

Поступило в редакцию: ноябрь 2013

УДК 547.512; 547.642; 547.665; 543.422.25, 632.951.2

Синтез и биологическая активность аналогов перметрина, содержащих в спиртовом фрагменте 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензильную группу

О.И.Лукашов¹, Н.А.Соколова¹, С.Н.Голосов¹, Н.Е.Кузьмина², П.В.Казаков¹, Н.С.Мирзабекова¹

1) Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии. 111024, Москва, шоссе Энтузиастов, 23, e-mail: dir@gosniiookht.ru

2) Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерство здраво-охранения российской федерации (ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России). 127051, Москва, Петровский бульвар д. 8

Аннотация. Синтезирован ряд аналогов перметрина, содержащих в качестве спиртового компонента 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензильный фрагмент, а во втором положении циклопропанового кольца : CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_n$ ($n = 4,5$). Определена инсектицидная активность новых соединений на комнатных мухах, жуках рисового долгоносика и бобовой тле.

Ключевые слова: перметрин, тетрафторбензильный фрагмент, инсектицидная активность

Пиретроиды являются аналогами природных веществ пиретринов – сложных эфиров циклопропанкарбоновой кислоты, обладающих инсектицидной активностью. Исследования в области пиретроидов продолжаются, включая синтез новых соединений [1-4]. Традиционным направлением синтеза новых пиретроидов является варьирование сложноэфирной группы. В последнее время в литературе появились данные, свидетельствующие о высокой инсектицидной активности аналогов хризантемовой и перметриновой кислот, содержащих в спиртовом фрагменте 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензильную группу [5-9].

Следует отметить, что описаны способы получения биологически активных пиретроидных структур иным путем – заменой гем-диметильной группировки во втором положении циклопропанового кольца на различные функциональные заместители [9-14]. Ранее нами было показано, что аналоги этиловых и 3-феноксibenзиловых эфиров перметриновой кислоты, содержащие алкильные и фенилалкильные заместители во втором положении циклопропанового кольца обладают слабой инсектицидной активностью, но при этом проявляют не типичную для пиретроидов явно выраженную ювеноидную активность [15,16]. Мы предположили, что введение фторбензильной группы в спиртовую часть молекулы новых пиретроидных соединений позволит значительно повысить их инсектицидную активность.

Целью данной работы является синтез и изучение биологической активности производных 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензилового эфира перметриновой кислоты, содержащих во втором положении циклопропанового кольца различные заместители алкильного, фенилалкильного ряда, а так же спиро-производные.

4-Метокси-2,3,5,6-тетрафторбензилциклопропанкарбоксилаты (II) были получены путем взаимодействия 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензилбромида с натриевой солью

соответствующего эфира 2,2-дизамещенной перметриновой кислоты (I) [15] при нагревании реакционной массы в течении 8 – 10 часов при 100°C по следующей схеме:



В индивидуальном виде вещества выделяли колоночной хроматографией. Полученные соединения (IIa-ж) представляют собой маслообразные вещества светло-желтого цвета, нерастворимые в воде и легко растворимые в обычных органических растворителях. Строение новых соединений подтверждено данными ИК, ЯМР-спектроскопии (1H , ^{13}C , 1H - 1H COSY (Correlation Spectroscopy) [16], 1H - ^{13}C HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) [17], хромато-масс-спектрометрии, а также элементным анализом.

Пространственная конфигурация 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензилциклопропанкарбоксилатов 2,2-дизамещенной перметриновой кислоты определена с помощью двумерного ЯМР-эксперимента ROESY (Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy) [18], данные представлены в экспериментальной части.

Исследование биологической активности [20] показало, что полученные соединения обладают слабой инсектицидной активностью по отношению к модельным насекомым, в концентрации 0,1% проявляют близкую по своим величинам инсектицидную активность. Полученные нами, для сравнения, 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензильные производные хризантемовой и перметриновой кислот (IIa и IIб) проявили высокую инсектицидную активность (CK_{50}), превышающую эталоны тетраметрин и перметрин для комнатных мух в 5 и 9 раз, соответственно.

Из данных биологической активности можно сделать вывод о том, что использование фторбензильной группы в спиртовой части молекулы аналогов перметриновой кислоты, имеющих различные группировки во втором положении циклопропанового участка, не повышают их инсектицидную активность. По-видимому, наличие диметильной группы во втором положении циклопропанового кольца является определяющим для проявления пиретроидом его инсектицидной активности. Однако в современной литературе отсутствуют достоверные сведения о роли диметильной группировки: несет ли эта группа чисто структурные функции или участвует в формировании рецепторного участка.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE 300 с рабочей частотой 300 МГц в $CDCl_3$ при комнатной температуре, внутренний стандарт – TMS. ИК спектры получены на спектрометре Perkin-Elmer 1720 в CCl_4 или в тонкой пленке. Хромато-масс-спектры записаны на приборе FISIONS TRIO 1000 с квадрупольным масс-анализатором. Метод ионизации – электронный удар. ВЭЖХ анализ выполняли на жидкостном хроматографе «Миллихром АО-2». Детектор спектрофотометрический, используемые колонки обращенно-фазовые. Колоночную хроматографию проводили на Silica gel 60 (0,040-0,063mm) фирмы Merck с использованием стеклянных колонок с внутренним диаметром 48 мм и длиной 300 мм фирмы KONTES, элюенты – гексан – бензол (1:1), бензол – диэтиловый эфир (9:1). Проверку чистоты и индивидуальности соединений и контроль за ходом реакции осуществляли на пластинах Silica gel 60 F254 Merck.

4-Метокси-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид, ДМФА – коммерческие препараты. Этиловый спирт абсолютировали по методике [21].

Общая методика. Раствор 0,1 ммоль этилового эфира 2,2-дизамещенной перметриновой кислоты (I), 0,11 ммоль гидроксида натрия в 200 мл этилового спирта кипятили 3ч. Спирт отгоняли при пониженном давлении, твердый остаток растворяли в 150 мл ДМФА. К полученному раствору добавляли 0,11 ммоль 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензилбромида и нагревали при 100°C 8ч. ДМФА удаляли в вакууме роторного испарителя, к остатку добавляли 150 мл бензола и промывали водой (3×100 мл). Бензол отгоняли в вакууме на роторном испарителе. Остаток – маслообразный продукт светложелтого цвета – хроматографировали на препаративной колонке, элюент – гексан-бензол. Содержание основного вещества определяли методом ВЭЖХ.

4-Метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловый эфир 2,2-диметил-3-(2-метил-1-пропенил)-циклопропанкарбоновой кислоты (IIa). Выход 83%, выход после разделения на колонке 61%, содержание основного вещества 96%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1735 (C=O эфирн.), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *изомер 1R*3R**: 1.16 с (3H, CH₃), 1.21 с (3H, CH₃), 1.61 д (1H, CH), 1.63 с (3H, CH₃), 1.66 с (3H, CH₃), 1.87 т (1H, CH), 4.05 с (3H, OCH₃), 5.12 д (2H, OCH₂), 5.33 д (1H, CH=); *изомер 1R*3S**: 1.09 с (3H, CH₃), 1.23 с (3H, CH₃), 1.35 д (1H, CH), 1.66 с (3H, CH₃), 1.70 с (3H, CH₃), 2.04 т (1H, CH), 4.05 с (3H, OCH₃), 4.85 д (1H, CH=), 5.12 д (2H, OCH₂). ^{13}C , δ , м.д., *изомер 1R*3R**: 14.50, 17.97, 26.55, 28.40, 28.87, 30.72, 32.43, 52.63, 61.73 т (^4J 4.2 Гц), 107.83 т (^2J 17.4 Гц), 117.77, 134.91, 138.85 т (^2J 4.2 Гц), 139.60 д (^1J 248.6 Гц), 142.30 д (^1J 248.6 Гц), 144.23 д (^1J 248.6 Гц), 147.42 д (^1J 248.6 Гц), 170.14, *изомер 1R*3S**: 18.14, 20.08, 21.81, 25.21, 28.86, 33.01, 34.25, 53.05, 61.78 т (^4J 4.2 Гц), 107.83 т (^2J 17.4 Гц), 120.79, 135.61, 138.85 т (^2J 4.2 Гц), 141.0, д (^1J 248.6 Гц), 145.90 д (^1J 248.6 Гц), 170.01. Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ 360. Найдено, %: С 59.75; Н 5.39; F 21.49. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{O}_3$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 60.00; Н 5.59; F 21.09. M 360.35.

4-Метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловый эфир 3-(2,2-дихлорэтинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (IIб). Выход 81%, выход после разделения на колонке 57%, содержание основного вещества 96%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1735 (C=O эфирн.), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *изомер 1R*3R**: 1.19 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.85 д (1H, CH), 2.05 к (1H, CH), 4.09 с (3H, OCH₃), 5.20 с (2H, OCH₂), 6.26 д (1H, CH=). *изомер 1R*3S**: 1.23 с (3H, CH₃), 1.36 с (3H, CH₃), 1.67 д (1H, CH), 2.33 д, д (1H, CH), 4.13 с (3H, OCH₃), 5.25 с (2H, OCH₂), 5.65 д (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д., *изомер 1R*3R**: 15.37, 22.60, 27.71, 30.68, 31.36, 53.84, 62.07 т (^4J 4.2 Гц), 107.41 т (^2J 17.4 Гц), 120.85, 124.61, 139.01 т (^2J 4.2 Гц), 140.81 д (^1J 248.6 Гц), 145.94 д (^1J 248.6 Гц), 170.71; *изомер 1R*3S**: 19.99, 22.46, 29.35, 33.20, 34.36, 53.66, 62.08 т (^4J 4.2 Гц), 107.41 т (^2J 17.5 Гц), 122.27, 126.82, 139.01 т (^2J 4.8 Гц), 140.81 д (^1J 246.8 Гц), 145.77 д (^1J 248.6 Гц), 170.31. Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ 401. Найдено, %: С 47.78; Н 3.32; F 19.11; Cl 17.82. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{Cl}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 47.90; Н 3.52; F 18.94; Cl 17.67. M 401.19.

4-Метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловый эфир 2-метил-3-(2,2-дихлорэтинил)-2-этилциклопропанкарбоновой кислоты (IIв). Выход 76%, выход после разделения на колонке 52%, содержание основного вещества 98%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1735 (C=O эфирн.), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *изомер 1R*2R*3S**: 0.89 т (3H, CH₃), 1.23 с (3H, CH₃), 1.36 м (2H, CH₂), 1.67 д (1H, CH), 2.33 д, д (1H, CH), 4.13 с (3H, OCH₃), 5.25 с (2H, OCH₂), 5.65 д (1H, CH=); *изомер 1R*2R*3R**: 1.01 с (3H, CH₃), 1.19 с (3H, CH₃), 1.30 м (2H, CH₂), 1.85 д (1H, CH), 2.05 к (1H, CH), 4.09 с (3H, OCH₃), 5.20 с (2H, OCH₂), 6.26 д (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д., *изомер 1R*2R*3S**: 14.46, 19.99, 22.46, 29.35, 33.20, 34.36, 53.66, 62.08 т (^4J 4.2 Гц), 107.41 т (^4J 17.4 Гц), 122.27, 126.82, 139.0 т (^4J 4.2 Гц), 140.8 д (^1J 248.6 Гц), 145.77 д (^1J 248.6 Гц), 170.3; *изомер 1R*2R*3R**: 13.96, 15.37, 22.60, 27.71, 30.68, 31.36, 53.84, 62.07 т (^4J 4.2 Гц), 107.41 т (^4J 17.4 Гц), 120.85, 124.61, 139.0 т (^4J 4.2 Гц), 140.8 д (^1J 248.6 Гц), 145.94 д (^1J 248.6 Гц), 170.7. Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ 415. Найдено, %: С 49.05; Н 3.64; F 18.57; Cl 17.34. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{Cl}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 49.18; Н 3.88; F 18.30; Cl 17.08. M 415.21.

4-Метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловый эфир 2-пропил-3-(2,2-дихлорэтинил)-2-этилциклопропанкарбоновой кислоты (IIг). Выход 80%, выход после разделения на колонке 56%, содержание основного вещества 97%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1735 (C=O эфирн.), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *изомер 1R*2R*3S**: 0.84 т (3H, CH₃), 0.87 т (3H, CH₃), 1.20 (1H, CH₂), 1.36 м (2H, CH₂), 1.49 (1H, CH₂), 1.66 м (2H, CH₂), 1.79 д (1H, CH), 2.03 д, д (1H, CH), 4.10 с (3H, OCH₃), 5.15 с (2H, OCH₂), 6.30 д (1H, CH=); *изомер 1R*2S*3S**: 0.84 т (3H, CH₃), 0.87 т (3H, CH₃), 1.24 (1H, CH₂), 1.36 м (2H, CH₂), 1.60 (1H, CH₂), 1.60 м (2H, CH₂), 1.79 д (1H, CH), 2.03 д, д (1H, CH), 4.08 с (CH, OCH₃), 5.20 с (2H, OCH₂), 6.38 д (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д., *изомер 1R*2R*3S**: 10.20, 13.99, 17.56, 19.24, 30.64, 32.14, 36.97, 39.78, 53.40, 62.06 т (^4J 4.2 Гц), 107.69 т (^2J 17.4 Гц), 120.72, 124.38, 139.0 т (^2J 4.2 Гц), 140.72 д (^1J 248.6 Гц), 145.86 д (^1J 248.6 Гц), 170.0; *изомер 1R*2S*3S**: 10.22, 13.99, 19.11, 26.11, 30.77, 31.07, 32.57, 36.76, 53.84, 62.06 т (^4J 4.2 Гц), 107.69 т (^2J 17.4 Гц), 120.66, 124.49, 139.0 т (^4J 4.2 Гц), 140.72 д (^1J 248.6 Гц), 145.86 д (^1J 248.6 Гц), 170.0. Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ 429. Найдено, %: С 50.17; Н 3.84; F 17.96; Cl 16.73. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{Cl}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 50.37; Н 4.23; F 17.70; Cl 16.52. M 429.24.

4-Метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловый эфир 2-бензил-2-метил-3-(2,2-дихлорэтинил)циклопропанкарбоновой кислоты (IIд). Выход 75%, выход после разделения на колонке 52%, содержание основного вещества 97%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1735 (C=O эфирн.), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *изомер 1R*2R*3R**: 1.22 с (3H, CH₃), 2.04 д (1H, CH), 2.28 т (1H, CH), 2.73 д (1H, CH₂), 2.82 д (1H, CH₂), 4.10 с (3H, OCH₃), 5.20 с (2H, OCH₂), 6.34 д (1H, CH=), 7.20 д (2H, C₆H₅), 7.27 м (1H, C₆H₅), 7.32 м (2H, C₆H₅); *изомер 1R*2R*3S**: 1.21 с (3H, CH₃), 1.98 д (1H, CH), 2.40 д-д (1H, CH), 2.73 д (1H, CH₂), 2.82 д (1H, CH₂), 4.12 с (3H, OCH₃), 5.20 с (2H, OCH₂), 5.79 д (1H, CH=), 7.20 д (2H, C₆H₅), 7.27 м (1H, C₆H₅), 7.32 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д., *изомер 1R*2R*3R**: 12.91, 29.86, 30.95, 32.08, 46.86, 53.52, 62.07 т (^4J 4.2 Гц), 107.41 т (^2J 17.4 Гц), 121.35, 124.29, 126.8, 128.4, 129.3, 137.6, 139.01 т (^2J 4.2 Гц), 140.8 д (^1J 248.6 Гц), 145.94 д (^1J 248.6 Гц), 169.8; *изомер 1R*2R*3S**: 17.33, 31.71, 32.49, 34.06, 41.79, 53.84, 62.07 т (^4J 4.2 Гц), 107.41 т (^2J 17.4 Гц), 122.61, 124.64, 126.7, 128.5, 128.9, 138.1, 139.0 т (^2J 4.2 Гц), 140.8 д (^1J 248.6 Гц), 145.94 д (^1J 248.6 Гц), 170.1. Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ 477. Найдено, %: С 55.15; Н 3.51; F 16.23; Cl 16.03. C₂₂H₁₈F₄Cl₂O₃. Вычислено, %: С 55.36; Н 3.80; F 15.92; Cl 14.86. M 477.29.

4-Метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловый эфир 3-(2,2-дихлорэтинил)-спиро[2.5]октановой кислоты-(IIe). Выход 77%, выход после разделения на колонке 55%, содержание основного вещества 96%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1735 (C=O эфирн.), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.36 м (2H, C₆H₁₀), 1.47 м (1H, C₆H₁₀), 1.48 м (2H, C₆H₁₀), 1.53 м (2H, C₆H₁₀), 1.60 м (2H, C₆H₁₀), 1.63 м (1H, C₆H₁₀), 1.69 м (1H, CH), 2.24 д-д (1H, CH), 4.08 с (3H, OCH₃), 5.17 с (2H, OCH₂). 5.59 д (CH=). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.36, 25.50, 25.97, 29.93, 32.53, 32.60, 33.04, 36.86, 53.66, 62.04 т (^2J 4.2 Гц), 121.87, 126.49, 107.45 т (^2J 17.4 Гц), 139.1 т (^2J 4.2 Гц), 140.7 (^1J 248.6 Гц), 145.84 (^1J 248.6 Гц), 170.35. Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ 441. Найдено, %: С 51.49, Н 3.93; F 17.44; Cl 16.17. C₁₉H₁₈F₄Cl₂O₃. Вычислено, %: С 51.72; Н 4.11; F 17.22; Cl 16.07. M 441.25.

4-Метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловый эфир 3-(2,2-дихлорэтинил)-спиро[2.4]гептановой кислоты (IIж). Выход 79%, выход после разделения на колонке 58%, содержание основного вещества 96%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1735 (C=O эфирн.), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.57 м (4H, C₅H₈), 1.59 д (1H, CH), 1.63 м (4H, C₅H₈), 2.32 д-д (1H, CH), 4.03 с (3H, OCH₃), 5.11 с (2H, OCH₂), 5.43 д (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д., 25.74, 25.90, 31.72, 32.42, 32.63, 34.33, 39.51, 53.56, 62.04 т (^2J 4.2 Гц), 107.63 т (^2J 17.4 Гц), 121.51, 127.50, 139.1 т (^2J 4.2 Гц), 140.7 д (^1J 248.6 Гц), 145.84 д (^1J 248.6 Гц), 170.67. Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ 427. Найдено, %: С 50.23; Н 3.43; F 18.32; Cl 16.27. C₁₈H₁₆F₄Cl₂O₃. Вычислено, %: С 50.61; Н 3.77; F 17.79; Cl 16.60. M 427.23.

Оценка инсектицидной активности

Опыты проводили (скрининговые испытания в отсекающей концентрации 0.1 %) в лабораторных условиях на стандартных чувствительных лабораторных расах комнатных мух *Musca domestica* L., жуков рисового долгоносика *Calandra oryzae* L., свекловичной (бобовой) тли *Aphis fabae* Stock., а также обыкновенного паутиного клеща *Tetranychus urticae* Koch. Для нахождения величины СК₅₀ вещество испытывали в последовательно увеличивающихся концентрациях и определяли % гибели биообъектов от каждой концентрации. Все опыты проводили в трехкратной повторности.

Авторы выражают благодарность сотрудникам института ВНИИХСЗР за помощь в проведении биологических тестов синтезированных соединений.

Список литературы

1. Laskowski D.A. *Reviews of Toxicology*. // **2002**, 174, 49.
2. Галин Ф.З., Рахимов Р.Г., Вирипаев Е.М., Богданов М.П., Амирханов Д.В., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. // **2002**, 36, 826.
3. Sun Kim S., Jun Kwack S., Da Lee R. // *J Tox. Environ Health*. **2005**, 68, 2277.
4. Ma, J., Huang, R., Feng, L., Chai, Y. *Prog. In Natural Cl.* **2002**, 12, 271.
5. Mori T., Iwasaki T., Sugano M., Shono Y., Matsuo N. // *Jap. Pat.* 2003–206264. С.А. **2003**, 139:133688.

6. Souda H., Iwakura K. // EP 1547995. C.A. **2004**, 140:99136.
7. Ujihara K, Mori T, Iwasaki T, Sugano M, Shono Y, Matsuo N. // *Biosci. Biotech. Biochem.* **2004**, 68, 170.
8. Brown S. M., Gott B. D. // PCT, 2003/053905. C.A. **2003**,139:85510
9. Nishii Y, Maruyama N, Wakasugi K, Tanabe Y. // *Bioorg. Med Chem.*, **2001**, 9, 33.
10. Nägele, U.M., Hanack, M. // *Lieb. Ann.* **1989**, 847.
11. Wilkerson M. G., Norton S. // *J. Agric. Food Chem.*, **1981**, 29, 572.
12. Nishii Y., Wakimura K., Tsuchiya T., Nakamura Sh., Tanabe Y. J. // *Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1996**, 1, 1243.
13. Kondo K. // US 4999451. *РЖХим.* **1992**, 1492П.
14. Souda H., Iwakura K. // EP 1227077. C.A **2002** 137:124945.
15. Мирзабекова Н.С., Кузьмина Н.Е., Лукашов О И., Соколова Н А., Голосов С.Н., Казаков П.В., Перлова Т.Г., Потапова В.В, Хейнман В.А., Иванова Г.Б.// *ЖОрХ*, **2008**.Т.44, вып.8, стр.1153.
16. Мирзабекова Н.С., Кузьмина Н.Е., Лукашов О И., Соколова Н А., Голосов С.Н., Казаков П.В., Перлова Т.Г., Потапова В.В, Хейнман В.А., Иванова Г.Б. // *ЖОрХ*, **2009**. 45.вып.3 стр. 367.
17. Nagayama K., Kumar A., Wuthrich K., Ernst R. R. // *J. Magn. Reson.* **1980**, 40, 321.
18. Bax A., Subramanian S. // *J. Magn. Reson.* **1986**, 67, 565.
19. A. Bax and D. G. Davis, // *J. Magn. Reson.* **1985**, 63, 207.
20. Гар К.А. // Методы испытания токсичности и эффективности инсектицидов. М.: Наука, **1963**, 296.
21. Гордон А., Форд Р. // Спутник химика. М.: Мир, **1976**, 544 с.

Статья представлена членом редколлегии А.Ф. Елеевым