

УДК 541.64:547.781

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ИОНЕНОВ¹

© 2011 г. В. Н. Кижняев, Э. А. Крахоткина, Т. Л. Петрова,
М. В. Казанцева, Ф. А. Покатилов, О. Н. Верхозина

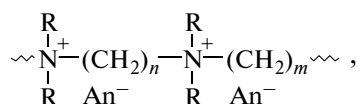
Иркутский государственный университет
664003 Иркутск, ул. К. Маркса, 1

Поступила в редакцию 17.02.2010 г.

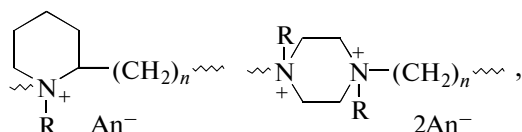
Принята в печать 15.09.2010 г.

Реакцией дигалогеналканов с *бис*-азолами различного строения синтезированы высокомолекулярные соединения (ионены), содержащие заряженные имидазольные и 1,2,4-триазольные циклы в основной цепи. Продемонстрирована возможность участия азолсодержащих ионенов в интерполимерных реакциях с отрицательно заряженными полиэлектролитами (полиакриловой кислотой и гепарином) с образованием растворимых и нерастворимых полиэлектролитных комплексов различного состава. Полученные результаты свидетельствуют о потенциально высокой антигепариновой активности азолсодержащих ионенов.

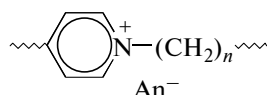
Ионены, представляющие собой гетероцепные полимеры с положительно заряженными четвертичными атомами азота в основной цепи, известны своей физиологической активностью уже давно [1]. Некоторые представители данного класса полимеров используются в медицине. Например, 3,6-ионен (“Полибрэн”) применяется в хирургии в качестве антигепаринового препарата для коррекции свертываемости крови. Структура ионенов весьма разнообразна. Четвертичные атомы азота могут быть включены в алифатическую цепь полимера



в циклические фрагменты (пиперидиновые или пиперазиновые циклы)

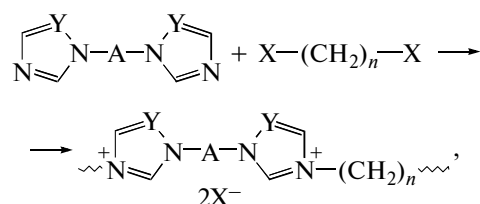


а также в ароматические (пиридиновые) циклы [2]



Мостиковые фрагменты, разделяющие катионные центры в полимерной цепи, могут иметь и более сложную структуру. В зависимости от стро-

ения существует несколько способов получения ионенов. Один из наиболее распространенных подходов к синтезу ионенов заключается в одновременном формировании полимерной цепи и катионных центров посредством реакции кватернизации дигалогеналканами бифункциональных соединений, содержащих терминальные тритичные атомы азота [3, 4]. Бифункциональными азотсодержащими мономерами могут служить и *бис*-азолы с двумя и тремя атомами азота в цикле. Известно, что имидазолы и триазолы благодаря наличию в цикле атомов азота “пиридинового” типа под действием галогеналканов легко образуют четвертичные соли [5]. Поэтому можно было ожидать, что реакция между *бис*-азолами и дигалогеналканами будет приводить к образованию высокомолекулярных соединений ионенного типа:



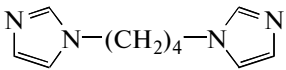
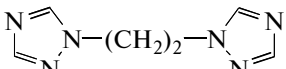
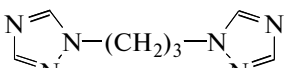
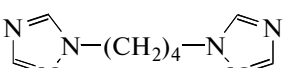
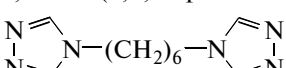
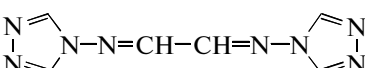
где Y = CH или N; X = Br или I.

Азолсодержащие ионены могут представлять интерес в качестве физиологически активных соединений, в частности, как антагонисты гепарина. Известно, что поликатионы на основе поливинилазолов обладают высокой антигепариновой активностью, проявляя при этом гораздо меньшую токсичность и меньший набор побочных физиологических эффектов по сравнению с применяемыми в медицинской практике антигепариновыми препаратами – “Полибреном” и протаминсульфатами [6].

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” (Госконтракт П1474).

E-mail: kizhnyaev@chem.isu.ru (Кижняев Валерий Николаевич).

Таблица 1. Характеристики бис-азолов

Бис-азол	Выход, %	$T_{пл}$, °С	δ , м. д. (ЯМР ^{13}C)
1,4-Бис-(имидазол-1-ил)бутан 	70	58	136.7; 127.6; 118.9 ($C_{цикл}$) 45.8; 27.5 (CH_2)
1,2-Бис-(1,2,4-триазол-1-ил)этан 	65	157	152.0; 144.8 ($C_{цикл}$) 48.45 (CH_2)
1,3-Бис-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан 	82	91	151.3; 143.9 ($C_{цикл}$) 48.3; 29.1 (CH_2)
1,4-Бис-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан 	67	73	151.9; 144.1 ($C_{цикл}$) 47.9; 28.8 (CH_2)
1,6-Бис-(1,2,4-триазол-4-ил)гексан 	55	110	162.6 ($C_{цикл}$) 39.3; 29.4; 25.6 (CH_2)
N,N-Бис-(1,2,4-триазол-4-ил)имин глиоксаля 	90	151	153.95 ($C_{цикл}$) 139.6 ($-CH=$)

В настоящей работе приведены результаты изучения процессов синтеза имидазол-, триазолсодержащих ионенов реакцией поликватернизации соответствующих бис-азолов с дигалогеналканами и исследования некоторых свойств получаемых поликатионов, включая реакции интерполимерного взаимодействия с полиакриловой кислотой (ПАК) и гепарином.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза бис-азолов в зависимости от их строения были использованы различные синтетические подходы: алкилирование дигалогеналканами соответствующих гетероциклов, формирование гетероциклических фрагментов из линейных синтонов и “связывание” двух гетероциклов посредством реакций с участием находящихся в них заместителей.

Синтез 1,4-бис-(имидазол-1-ил)бутана проводили действием 1,4-дибромбутана на натриевую соль имидазола в среде ДМФА в присутствии NaI при 80°C. Аналогичным способом получали 1,4-бис-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан, 1,3-бис-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан и 1,2-бис-(1,2,4-триазол-1-ил)этан с использованием в двух последних случаях в качестве алкилирующих агентов 1,2-дибромэтана и 1,3-дибромпропана соответственно. Во всех синтезах образовывался только один изомер бис-триазола, в котором триазольные циклы

связаны мостиковыми фрагментами через атомы N_1 гетероциклов.

1,6-Бис-(1,2,4-триазол-4-ил)гексан синтезировали нагреванием при 190°C в течение 4 ч смеси гексаметилендиамин-1,6 с N,N-диформилгидразином. Формирование двух гетероциклов приводит к образованию бис-триазола, в котором триазольные фрагменты связаны гексаметиленовым мостиком через атомы N_4 гетероциклов.

N,N-Бис-(1,2,4-триазол-4-ил)имин глиоксаля получали реакцией глиоксаля с 4-амино-1,2,4-триазолом в среде спирта в присутствии KOH при 50–60°C. Как и в предыдущем случае, триазольные циклы в молекуле бис-триазола связаны мостиковым фрагментом через атомы N_4 гетероциклов. Результаты синтезов и характеристики продуктов представлены в табл. 1.

Синтез ионенов осуществляли реакцией между соответствующими бис-азолами и дигалогеналканами ампульным методом в среде этанола или ДМФА при 60–80°C в течение 5–7 суток. Продукты поликватернизации высаживали и промывали ацетоном, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме до постоянной массы. Структуру полученных азолсодержащих ионенов подтверждали данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C . Для идентификации сигналов в спектрах ЯМР синтезировали и анализировали модельные низкомолекулярные

Таблица 2. Структура и свойства азолсодержащих ионенов

Ионен	Структура	<i>n</i>	<i>m</i>	X	Выход, %	[η]*, дл/г
I		—	4	I	57	0.06
II		—	4	Br	78	0.07
III		—	3	I	82	0.19
IV		—	3	Br	85	0.12
V		2	4	I	61	0.03
VI		2	4	Br	73	0.01
VII		2	2	Br	76	0.02
VIII		3	3	I	80	0.01
IX		3	3	Br	84	0.04
X		4	4	I	57	0.02
XI		4	4	Br	69	0.04
XII		—	2	—	49	0.02
XIII		—	4	—	42	0.01
XIV		—	—	—	55	0.01

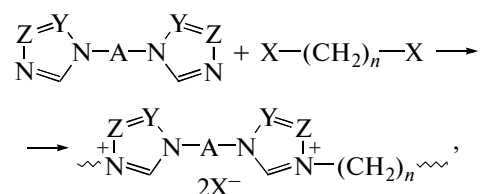
* Измерена в 0.4 М водном растворе КВг при 25°C.

четвертичные соли всех исследуемых *бис*-азолов. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре “Varian VXR-500”, элементный анализ выполняли на CHN-анализаторе FLASH BA 1112 Series, измерение электропроводности водных растворов ионенов проводили с использованием кондуктометра ОК-302 “Radelkis”. Вязкость растворов полимеров в 0.4 М водном растворе КВг определяли на вискозиметре Уббелодде при 25°C.

Для исследования интерполимерного взаимодействия синтезированных ионенов с синтетическими и природными полимерными анионами использовали коммерческий препарат гепарина фирмы “Спофа” (Чехия) (содержание кислотных групп 30%, кислотное число 81.3 мг/г) и нефракционированный образец ПАК с *M* = 1.7 × 10⁵ (определяли вискозиметрическим методом в диоксане при 30°C и рассчитывали по формуле [η] = 8.5 × 10⁻⁴ M^{0.5} [7]). Реакции образования интерполимерных комплексов изучали методами потенциометрического и турбидиметрического титрования; pH растворов контролировали на иономере ЭВ-74, мутность растворов оценивали с использованием фотоколориметра КФК-2. Расчет степеней превращения θ в реакциях между полиэлектролитами осуществляли в соответствии с работой [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

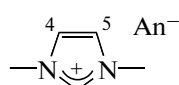
Склонность азотистых гетероциклических соединений к образованию четвертичных аммонийных солей обусловлена нуклеофильностью циклических атомов азота. Можно ожидать, что активность в реакции с галогеналканами 1- и 4-замещенных 1,2,4-триазола должна быть приблизительно одинакова, поскольку коррелирующий в некоторой степени с нуклеофильностью параметр основности *p*K_{ВН} + 1-этил- и 4-этил-1,2,4-триазолов (как моделей *бис*-триазолов) равен 3.2 и 3.4 соответственно [9]. Еще более выраженной способностью образовывать четвертичные соли должен обладать *бис*-имидазол (значение *p*K_{ВН} + 1-этилимидазола равно 7.3). Тем не менее в выбранных условиях взаимодействия с дигалогеналканами все исследованные *бис*-азолы образуют высокомолекулярные соединения ионенного типа:



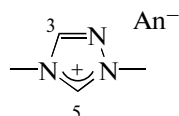
где Y или Z = CH или N; X = Br или I; *n* = 2–4.

Синтезированные ионены представляют собой неокрашенные или слабо окрашенные порошкообразные соединения со структурой и характеристиками, представленными табл. 2. Для

идентификации строения ионенов были синтезированы и проанализированы методом ЯМР модельные четвертичные соли *бис*-азолов с иодистым этилом. В спектрах ЯМР ^{13}C низкомолекулярных солей и соответствующих им по структуре ионенов проявляются идентичные изменения характеристик сигналов атомов углерода, что подтверждает существование катионных центров в полимерной цепочке. Так, в спектрах ионенов I–IV в области $\delta = 49.7\text{--}50.8$ м. д. наблюдается сигнал метиленовой группы при четвертичном атоме азота. Кватернизованный имидазольный цикл характеризуется не тремя, а двумя сигналами (вследствие эквивалентности атомов C_4 и C_5 заряженного гетероцикла) при 123.2–124.9 и 136.0–137.5 м. д.:



В спектрах ионенов V–XI присутствует сигнал метиленовой группы при четвертичном атоме азота ($\delta = 49.6\text{--}50.9$ м. д.) и проявляется существенное смещение в сильное поле сигнала C_5 триазольного цикла (151.3–152.0 \rightarrow 145.7–146.0 м. д.), сигнал циклического атома C_3 остается практически без изменения ($\delta = 143.8\text{--}144.7$ м. д.).



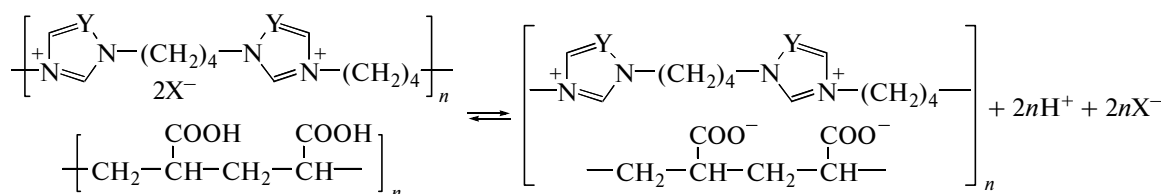
Схожие между собой изменения в спектрах триазольных фрагментов наблюдаются при включении гетероциклов в структуру ионенов XII–XIV. Как и в предыдущих случаях, в спектрах появляется сигнал в области $\delta = 49.2\text{--}50.0$ м. д., обусловленный присутствием фрагмента $\text{CH}_2\text{---N}^+$. Спектр ЯМР ^{13}C кватернизованного триазольного цикла, включенного в структуру ионена, характеризуется не одним, а двумя сигналами (вследствие потери эквивалентности атомов C_3 и C_5 в заряженном гетероцикле) с $\delta = 146.2$ и 153.8 м.д. (ионены XII и XIII), 145.9 и 148.0 м. д. (ионен XIV).

Об образовании ионогенных высокомолекулярных соединений свидетельствует хорошая

растворимость в воде всех продуктов поликватернизации, а также данные вискозиметрии и кондуктометрии. Водные растворы ионенов обладают удельной электропроводностью в интервале $(1.0\text{--}3.5) \times 10^{-3}$ См/см; при этом растворы соединений с бромом в качестве противоиона имеют несколько большую электропроводность. В водной среде для азолсодержащих ионенов проявляется эффект полиэлектролитного набухания (возрастание приведенной вязкости растворов с разбавлением), который устраняется добавлением в раствор низкомолекулярных солей. Сопоставление характеристических вязкостей, измеренных в идентичных условиях, для азолсодержащих ионенов и описанных в литературе ионенов с известной ММ [10, 11] свидетельствует о том, что во всех случаях реакция поликватернизации с участием *бис*-азолов и дигалогеналканов приводит к образованию олигомерных продуктов. Ориентировочные значения ММ полученных поликатионов колеблются в пределах $(1\text{--}14) \times 10^3$. При этом, исходя из вискозиметрических измерений, ММ имидазолсодержащих ионенов выше, чем соединений на основе *бис*-триазолов. Данную закономерность можно было ожидать, учитывая большую склонность имидазольного цикла к образованию четвертичных солей.

Известно, что физиологическая активность поликатионов, в частности ионенов, во многом определяется их способностью формировать интерполимерные комплексы с полиэлектролитами, несущими отрицательные заряды (полианионами). В настоящей работе рассмотрены некоторые закономерности интерполимерного взаимодействия синтезированных азолсодержащих ионенов с полианионами синтетического (ПАК) и природного (гепарин) происхождения. Для этих целей были выбраны образцы поликатионов (ионены I, II и XI) с одинаковой длиной полиметиленовых фрагментов между заряженными центрами, близкой ММ, различающиеся природой гетероцикла и противоиона (табл. 2).

Подобно алифатическим ионенам [8, 12–14], азолсодержащие ионены образуют полиэлектролитные комплексы с ПАК при смешении их водных растворов в соответствии с реакцией



(Y = CH или N; X = Br или I).

Как следствие, реакция между полиэлектролитами сопровождается понижением pH среды, и

кривые потенциометрического титрования смесей ионенов с ПАК расположены ниже кривой

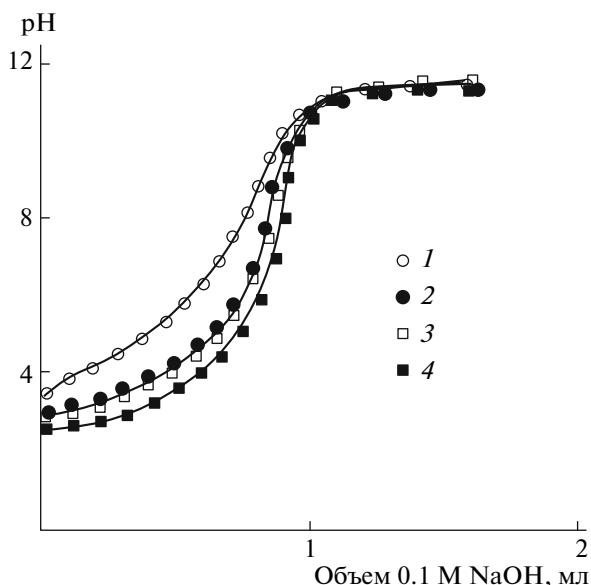


Рис. 1. Кривые потенциметрического титрования водных растворов ПАК (1) и смесей ПАК с ионами I (2), II (3) и XI (4). Концентрация ПАК и ионов 0.005 осново-моль/л.

потенциметрического титрования свободной полимерной кислоты (рис. 1). При этом положение потенциметрических кривых для ионов I и II, различающихся природой противоиона, практически совпадает, в то время как для триазолсодержащего иона XI несколько отличается. Рассчитанные из данных потенциметрического титрования значения степени превращения θ в реакции между изученными полиэлектролитами (рис. 2) указывают на высокую кооперативность реакции комплексообразования, а также на чуть большую комплексообразующую способность триазолсодержащего иона XI. Однако следует отметить, что в целом интерполимерные взаимодействия в изученных системах отличаются низкой степенью завершенности по сравнению с реакциями с участием алифатических ионов [8]. Возможно, более жесткая цепная структура гетероциклических ионов создает стерические препятствия для взаимодействия между катионными и кислотными центрами полиэлектролитов.

При смешении водных растворов ПАК и азолсодержащих ионов с эквимольным соотношением компонентов наблюдается образование нерастворимого стехиометрического полиэлектролитного комплекса (СПЭК). Выход комплекса возрастает с повышением pH среды по мере увеличения степени ионизации ПАК и, как следствие, роста степени завершенности реакции между полиэлектролитами.

На рис. 3 приведены кривые турбидиметрического титрования раствора полимерной кислоты растворами ионов I, II и XI при pH 9.5, при ко-

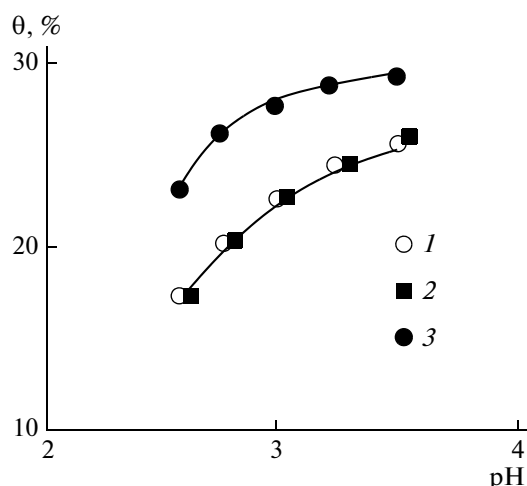


Рис. 2. Зависимость степени превращения θ от pH среды в реакциях ПАК с ионами I (1), II (2) и XI (3).

тором ПАК существует исключительно в форме натриевой соли (ПАК-Na). Во всех системах до соотношения полиэлектролитов в реакционной смеси $z = [\text{ионен}] : [\text{ПАК-Na}] < 0.5$ осадок нерастворимого комплекса не образовывался. Только при $z > 0.5$ появлялась мутность, максимальное значение оптической плотности которой (максимальный выход СПЭК) приходится на состав смеси полиэлектролитов $z = 1$. При избытке поликатиона ($z > 1.5$) в реакционной смеси наблю-

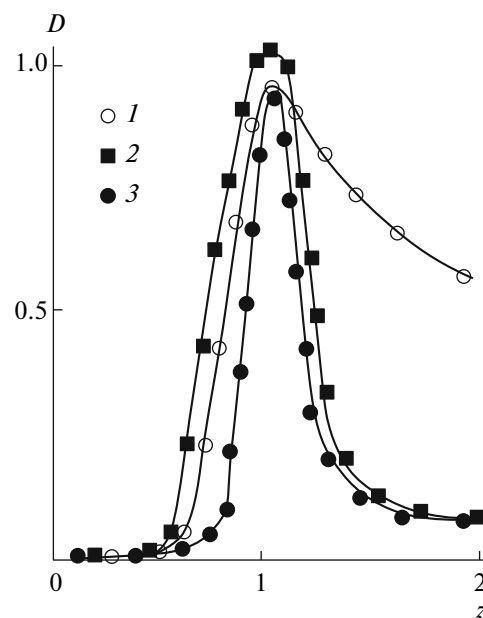


Рис. 3. Кривые турбидиметрического титрования раствора ПАК-Na растворами ионов I (1), II (2) и XI (3) при pH 9.5. Концентрация растворов ПАК и ионов 0.008 осново-моль/л. D — оптическая плотность, отнесенная к единице; $z = [\text{ионен}] : [\text{ПАК-Na}]$.

дается практически полное растворение осадка СПЭК, но только в случае ионенов, имеющих в качестве противоиона Вг^- . При титровании поликислотой ионена I при избытке поликатиона происходит лишь частичное растворение осадка СПЭК. Таким образом, по аналогии с известными системами ПАК–алифатические ионены [12–14] можно предположить, что в области составов $z < 0.5$ при избытке лиофилизирующего полиэлектролита ПАК-Na в реакционных системах с участием азолсодержащих ионенов присутствуют водорастворимые нестехиометрические полиэлектролитные комплексы (НПЭК).

Доказательством существования НПЭК в смесях ПАК с азолсодержащими ионенами при избыточном содержании поликислоты ($z < 0.5$) служит поведение данных систем в присутствии низкомолекулярных электролитов. Общим свойством образующихся НПЭК является их низкая устойчивость при повышении ионной силы раствора. При введении уже в малых концентрациях низкомолекулярных солей в водные растворы НПЭК происходит диспропорционирование водорастворимого комплекса с образованием СПЭК и свободного избыточного полиэлектролита. Нерастворимый СПЭК выпадает в отдельную фазу. Подобное явление проявляется при турбидиметрическом титровании раствором NaCl раствора смеси ПАК-Na с ионенами I, II и XI при соотношении компонентов $z = 0.33$ (рис. 4). Добавление в систему небольших количеств NaCl вызывает резкий рост мутности, связанный с разрушением НПЭК и образованием осадка СПЭК. Анализ надосадочной жидкости методом потенциометрического титрования свидетельствует о том, что в состав нерастворимых комплексов ПАК-Na входит в количестве, соответствующем $z = 1$. На рис. 4 видно, что НПЭК на основе ионена I с I^- в качестве противоиона несколько более устойчив к действию с солей. Однако в целом стабильность НПЭК на основе азолсодержащих ионенов в присутствии низкомолекулярных солей ниже, чем аналогичных НПЭК на основе алифатических ионенов [12–14]. Этот факт в какой-то степени согласуется с найденными из результатов потенциометрического титрования необычайно низкими значениями степеней завершенности полиэлектролитных реакций между ПАК и азолсодержащими ионенами.

Другим примером интерполимерных реакций, имеющих прикладное значение, является способность ионенов к образованию полиэлектролитных комплексов с природным полисахаридом гепарином, выполняющим в живых организмах функцию антикоагулянта крови. Имея в своей структуре сульфо-, сульфамидные и карбоксильные группы, гепарин в виде натриевой соли представляет собой отрицательно заряженный поли-

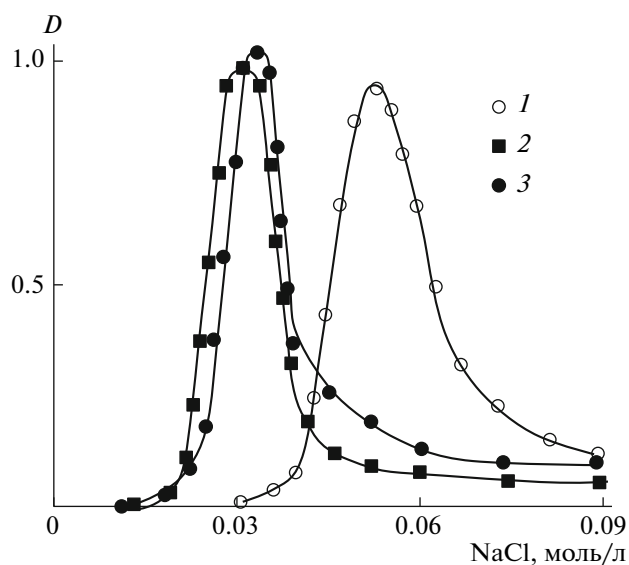
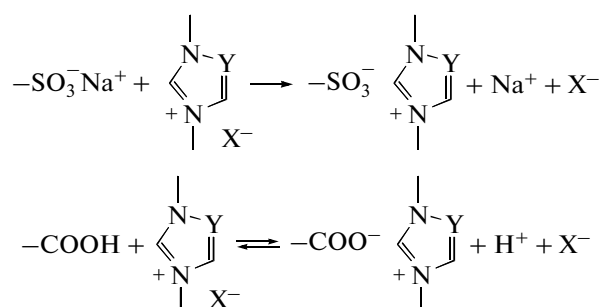


Рис. 4. Кривые турбидиметрического титрования водных растворов смесей ПАК с ионенами I (2); II (3) и XI (4) раствором 2 М NaCl. Соотношение [ионен] : [ПАК-Na] = 0.33, pH 9.5.

электролит (полианион). Полиэлектролиты катионной природы (в том числе и ионены), связывая гепарин в полиэлектролитный комплекс и нейтрализуя его антикоагулянтное действие, осуществляют, таким образом, регуляцию свертываемости крови [15, 16].

Проведенные исследования показали, что синтезированные азолсодержащие ионены способны образовывать полиэлектролитные комплексы с гепарином. В этом случае формирование ионных связей между макромолекулами поликатиона и полианиона происходит в результате реакций



где Y или Z = CH или N; X = Вг или I.

Закономерности реакции взаимодействия ионенов II и XI с синтетическим и природным полианионами во многом схожи. Так, кривые потенциометрического титрования водных растворов, содержащих эквимольные количества ионена и гепарина, лежат ниже аналогичной кривой титрования гепарина (рис. 5) благодаря участию карбоксильных групп гепарина в протонном равновесии. Однако для системы ионен–гепарин от-

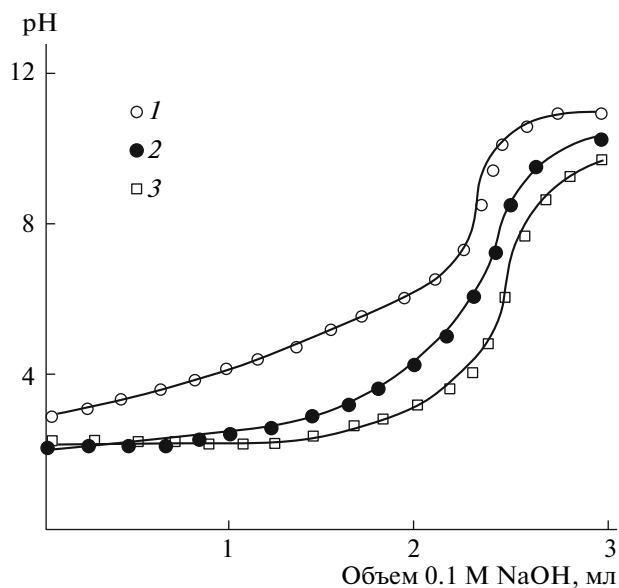


Рис. 5. Кривые потенциметрического титрования водных растворов гепарина (1) и смесей гепарина с ионами II (2); XI (3). Концентрация гепарина и ионов 0.015 осново-моль/л.

мечены существенно более высокие значения степеней превращения θ реакции солеобразования между катионными и кислотными (карбоксильными) фрагментами (рис. 6). Возможно, жесткоцепная структура обоих полимеров (гепарина и азолсодержащего ионена) и размер структурных фрагментов между заряженными центрами в обоих типах макромолекул способствуют стерической комплементарности компонентов и, как следствие, более полному взаимодействию между катионными и кислотными центрами полиэлектролитов. В совокупности с формированием солевых связей между катионными центрами и сульфонатными группами это должно приводить к образованию более прочных комплексов ионенов с гепарином, чем с ПАК.

Как и при реакции с ПАК, в зависимости от соотношения ионена и гепарина в водной среде, могут образовываться нерастворимые и растворимые полиэлектролитные комплексы, что подтверждается данными турбидиметрического титрования (рис. 7). При этом поведение имидазол- и триазолсодержащих ионенов идентично. Область соотношений $z = [\text{ионен}] : [\text{гепарин}]$ 0.7–2.0 соответствует существованию СПЭК, максимальный выход которого приходится на $z = 1.2–1.3$. В данном случае z отражает соотношение ионена и гепарина в пересчете на содержание (в осново-моль) положительно заряженных (для ионена) и отрицательно заряженных групп ($-\text{SO}_3^-$ и $-\text{COO}^-$) (для гепарина) реагирующих компонентов. В области соотношений $z < 0.7$ и $z > 2.0$ возможно образование НПЭК.

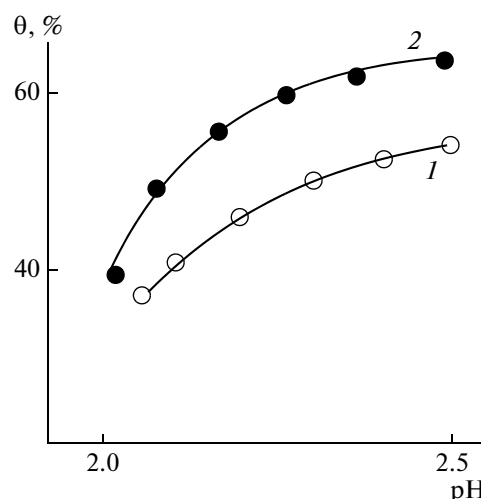


Рис. 6. Зависимость степени превращения θ от pH среды в реакциях гепарина с ионами II (1) и XI (2).

Полученные результаты представляют интерес с точки зрения использования синтезированных ионенов в качестве антагонистов гепарина. Скрининговые испытания антигепариновой активности *in vitro* фотоколориметрическим методом [17] с применением основного красителя азур А показали, что весовое нейтрализующее соотношение для ионенов I–XIV лежит в пределах 0.5–2.0 (в мг ионена на 1 мг гепарина). Следует отметить, что минимальное значение нейтрализующего количества поликатиона присуще известным лучшим

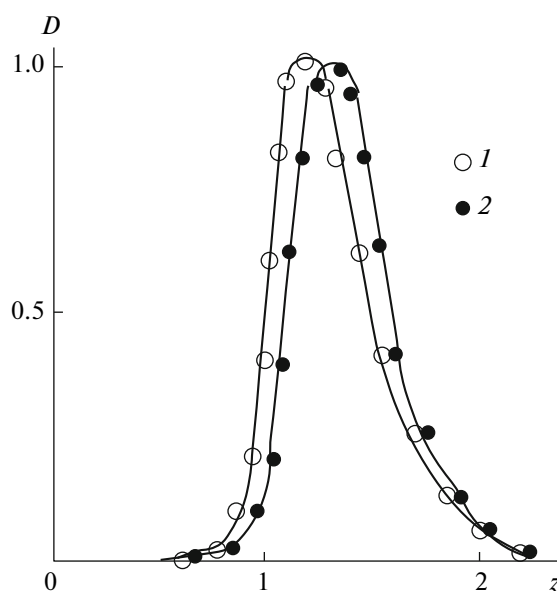


Рис. 7. Кривые турбидиметрического титрования раствора гепарина растворами ионенов II (1) и XI (2) при pH 5.0. Концентрация растворов гепарина и ионенов 0.015 осново-моль/л. $z = [\text{ионен}] : [\text{гепарин}]$.

образцам антидотов гепарина, в том числе применяемым в медицинской практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Платэ Н.А., Васильев А.Е.* Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986.
2. *Berlin A.A., Razvodovskii E.F.* // J. Polym. Sci. C. 1967. V. 5. № 16. P. 369.
3. *Rembaum A., Singer S., Keyzer H.* // J. Polym. Sci. B. 1969. V. 7. № 5. P. 395.
4. *Разводовский Е.Ф., Некрасов А.В., Ениколопан Н.С.* // Высокомолек. соед. А. 1971. Т. 13. № 9. С. 1980.
5. *Schofield K., Grimmet M.R., Keene B.T.* Heteroaromatic Nitrogen Compounds: The Azoles. London; New York, 1976.
6. *Смирнов А.И., Антонович А.А., Кижняев В.Н., Афанасьева Г.В., Чернова О.В., Ефимов В.С.* // Хим.-фармацевт. журн. 1990. Т. 24. № 4. С. 28.
7. Энциклопедия полимеров. М.: Советская энциклопедия, 1972. Т. 1. С. 39.
8. *Гуляева Ж.Г., Зезин А.Б., Разводовский Е.Ф., Берестецкая Т.З.* // Высокомолек. соед. А. 1974. Т. 16. № 8. С. 1852.
9. *Островский В.А., Колдобский Г.И.* Слабые органические основания. Л.: ЛГУ, 1990.
10. *Rembaum A., Baumgartner W., Eisenberg A.* // J. Polym. Sci. B. 1968. V. 6. № 3. P. 159.
11. *Sotoano R., Yen S.P.S., Rembaum A.* // J. Polym. Sci. B. 1968. V. 8. № 7. P. 457.
12. *Гуляева Ж.Г., Полетаева О.А., Калачев А.А., Касакин В.А., Зезин А.Б.* // Высокомолек. соед. А. 1976. Т. 18. № 12. С. 2800.
13. *Гуляева Ж.Г., Зансохова М.Ф., Разводовский Е.Ф., Ефимов В.С., Зезин А.Б., Кабанов В.А.* // Высокомолек. соед. А. 1983. Т. 25. № 6. С. 1238.
14. *Гуляева Ж.Г., Зансохова М.Ф., Зезин А.Б., Кабанов В.А.* // Высокомолек. соед. Б. 1985. Т. 27. № 6. С. 426.
15. *Ефимов В.С., Гуляева Ж.Г., Меньшова Г.И., Разводовский Е.Ф., Зезин А.Б., Лакин К.М.* // Фармакология и токсикология. 1974. Т. 37. № 6. С. 688.
16. *Ефимов В.С., Меньшова Г.И., Гуляева Ж.Г.* // Фармакология и токсикология. 1978. Т. 41. № 4. С. 409.
17. *Чернова О.В.* Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2-й ГММИ, 1983.