалогенидов холиниевых ряда при помощи комплекса независимых физико-химических аналитических методов;

спектрохимически исследованы механизм и параметры взаимопревращений различных форм иода в составе органических иодогалогенидов в различных сольватирующих средах;

- разработаны схемы идентификации и установления подлинности иодогалогенидов ацетилхолиния, карбахолиния, холиния при помощи комплекса оптических методов (УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии);

- разработаны методики количественного определения галогенидов и иодогалогенидов холиниевых ряда при их совместном присутствии с применением методов спектрофотометрии и капиллярного электрофореза.

Научная новизна. На основании квантово - химических расчетов выявлена взаимосвязь между типом координации четвертичных аммониевых, π -сопряженных катионов тригалогенид-анионами и возможностью высвобождения молекул иода из комплексов. При помощи комбинации современных независимых физико-химических методов исследования впервые определено предельное количество молекул иода, координируемых органическими галогенидами в хлороформенных растворах и установлена устойчивость иодогалогенидов органических катионов холиниевых ряда. Методом электронной спектроскопии установлена зависимость механизма и

скорости диспропорционирования полигалогенидов органических азотсодержащих катионов от природы координирующего иод растворителя.

Теоретическая значимость. Предложена научно - обоснованная модель образования иодогалогенид - анионов в сольватирующих средах с различным сродством к молекулярному иоду, учитывающая молекулы растворителя в явном виде. Установлено, что квантово - химические оценки относительной устойчивости комплексов органических галогенидов с молекулярным иодом в газовой фазе либо с учетом растворителя в рамках континуальных моделей адекватны только в ряду структур с одинаковыми тригалогенидными фрагментами в силу сходного влияния растворителя на анион.

Практическая значимость. Установленные в ходе экспериментально - теоретических исследований зависимости между природой катионных составляющих и возможностью высвобождения молекулярного иода из комплексов позволяют прогнозировать относительную устойчивость органических иодогалогенидов. Таким образом, появляется возможность направленного синтеза лекарственных средств с заданной биологической активностью.

Полученные корреляции между полярностью сольватирующих сред и возможностью образования комплексных иодогалогенид - анионов могут быть использованы при подборе растворителя и наполнителя лекарственной формы.

Разработан комплекс физико-химических методов качественной идентификации и количественного определения иодогалогенидов холиниевго ряда: подобраны оптимальные условия для экспрессного и надежного способа капиллярно - электрофоретического определения дииодгалогенидов холиния, ацетилхолиния, карбахолиния, бутироилхолиния при их совместном присутствии (m_{\min} 0.28-1.45 мкг, $S_r < 0.03$), а также на фоне иона аммония, являющегося неотъемлемой частью биологических жидкостей; разработаны научно-обоснованные современные экспрессные высокочувствительные (m_{\min} 4.4-24.8 мкг, $S_r < 0.02$) спектрофотометрические методики аналитического определения изучаемых субстанций по собственному светопоглощению. Подобраны оптимальные условия количественного спектрофотометрического определения органических иодогалогенидов по образуемым ими комплексным солям с рейнекатом аммония. Разработанные методики характеризуются хорошей воспроизводимостью (повторяемостью) и апробированы при анализе модельных фармформ препаратов на основе изучаемых соединений состава - органический иодогалогенид:поливинилпирролидон(ПВП) в соотношении 1:4 (вес. частей). Результаты аналитического исследования органических иодогалогенидов могут быть использованы для составления фармакопейных статей лекарственных субстанций.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Установление закономерностей влияния структуры органических катионов и природы анионов на устойчивость иодогалогенидов холиниевго ряда в растворах.

2. Исследование механизма и кинетики реакций диспропорционирования диiodхлоридов и диiodбромидов ацетилхолиния, диiodхлоридов карбахолиния и холиния в иодкоординирующих растворителях.

3. Квантово - химическое исследование устойчивости органических иодогалогенидов на основе четвертичных аммониевых и тг-сопряженных катионов в газовой фазе и растворах. Изучение влияния сольватирующих сред на форму существования органических иодогалогенидов. Оценка применимости различных расчетных полуэмпирических и неэмпирических квантово - химических расчетных схем.

4. Установление состава и структуры иодогалогенидов ацетилхолиния, карбахолиния, холиния с использованием комбинации методов ИК -, ПМР -, УФ - спектроскопии.

5. Использование комплекса оптических (ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии) и хроматографических (ТСХ, КЭ) методов для идентификации органических иодогалогенидов холиниевго ряда.

6. Разработка методов количественного определения галогенидов и иодогалогенидов ацетилхолиния, карбахолиния и холиния: капиллярного электрофореза (КЭ), потенциометрического, спектрофотометрического, в том числе в виде ионных ассоциатов.

7. Результаты апробирования разработанных хроматографических (КЭ) методик определения иодогалогенидов холиниевго ряда на модельных образцах - водорастворимых лекарственных формах исследуемых соединений.

Апробация работы. Основные результаты доложены: на Международном симпозиуме «Разделение и концентрирование в аналитической химии» (Краснодар, 6-11 октября 2002г); 3-й международной школе - конференции по органическому синтезу «Органический синтез в новом столетии» (Санкт - Петербург, 24-27 июня 2002г); 5-ой Всероссийской конференции «Экоаналитика 2003» (Санкт - Петербург, 6-10 октября, 2003г).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в центральной печати, 5 тезисов докладов, 2 статьи в печати.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (Глава I), экспериментальной части (Глава 2), выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит 41 таблицу, 36 рисунков и 195 литературных ссылок на работы отечественных и зарубежных исследователей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты исследования - иодогалогениды органических азотсодержащих катионов холиниевго ряда.

Для выяснения влияния структуры органического галогенида на относительную устойчивость иодогалогенидов исследованы соединения на основе ацетилхолина, карбахолина и холина, сочетающие сложнэфирные и четвертичные аммониевые фрагменты, общей формулы: $[N(CH_3)_3(CH_2)_2OR]^+XI_2^-$, где $R=-COCH_3$, $X=Cl$ (I), Br (II), I (III); $R=-CONH_2$, $X=Cl$ (IV); $R=-H$, $X=Cl$ (V).

Состав и структура органических иодогалогенидов установлены при помощи комбинаций методов оптической спектроскопии. Исследованием ИК - спектров соединений (I-V) установлены характеристические сигналы функциональных групп катионов. В ИК-спектрах соединений (I),(II),(III) наблюдаются характеристические сигналы валентных колебаний карбонильной группы $C=O$ в области $1735-1750\text{ см}^{-1}$. Сигналы в области $1400-1450\text{ см}^{-1}$ связаны с участием $C-N$ связи в скелетных колебаниях молекулы. В области $1230-1250\text{ см}^{-1}$ наблюдаются сигналы колебаний связи $C-O$ в сложнэфирной группировке. Из-за гигроскопичности соединений могут наблюдаться сигналы в области 3500 см^{-1} , связанные с валентными колебаниями OH - групп воды. Для соединения (IV) наблюдаются характеристические сигналы валентных колебаний карбонильной группы $C=O$ в области 1670 см^{-1} ; в области 1240 см^{-1} наблюдаются сигналы валентных колебаний $C-O$ в сложнэфирной группировке; сигналы в области 1380 см^{-1} , 1410 см^{-1} , 1475 см^{-1} связаны с участием $C-N$ связей в скелетных колебаниях молекулы. В области 3400 см^{-1} наблюдаются валентные колебания аминогруппы. Валентные колебания OH - группы соединения (V) наблюдаются в области $3100 - 3640\text{ см}^{-1}$.

ПМР-спектры дейтерометанольных растворов исследуемых субстанций обладают характеристическими сигналами с постоянным положением в спектре относительно ТМС. Для диодхлорида, диодбромид и трииодида ацетилхолина в спектре должны фиксироваться следующие сигналы протонов: 2.1-2.3м.д. - синглет ацетильной группы; 3.1-3.4м.д. - синглет трёх CH_3 - групп у атома азота; 3.75-3.85м.д. - мультиплет метиленовой группы, соседней с атомом азота; 4.55-4.70м.д. - мультиплет метиленовой группы у атома кислорода. Для диодхлорида карбахолина в спектре должны фиксироваться следующие сигналы протонов: 3.1-3.4м.д. - синглет трёх метильных групп у атома азота; 3.75-3.85м.д. - мультиплет метиленовой группы у атома азота; 4.4-4.6м.д. - мультиплет метиленовой группы у атома кислорода; 4.6-4.7м.д.- синглет амино- группы. Для диодхлорида холина в спектре должны фиксироваться следующие сигналы протонов: 3.2-3.4м.д. - синглет трёх CH_3 групп у атома азота; 3.5-3.6м.д. - мультиплет метиленовой группы у атома азота; 4.0-4.1м.д. - мультиплет метиленовой группы у атома кислорода.

Все изученные комплексы KtX_2 представляют собой ионные ассоциаты органических катионов и интергалогенид-ионов. Подлинность исследуемых субстанций может быть установлена по электронным спектрам поглощения растворов соединений. Поскольку в полярных растворителях (метанол, ацетонитрил) происходит диспропорционирование молекулы иода в составе органического иодогалогенида идентификацию анионных составляющих можно проводить только в неполярных средах. Электронный спектр поглощения хлороформенного раствора органического трииодида (III) имеет две полосы переноса заряда трииодид-иона в области 295нм и 367нм. В электронных спектрах хлороформных растворов диодхлоридов (I),(IV),(V), диодбромид (II) наблюдается полоса переноса заряда диодгалогенида при 270-280нм, а также небольшой пик поглощения трииодид-аниона при 367нм и полоса поглощения свободного иода при 510нм.

Спектрохимическое исследование устойчивости органических иодогалогенидов в хлороформенных растворах.

Методом УФ-спектроскопии исследовано влияние структуры заместителя у четвертичного аммонийного атома азота, природы координирующего иод галогенид - аниона на устойчивость соединений KtX_2 в хлороформенных растворах и их способность высвобождать молекулярный иод. Для определения значений констант устойчивости иодогалогенидов органических азотсодержащих катионов использованы два варианта спектрофотометрического метода сдвига равновесия: 1) в системе органический галогенид - молекулярный иод; 2) метод разбавления хлороформенных растворов исследуемых соединений.

В системе органический галогенид - молекулярный иод исследовано образование полигалогенидных структур катионов исследуемых соединений (I-V). При постоянной концентрации органического галогенида в серии менялась концентрация молекулярного иода - от недостатка до 3-6-ти кратного избытка. Константы устойчивости органических полигалогенидов (β) и количество молекул иода, координируемых одной молекулой органического галогенида, рассчитывали с использованием концентрационной переменной - функции «среднеиодное число», \bar{n}_i .

Суммарные спектральные кривые, записанные по точкам на спектрофотометре «СФ-46» и на регистрирующем спектрофотометре «Specord UV VIS» в кюветках с толщиной поглощающего слоя 1.0 см (в области 30000-50000 cm^{-1}) и 5.0 см (в области 14000-30000 cm^{-1}), были разложены на составляющие традиционным методом нелинейного регрессионного анализа. Сглаживающая функция представлена в виде:

$$Y = \sum A_{i_{max}} \exp[-b_i(v_{i_{max}} - v_i)^2],$$

где A_{\max} - максимальное значение оптической плотности полосы поглощения; ν_{\max} - положение его максимума $\nu_{\max} = \ln 2 / \delta a^2$ (δ - полуширина полосы на полувысоте пика поглощения).

Для диодбромидов и диодхлоридов органических азотсодержащих катионов показана возможность непосредственного расчета равновесной концентрации иода по суммарной спектральной кривой. Концентрация свободного иода $[I_2]$ в случае органических триодидов рассчитывалась после выделения его индивидуальной полосы поглощения из суммарного контура ЭСП. Равновесную концентрацию иода рассчитывали по значению оптической плотности в максимуме полосы поглощения молекулярного иода (A_{\max}) по уравнению:

$$[I_2] = A_{\max} / l \cdot \varepsilon_{I_2}$$

ε_{I_2} - молярный коэффициент светопоглощения молекулярного иода, l - толщина поглощающего слоя.

Для каждой равновесной концентрации иода определено соответствующее значение функции \bar{n}_{I_2} по уравнению:

$$\bar{n}_{I_2} = \frac{(C_{I_2} - [I_2])}{C_{\text{кх}}}$$

$C_{\text{кх}}$ и C_{I_2} - общая концентрация органического галогенида и молекулярного иода соответственно.

Так как значения функции «среднеиодное число» для исследуемых соединений (I-V) свидетельствуют о координации одной молекулы иода органическим галогенидом ($0 < \bar{n}_{I_2} < 1$), расчёт констант устойчивости (β) вели по формуле:

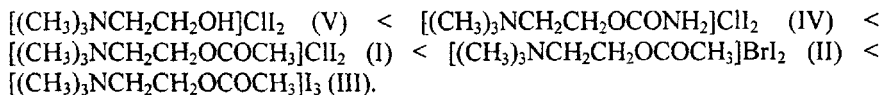
$$\lg \frac{\bar{n}_{I_2}}{(1 - \bar{n}_{I_2})} = \lg \beta_1 + \lg [I_2] \quad (1)$$

Для количественной оценки сдвига равновесия (метод разбавления):

$$\begin{aligned} & \text{KtXI}_2 \rightleftharpoons \text{KtX} + \text{I}_2 \\ & \text{линеаризацией выражения } \beta = \frac{[\text{KtXI}_2]}{[\text{KtX}][\text{I}_2]} = \frac{C_{\text{кх}I_2} - [I_2]}{[I_2]^2} \text{ получено уравнение:} \\ & \frac{C_{\text{кх}I_2}}{[I_2]^2} = \beta + \frac{1}{[I_2]}, \quad (2) \end{aligned}$$

использованное для расчета констант устойчивости органических диодгалогенидов методом наименьших квадратов. Поскольку непосредственный расчет равновесной концентрации иода по суммарной спектральной кривой невозможен для органических триодидов, метод разбавления предложен для оценки устойчивости диодбромидов и диодхлоридов холиннивого ряда.

Исследованные соединения (I,II,IV,V) на основании оценки устойчивости как методом разбавления, так и методом с использованием функции среднеиодного числа, можно расположить в следующий ряд по возрастанию устойчивости:



Константы устойчивости соединений (I-V), определенные двумя способами, имеют близкие величины, и тенденция изменения устойчивости органических иодогалогенидов сохраняется. Наименьшей устойчивостью обладают диiodхлориды изучаемых соединений, в то время как устойчивость триiodидов максимальна. Диiodхлорид ацетилхолина на порядок устойчивее соответствующих интергалогенидов холина и карбахолина.

Таблица №1. Значения констант устойчивости исследуемых соединений (I-V) в хлороформе.

Вещество	$\lg\beta_1$	
	а	б
$[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3]\text{ClI}_2$	3.91±0.04	3.88±0.07
$[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3]\text{BrI}_2$	4.39±0.02	4.20±0.05
$[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3]\text{I}_3$	5.35±0.08	-
$[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCONH}_2]\text{ClI}_2$	3.09±0.04	3.00±0.03
$[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]\text{ClI}_2$	3.06±0.04	2.89±0.11

Примечание. Метод (а) - значения β_1 определены с использованием функции «среднеиодное число»; метод (б) - разбавлением растворов органических полигалогенидов.

Квантово-химическое исследование относительной устойчивости иодогалогенидов четвертичных аммониевых катионов.

Направленный синтез препаратов активного иода неразрывно связан с построением корреляций «структура-свойство», т.е. с установлением взаимосвязи между структурой органического галогенида и его способностью к образованию координационных соединений с молекулярным иодом. Впервые предпринято теоретическое изучение структурной и термодинамической стабильности систематического ряда иодогалогенидов четвертичных аммониевых катионов: $[\text{R}^1_3\text{NR}^2]\text{XI}_2$, где $\text{R}^1=\text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^2=\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$; $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$. Для всех соединений рассчитаны энергии комплексообразования:

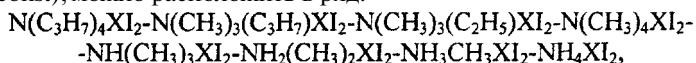
$$\Delta E_1 = E(\text{KtXI}_2) - E(\text{Kt}^-) - E(\text{XI}_2^-)$$

$$\Delta E_2 = E(\text{KtXI}_2) - E(\text{KtX}) - E(\text{I}_2)$$

При этом обе энергии стабилизации были получены как с полной оптимизацией геометрических параметров (здесь и далее в тексте обозначенные ΔE_1 и ΔE_2) и без оптимизации по т.н. схеме К. Морокумы (здесь и далее в тексте обозначенные ΔE_{1m} и ΔE_{2m}). Все расчеты проведены в рамках программного комплекса PC GAMESS (Version 6.4 build number 2606).

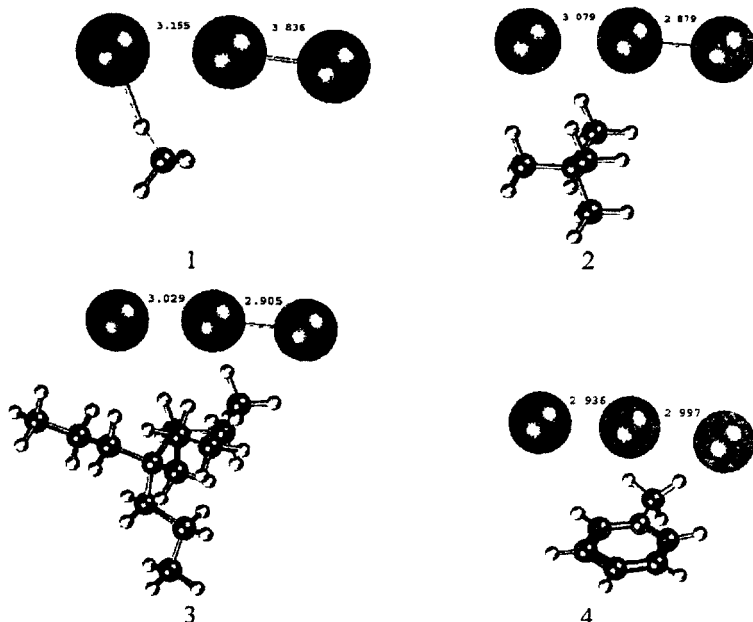
По данным всех расчетов, максимальный перенос заряда с аниона на катион реализуется при наличии в системе трёхцентровой связи N-H-X; в случае отсутствия таковой оптимальной для слабого специфического

взаимодействия органической части с тригалогенид-анионом является симметричная координация через наиболее электроотрицательный атом галогена по трём атомам водорода алкильных групп (рис. 1.2). Из полученных данных следует также, что удлинение алкильной цепочки R^2 ($R^1 = \text{const}$) при атоме азота практически не оказывает влияния на энергии взаимодействия катион-анион. Установлено, что N-тетраалкиламещённые тригалогенидные комплексы, в которых алкильные группы содержат не менее двух углеродных атомов, представляют собой ионные пары с близким к нулю переносом заряда с XI_2^- фрагмента на $[R^1_3 NR^2]^+$. Опираясь на расчетные данные, в газовой фазе или неполярной среде все изученные комплексы $KtXI_2$ ($X = \text{const}$), можно расположить в ряд:



в котором слева направо возрастают энергии ΔE_{1m} и падают энергий ΔE_{2m} .

Рисунок 1. Длины связей, Å в трииодид - анионах органических иодогалогенидов по результатам ВЗРW91/6-3 1G++(d,p),HW+(3d) расчетов.



Таким образом, выявлена непосредственная связь между повышением энергии трехцентровой связи $C(N)-H...X$ и ослаблением взаимодействия KtX с I_2 , т.е. способностью высвобождать молекулярный иод.

В работе проведены также расчеты относительной устойчивости иодогалогенидов π -сопряженных катионов. Показано, что при переходе от иодогалогенидов тетраалкиламмониевых и полиметиновых катионов к

ароматическим принципиально изменяется тип координации аниона: C(N)-H...X взаимодействия σ -типа, характерные для ациклических систем, сменяются взаимодействием с π -системой ароматического кольца. В результате перенос заряда с аниона на катион падает и специфичность взаимодействия уменьшается. Такая стабилизация аниона в комплексе снижает возможность высвобождения молекулы иода. Четвертичные аммониевые катионы оказывают направленное воздействие на терминальный атом иодогалогенид-аниона, тем самым ослабляют $KtX...I_2$ - связывание в XI_2^- анионах. Таким образом, наиболее стабильные иодогалогениды можно получить на основе ароматических катионов (табл.2).

Таблица 2. Энергии взаимодействия ΔE_{1m} и ΔE_{2m} (ккал·моль⁻¹) (базис 6-31G++(d,p) для H,C,N и HW+(3d) для Cl,Br,I) и энергии переноса заряда $E_{ст}$ (ккал·моль⁻¹) (базис HW) для структур $KtXI_2$, где $Kt=[H_2N(CH)_3NH_2]^+$, $C_7H_7^+$, $N-CH_3Py^+$, $N(CH_3)_4^+$, $X=Cl,Br$.

Симметрия комплекса	Фрагменты		Энергетические параметры		
	Катион	Анион	$-\Delta E_{1m}$	$-\Delta E_{2m}$	$-E_{ст}$
C ₁	$[H_2N(CH)_3NH_2]^+$	ClI_2^-	78.74	15.09	4.65
C ₁	$N-CH_3Py^+$	ClI_2^-	73.46	15.87	3.47
C ₁	$C_7H_7^+$	ClI_2^-	68.94	19.82	2.73
C ₁	$N(CH_3)_4^+$	ClI_2^-	75.55	11.94	4.56

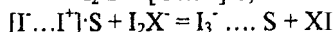
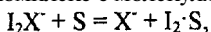
В работе также проанализировано электронное строение и тенденции в изменении термодинамической устойчивости $KtXI_2$ для случаев $X=Br,I$. Полученные результаты свидетельствуют о полном качественном совпадении с изложенными выше для случаев $X=Cl$.

Спектрохимическое исследование взаимопревращений иодогалогенидов холиниевго ряда в различных средах.

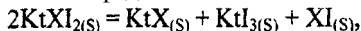
Поскольку энергии образования ΔE_2 гипервалентных комплексов $KtXI_2$ сопоставимы с сольватационными эффектами, а существование иода в форме полигалогенидного комплекса обуславливает его высокую биологическую активность, представляет интерес установление механизма и скорости диспропорционирования в иодкоординирующих растворителях, различающихся как по протолитическим свойствам, так и по полярности. Исследованы реакции диспропорционирования диодгалогенидов органических азотсодержащих катионов: ацетилхолиния диодхлорида (I), ацетилхолиния диодбромид (II), карбахолиния диодхлорида (IV), холиния диодхлорида (V) в системе хлороформ - иодкоординирующий растворитель. Для установления влияния растворителя на процесс диспропорционирования органических диодбромидов и диодхлоридов ЭСП растворов соединений (I, II, IV, V) в системах с соотношением хлороформ:ацетонитрил от 9:1 до 1:9 ($C=5.0 \cdot 10^{-5}M$) и хлороформ:метанол - от 9:1 до 1:9 ($C=5.0 \cdot 10^{-5}M$) записывались на регистрирующем спектрофотометре «Specord UV VIS».

ЭСП растворов соединения I в смеси $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ от 9:1 до 1:9 представлены на рисунке 2. При увеличении содержания метанола появляются полосы поглощения молекулярного комплекса иода с метанолом при 460нм и триодид-иона в области 367нм. Аналогично, в смеси ацетонитрил-хлороформ увеличение концентрации ацетонитрила также приводит к возрастанию оптической плотности в области 367нм, что является следствием образования триодид - аниона. Определение констант скорости реакции диспропорционирования проводилось для растворов с концентрацией $4.0 \cdot 10^{-5}\text{M}$ и $2.0 \cdot 10^{-5}\text{M}$. Оптическая плотность растворов соединений I, II, IV, V в системах с соотношением хлороформ: иодкоординирующий растворитель - 2:98 регистрировалась при постоянной длине волны 367нм, соответствующей максимуму поглощения образующегося триодид-иона, через каждые 2 минуты в течение 60 минут на спектрофотометре «СФ-46» в циклическом режиме.

Спектральные изменения, наблюдаемые в системе хлороформ - иодкоординирующий растворитель, очевидно связаны с диспропорционированием молекулы иода в составе аниона под влиянием растворителя, образующего σ^- -комплекс с молекулярным иодом:

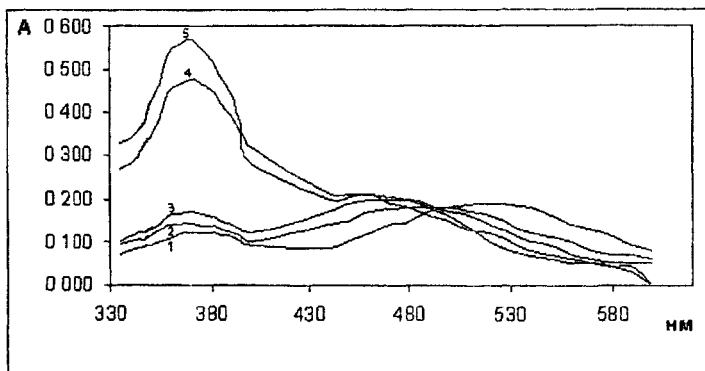


Суммарно процесс превращения органических диодгалогенидов под действием растворителей можно представить как



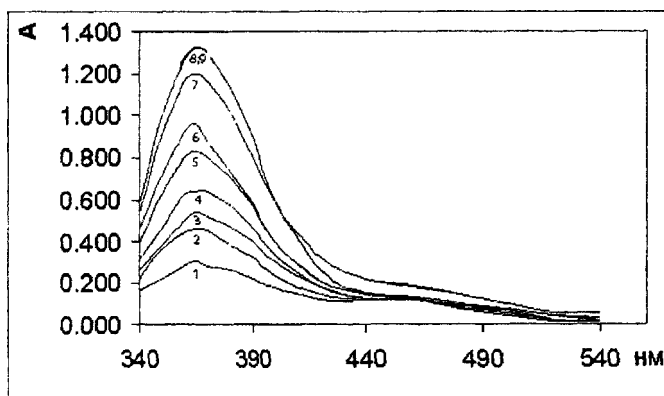
где Kt - катион ацетилхолина, холина, карбахолина; X - хлорид-, бромид-ионы; S - метанол, ацетонитрил.

Рисунок 2. ЭСП растворов соединения I ($C = 4.0 \cdot 10^{-5}\text{M}$) в смеси хлороформ : метанол от 9:1 до 1:9. Кривая 1 - $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1; Кривая 2 - $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 7:3; Кривая 3 - $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 5:5; Кривая 4 - $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 3:7; Кривая 5 - $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 1:9.



ЭСР конечных продуктов реакции диспропорционирования диодхлорида ацетилхолина (I) представлен на рис.3 - кривая 8. Превращение диодхлорид - иона во времени (кривые 1-7) сопровождается гиперхромией полос поглощения образующегося триодид-иона в области 367 нм. В системе $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (1:9) кривая светопоглощения соединения (I) идентична спектру поглощения триодида ацетилхолина (кривая 9).

Рисунок 3. ЭСР растворов ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 1:9) соединения I ($C = 4.0 \cdot 10^{-5} \text{M}$, $l=5\text{cm}$), зарегистрированные через 1 час (кривая 1); 24 часа (кривая 2); 48 часов (кривая 3); 72 часа (кривая 4); 96 часов (кривая 5); 120 часов (кривая 6); 144 часа (кривая 7); 168 часов (кривая 8); кривая 9 - спектр триодида ацетилхолина, зарегистрированный через 1 час после приготовления ($C = 2 \cdot 10^{-5} \text{M}$, $l=5\text{cm}$)



Примечание. Кривые 1-9 ↑ в области 340-390нм; кривые 8 и 9 практически совмещаются.

Порядок реакции диспропорционирования определялся методом подстановки экспериментальных данных в уравнения зависимости функции концентрации от времени, соответствующие реакциям первого и второго порядка. Константа скорости реакции диспропорционирования k (первого порядка) рассчитывалась методом наименьших квадратов по формуле:

$$\ln \frac{(A_{\text{пред}} - A_0)}{(A_{\text{пред}} - A_t)} = kt \quad (3)$$

где A_0 , A_t , $A_{\text{пред}}$ - исходное, текущее и предельное значения оптической плотности при 367 нм, t - время, мин, в случае обратимого процесса в ацетонитриле $k=k^+ + k^-$.

Рассчитанные значения констант скорости реакции диспропорционирования диодбромидов и диодхлоридов органических азотсодержащих катионов представлены в табл.3.

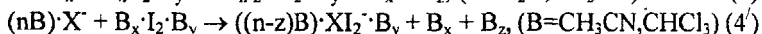
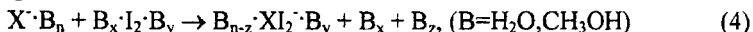
Таблица 3. Константы скорости реакции диспропорционирования органических иодогалогенидов I, II, IV, V в метаноле и ацетонитриле.

Соединение	С·10 ⁵	Метанол		Ацетонитрил		
		к·10 ³ , мин ⁻¹	ρ	к ⁻ ·10 ⁴ , мин ⁻¹	к ⁻ ·10 ⁵ , мин ⁻¹	ρ
I	4	0.32 ± 0.002	0.999	1.40	9.52	0.93
	2	0.29 ± 0.001	0.999	1.81	9.94	0.90
II	4	0.22 ± 0.014	0.991	2.30	53.0	0.97
	2	0.34 ± 0.012	0.987	1.56	6.24	0.96
IV	4	1.09 ± 0.014	0.999	3.90	9.00	0.97
	2	1.02 ± 0.010	0.999	2.54	38.1	0.97
V	4	2.02 ± 0.008	0.999	0.11	2.03	0.96
	2	2.01 ± 0.006	0.999	0.14	2.17	0.95

Установлено, что реакция диспропорционирования иодогалогенидов в спиртах является реакцией первого порядка, в то время как в ацетонитриле процесс диспропорционирования описывается обратимой реакцией первого порядка.

Квантово - химическое исследование влияния сольватирующих сред различной полярности на устойчивость и форму существования иодогалогенид - анионов.

Неотъемлемой частью процесса образования иодогалогенид-анионов в растворах является конкурентное взаимодействие молекул иода с кластерными фрагментами растворителей и сольватированным галогенид - ионом. В диссертации впервые предложены и детально описаны модельные реакции образования иодогалогенид - ионов:



Для оценок относительной устойчивости иодогалогенид-анионов в растворителях различной полярности с помощью DFT метода В3PW91 в базисах HW+(3d), 6-31G++(d,p) изучено электронное строение и структуры кластеров состава I₂·B_x, B_x·I₂·B_y, X·B_n, X·B_nI₂·B_y, B_n·XI₂·B_y, (п,х=1-4, у=0;1), где В - H₂O, CH₃OH, CH₃CN, CHCl₃; Энергетические эффекты процессов образования сольватов иодогалогенидов для n=4; x=2; y=0-1; z=1 представлены в таблице 4.

Сравнительный анализ энергий суммарных процессов (4,4') образования сольватированных иодогалогенидов - ΔE₃ (X=Cl, Br, I при B, n, y, z=const) приводит к ряду возрастающей относительной устойчивости:

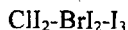


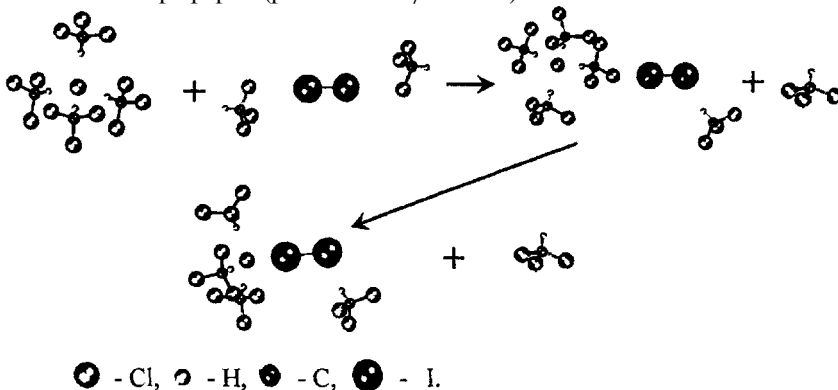
Таблица 4. Энергетические эффекты реакций образования, ккал/моль иодогалогенид анионов по результатам DFT-B3PW91/6-31G++(d,p) для В и HW+(3d) для Cl, Br, I.

X	В				
	-	H ₂ O	CH ₃ OH	CH ₃ CN	CHCl ₃
Cl	-39.56	15.13 (14.53)	11.37	-3.73	-4.45 (-2.30)
Br	-36.68	12.24 (11.17)	5.90	-5.27	-5.87 (-5.03)
I	-34.41	9.84 (8.21)	3.18	-6.66	-7.88 (-7.77)

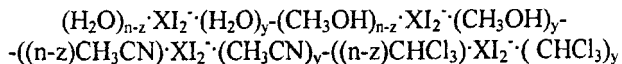
Примечание. В скобках указаны значения для $y=1$; \leftrightarrow энергии образования изолированных иодогалогенид - анионов в газовой фазе из X и I₂.

Таким образом, наиболее экранированные со стороны растворителей Cl⁻ и Br⁻ - анионы менее склонны к образованию XI₂⁻ - анионов. Следует отметить, что этот ряд противоположен аналогичному ряду, построенному для газовой фазы ($n, y, z=0$, табл.4), где наиболее выгодно образование диодхлорид - анионов.

Рисунок 4. Последовательность стадий образования иодогалогенид анионов в хлороформе (расчеты DFT/B3PW91).



Все рассмотренные растворители (H₂O, CH₃OH, CH₃CN, CHCl₃) образуют с галогенид - анионами (X=Cl⁻, Br⁻, I⁻) анион — молекулярные комплексы различной устойчивости, стабилизированные преимущественно за счет водородных связей. Однако, природа их стабилизации различна: образованных водой и метанолом - за счет водородных связей X...H-O- и O-H...O-, а хлороформа и ацетонитрила - X...H-C- контактов. В результате анионы наиболее прочно связаны молекулами амфипротонных растворителей. В результате анализ процессов для (X,n,x,y,z=const) приводит к ряду возрастающей относительной устойчивости иодогалогенидов в различных растворителях:



Таким образом, наиболее благоприятными средами для существования иодогалогенидных комплексов являются хлороформенная и ацетонитрильная, где энергетические эффекты реакций образования XI_2^- анионов максимальны, что полностью соответствует экспериментальным данным.

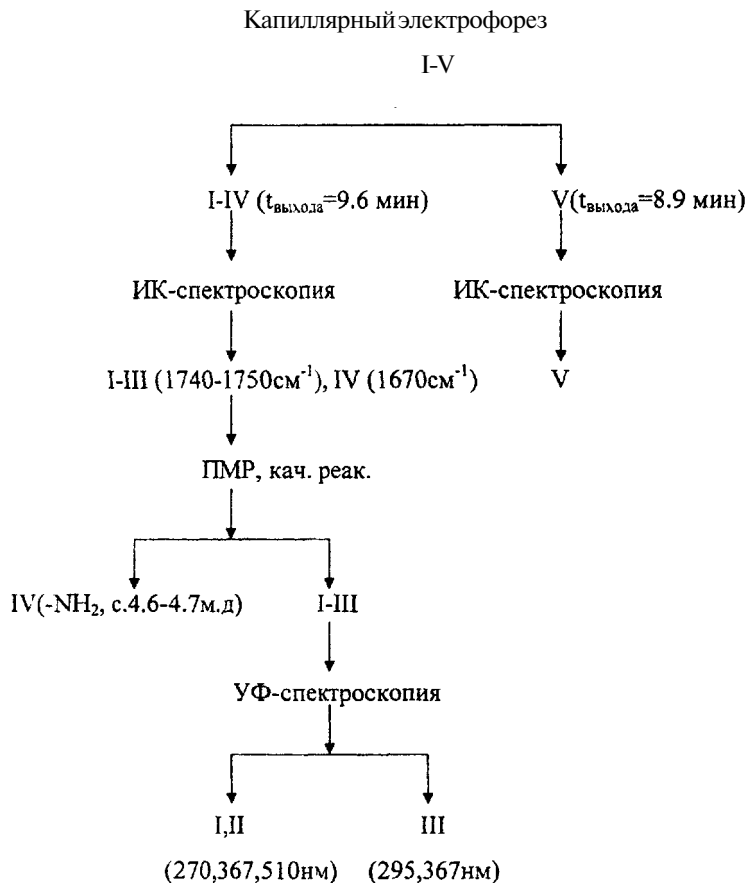
Методы идентификации и количественного определения иодогалогенидов катионов холиннивого ряда.

В основу идентификационной схемы положена зависимость электрофоретической подвижности изучаемых соединений в кварцевом капилляре и оптических характеристик ИК-, УФ-, а также ПМР - спектров от структуры катиона и природы аниона.

Исследованием электрофоретического поведения соединений I-V в кварцевом капилляре установлено, что изучаемые комплексы по величинам характеристических времен выхода катионов могут быть разделены на две группы: 1) $t=8.9$ мин (соединение V); 2) $t=9.6$ мин (соединения I-IV). В ИК-спектрах соединений (I)-(IV) наблюдаются характеристические сигналы валентных колебаний карбонильной группы C=O. Для однозначной идентификации иодогалогенидов (I-V) ЯМР 1H - спектры субстанций в дейтерометаноле регистрировались на спектрометре DPX-250 фирмы «Bruker». ПМР спектры исследуемых соединений характеризуются следующими сигналами протонов (метанол- d_4 , 8, м.д.): синглетом трех метальных групп при четвертичном атоме азота, 3.10-3.30; мультиплетом метиленовой группы при атоме азота, 3.55-3.75; мультиплетом метиленовой группы при атоме кислорода, 4.00-4.55. В спектре соединений I-III наблюдается синглет протонов ацетильной группы, 2.0-2.15, в спектре соединения IV - синглет протонов амидной группы, 4.6-4.7. Электронный спектр поглощения хлороформенного раствора органического трииодида (III) имеет две характеристические полосы переноса заряда трииодид-иона в области 295нм и 367нм, что позволяет произвести его идентификацию.

Практически одинаковое хроматографическое поведение (R_f исследуемых иодогалогенидов: I-0.58, II-0.56, III-0.53, IV-0.47, V-0.48) субстанций интергалогенидов на тонком слое сорбента (силикагеле пластинки марки "Сорбфил"; бинарная элюирующая система - хлороформ:ацетонитрил=7.5:2.5) не позволяет методом хроматографирования в тонком слое однозначно идентифицировать соединения I-V при совместном присутствии. Таким образом, ТСХ пригодна только для установления чистоты препаратов.

Рисунок 5. Схема идентификации соединений I-V.



Для количественного определения органических иодогалогенидов предложен ряд независимых методов - потенциометрия, спектрофотометрия и капиллярный зонный электрофорез.

Состав органических тригалогенидов дает возможность использовать в качестве контрольного метода окислительно-восстановительное титрование тиосульфатом натрия (табл.5). Потенциометрическое определение органических иодогалогенидов титрованием комплексного аниона тиосульфатом натрия отличается хорошей воспроизводимостью (повторяемостью) результатов ($S_r < 0.04$) и небольшой относительной

ошибкой определения. Использование потенциометрического титрования органических иодогалогенидов целесообразно для анализа лекарственных форм.

Таблица 5. Аналитические характеристики потенциометрического определения органических иодогалогенидов холиннивого ряда

Вещество	$\mu, \text{г}$	\bar{X}	$S \cdot 10^4$	S_r	$\delta_{0,95} \cdot 10^4$	δ / \bar{X}	D, %
I	0.0411	0.0415	6.5	0.016	9	0.022	0.97
II	0.0449	0.0436	14	0.032	19	0.044	2.90
III	0.0512	0.0511	0.96	0.002	1	0.002	0.20
IV	0.0436	0.0432	3.7	0.009	5	0.012	0.92
V	0.0377	0.0379	1.9	0.005	3	0.008	0.53

Электронный спектр поглощения растворов органических полигалогенидов характеризуется высокоинтенсивными полосами переноса заряда, что позволяет проводить количественное определение исследуемых соединений по собственному светопоглощению. Для количественного определения предложен метод, основанный на измерении оптической плотности в максимуме триодидной полосы поглощения ($\lambda=367\text{нм}$). Известно, что в спиртовых растворах интергалогенидов всегда существует равновесие: $\text{XI}_2^- \rightleftharpoons \text{X}^- + \text{I}_2$. Предлагаемый метод основан на смещении равновесия при добавлении иодид-иона (например, в виде иодида калия): $\text{XI}_2^- + \text{I}^- \rightleftharpoons \text{I}_3^- + \text{X}^-$. Количественное переведение интергалогенидов в триодид реализуется в связи с большей устойчивостью триодид-иона по сравнению с диодбромидами и диодхлоридами (см. табл. 1,4).

Таблица 6. Аналитические характеристики спектрофотометрического определения соединений I-V по собственному светопоглощению с добавлением иодида калия.

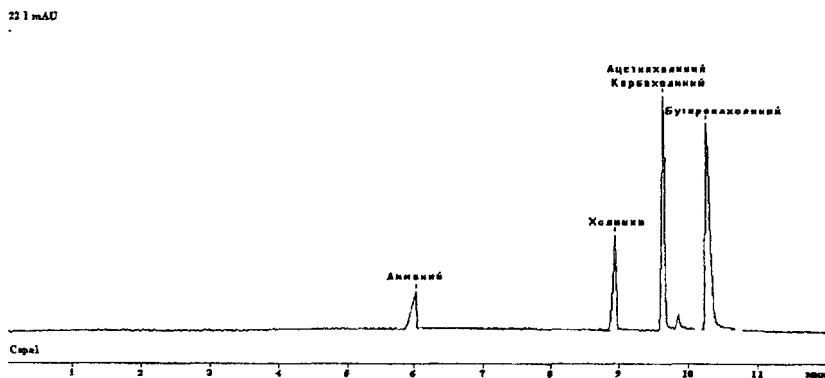
Соединение	λ_{max}	Уравнение $A=bC+a$	ρ	$C_{\text{min}} \cdot 10^7, \text{M}$
I	290	$3.93 \cdot 10^4 C + 1.26 \cdot 10^{-2}$	0.998	$1.0 \cdot 10^{-7}$
	367	$2.20 \cdot 10^4 C - 4.0 \cdot 10^{-3}$	0.999	$1.1 \cdot 10^{-7}$
II	290	$3.81 \cdot 10^4 C + 1.37 \cdot 10^{-2}$	0.999	$1.0 \cdot 10^{-7}$
	367	$2.05 \cdot 10^4 C + 3.3 \cdot 10^{-3}$	0.999	$2.7 \cdot 10^{-7}$
III	290	$3.77 \cdot 10^4 C + 6.99 \cdot 10^{-2}$	0.998	$5.0 \cdot 10^{-7}$
	367	$2.09 \cdot 10^4 C + 3.04 \cdot 10^{-2}$	0.998	$5.1 \cdot 10^{-7}$
IV	290	$1.03 \cdot 10^3 C - 7 \cdot 10^{-5}$	0.999	$5.7 \cdot 10^{-7}$
	367	$2.20 \cdot 10^3 C - 1.8 \cdot 10^{-3}$	0.999	$4.9 \cdot 10^{-7}$
V	290	$7.87 \cdot 10^3 C + 3.44 \cdot 10^{-1}$	0.999	$5.0 \cdot 10^{-7}$
	367	$7.84 \cdot 10^3 C + 9.42 \cdot 10^{-2}$	0.999	$2.1 \cdot 10^{-7}$

Разработанная методика спектрофотометрического определения характеризуется высокой воспроизводимостью (повторяемостью) ($S_r < 0.02$), а также простотой и экспрессностью, что позволяет ее использовать для анализа органических иодогалогенидов по аниону.

Однако для определения микроколичеств полигалогенидов органических азотсодержащих катионов при совместном присутствии, например, в биообъектах предпочтительней метод капиллярного электрофореза, широко применяемый для анализа заряженных частиц в современной аналитической химии. Капиллярный электрофорез благодаря высокой чувствительности, селективности, экспрессности исполнения и обработки результатов анализов является одним из наиболее актуальных методов количественного определения катионов, как в стандартном, так и в модифицированном вариантах.

Эффективная электрофоретическая подвижность зависит от структуры (отношения заряд/размер частицы) катионной составляющей и в ряду катионов холина, ацетилхолина (карбахолина), бутироилхолина на фоне бензимидазольного буферного раствора уменьшается вследствие увеличения размера заместителя (при постоянстве заряда) и не зависит от природы анионной составляющей. Это позволяет разделить катионы и провести их совместную идентификацию. Электрофореграмма смеси соединений III (1,11), IV, V в присутствии NH_4Cl и иодида бутироилхолина (VI) представлена на рисунке 6.

Рисунок 6. Электрофореграмма смеси соединений III, IV, V в присутствии хлорида аммония и бутироилхолина (VI). ($U=10\text{КВ}$, $t=15\text{мин}$, $d=75\text{мкм}$, $L_{\text{эф}}/L_{\text{общ}}=50\text{см}/60\text{см}$).



Хроматографические пики, представленные на рис.6, свидетельствуют, что присутствие иона аммония не мешает определению субстанций, что позволяет использовать разработанную методику капиллярного электрофореза при анализе биологических жидкостей. Следует отметить, что катионы ацетилхолина и карбахолина обладают одинаковой электрофоретической подвижностью и их совместное определение при данных условиях невозможно. Известно, что ион аммония является

неотъемлемой частью биологических жидкостей, поэтому определение биологически активных веществ в его присутствии является актуальным.

Таблица 7. Аналитические характеристики определения органических галогенидов и иодогалогенидов методом капиллярного электрофореза ($U=10\text{КВ}$, $t=15\text{мин}$, $\epsilon=75\text{мкм}$, $L_{\text{эфф}}/L_{\text{общ}}=50\text{см}/60\text{см}$, косвенное детектирование) по площади хроматографических пиков ($n=5$, $P=0.95$).

Соединение	t, мин	Уравнение прямой $Q=k \cdot A$	ρ	$m_{\text{мин}}$, МКГ	S_r
III	9.6	0.00639A	0.999	0.962	0.017
IV	9.6	0.00587A	0.999	1.44	0.027
V	8.9	0.00843A	0.999	1.45	0.019
VI	10.4	0.00671A	0.999	1.09	0.010
III'	9.6	0.00534A	0.999	0.330	0.010
IV'	9.6	0.00589A	0.999	0.276	0.011
V'	8.9	0.00653A	0.999	0.328	0.025
VI'	10.4	0.00510A	0.999	0.397	0.009

Примечание. III'-VI' - галогениды соответствующих соединений.

Таблица 8. Метрологические характеристики определения иодогалогенидов органических катионов в модельных фармформах ($n=5$, $P=0.95$).

Образец	t, мин	μ , г	$x_{\text{ср}}$, г	$\pm\delta \cdot 10^4$	S_r
III	9.6	0.0208	0.0211	3.93	0.016
IV	9.6	0.0192	0.0196	5.43	0.024
V	8.9	0.0229	0.0236	6.05	0.022
VI	10.4	0.0339	0.0332	4.88	0.013

Количественное определение органических галогенидов и иодогалогенидов проводили по линейной зависимости между количеством определяемого вещества и высотой или площадью хроматографического пика. Хроматографические пики и условия хроматографического определения соединений I-V приведены в табл.7. Сравнительный анализ данных математической обработки результатов электрофоретического определения органических галогенидов и иодогалогенидов показывает, что количественное определение соединений I-V, I'-V' предпочтительнее проводить по площади хроматографического пика.

Разработанные методики апробированы при анализе модельных фармформ препаратов на основе соединений I-V с ПВП в соотношении 1:4 (в.ч). Определение проводилось в смеси ацетонитрил:вода 1:1 (табл.8). Следует отметить, что ПВП достаточно сильно влияет на чистоту поверхности капилляра и, как следствие, на воспроизводимость (повторяемость) результатов определения, поэтому между каждыми тремя

электрофоретическими определениями проводилась промывка капилляра растворами соляной кислоты и гидроокиси натрия с последующим кондиционированием капилляра бензимидазольным буферным раствором.

Разработанный экспрессный способ количественного определения соединений (I-V) методом капиллярного электрофореза характеризуется хорошей воспроизводимостью (повторяемостью) ($S_r < 0.03$) и по сравнению с классическими титриметрическими методами значительно более высокой чувствительностью.

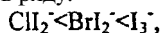
Выводы.

1. Теоретически обоснован ряд возрастающей относительной устойчивости иодогалогенидов четвертичных аммониевых катионов. Установлена непосредственная взаимосвязь между повышением энергии связывания $Kt...Xl_2$ и ослаблением взаимодействия $KtX...I_2$ в молекулах иодогалогенидов. Показано, что катионы $[(R^1)_3NR^2]^+$ оказывают направленное воздействие на наиболее электроотрицательный атом иодогалогенид-аниона.

2. Методом УФ-спектроскопии в хлороформенных растворах определены константы устойчивости иодогалогенидов органических катионов холиниевго ряда. Установлена общая тенденция возрастания устойчивости иодогалогенид - анионов при переходе от диодхлоридов и диодбромидов к симметричному триодид-аниону. В ряду диодхлоридов наибольшей устойчивостью обладает диодхлорид ацетилхолинния.

3. Методом УФ - спектроскопии установлено, что в метаноле (амфипротонном растворителе) процессы распада органических иодогалогенидов являются реакциями первого порядка, причем константа скорости увеличивается на порядок в ряду диодхлорид ацетилхолинния - холинния, в то время как в ацетонитриле (апротонном диполярном растворителе) процесс диспропорционирования описывается обратимой реакцией первого порядка.

4. При помощи неэмпирических и DFT методов квантовой химии установлено, что относительная устойчивость органических иодогалогенидов как в присутствии органических катионов, так и сольватирующих сред различной полярности возрастает в ряду:



что полностью соответствует экспериментальным данным.

5. Предложена схема качественной идентификации иодогалогенидов органических катионов холиниевго ряда, основанная на зависимости электрофоретической (метод КЭ), хроматографической (метод ТСХ) подвижности и оптических характеристик (ИК-, УФ-, ПМР - спектров) от структуры катиона и природы аниона.

6. Разработана простая и экспрессная научно - обоснованная методика спектрофотометрического определения органических иодогалогенидов, базирующаяся на количественном переведении диодхлоридов и

диодбромидов в соответствующие трииодиды избытком иодида калия (m_{\min} 4.4-24.8 мкг, $S_r < 0.02$).

7. Для определения микроколичеств диодгалогенидов катионов холининового ряда предложен метод зонного капиллярного электрофореза с УФ детектированием (m_{\min} , 0.28-1.45 мкг, $S_r < 0.03$). Разработанная методика использована для количественного определения соединений I-V в составе модельных лекарственных форм на основе поливинилпирролидона.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. *Черновьянц М.С., Симонян С.С., Гольева В.Е., Пыщев А.И.* Спектрохимическое исследование и анализ иодогалогенидов органических катионов // Материалы международного симпозиума. «Разделение и концентрирование в аналитической химии», Краснодар, 11 октября 2002г. С. 239-241.

2. *Симонян С.С., Черновьянц М.С., Клецкий М.Е., Пыщев А. И.* Синтез, кинетика и механизм распада иодогалогенидов органических азотсодержащих катионов // Тезисы докладов научной конференции «3-я международная школа - конференция по органическому синтезу. Органический синтез в новом столетии», Санкт - Петербург, 24-27 июня 2002г., С.323-324.

3. Черновьянц М.С., Лыкова Е.О., Симонян С.С., Пыщев А.И. Применение метода капиллярного электрофореза для разделения и анализа галогенидов и полигалогенидов холинового ряда. // Тезисы докладов 5-ой Всероссийской конференции «Экоаналитика 2003» Санкт - Петербург. 2003. С.139.

4. *Симонян С.С.* Количественное определение иодогалогенидов холинового ряда и фармформ на их основе методом капиллярного электрофореза // Труды аспирантов и соискателей Ростовского государственного университета. Том IX. Ростов-на-Дону 2003. С82.

5. *Симонян С.С.* Квантово - химическое изучение влияния природы сольватирующей среды на устойчивость диодгалогенид - анионов // Труды аспирантов и соискателей Ростовского государственного университета. Том IX. Ростов-на-Дону. 2003. С.83-84.

6. *Черновьянц М.С., Симонян С.С.* Электрофоретическое разделение и количественное определение галогенидов и иодогалогенидов холинового ряда. // Журнал аналитической химии. 2004. Т. 59. №6. С.642-644.

7. *Симонян С.С., Клецкий М.Е., Черновьянц М.С., Гольева В.Е.,* Структура и устойчивость четвертичных аммониевых интергалогенидов: экспериментальное и квантово - химическое изучение. // Журнал общей химии. 2003. Т. 73. Вып.4. С.609-616.

8. *Черновьянц М.С., Симонян С.С., Лыкова Е.О.* Экспериментально - теоретическое исследование структуры, устойчивости и механизма диспропорционирования органических интергалогенидов холининового ряда. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2003. №9. С.1801-1808.

9. *Симонян С.С., Черновьянц М.С., Клецкий М.Е.* Квантово - химический анализ влияния π -сопряженных катионов на устойчивость диодгалогенид - анионов. // Журнал физической химии. 2003. Т.77. №5. С.866-877.

02.00

Издательство ООО «ЦВВР». Лицензия ЛР № 65-36 от 05.08.99 г.
Слано внабор 18.01.05 г. Подписано в печать 18.01.05 г. Формат 60*84 1/16
Заказ № 567. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».
Оперативная печать. Тираж 100 экз. Печ. лист. 1,0. Усл.печ.л. 1,0.
Типография: Издательско-полиграфический комплекс «Биос» РГУ
344091, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 28/2, корп. 5 «В», тел. (863)2478051.
Лицензия на полиграфическую деятельность № 65-125 от 09.02.98 г.