

УДК 547.48 : 541.49.632

## МЕТАЛЛСОДЕРЖАЩИЕ КОМПЛЕКСЫ ЛАКТАМОВ, ИМИДАЗОЛОВ, БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

*Кукаленко С. С., Бовыкин Б. А.,  
Шестакова С. И., Омельченко А. М.*

Обобщены результаты новейших исследований, касающихся проблемы синтеза металлсодержащих комплексных соединений лактамов, имидазолов и бензимидазолов, их строения и устойчивости в растворах. Приведены некоторые данные по биологической активности (пестицидной и фармакологической) и изучению механизма физиологического действия.

Библиография — 190 ссылок.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1152
II. Комплексные соединения лактамов	1153
III. Металлсодержащие комплексы имидазолов и бензимидазолов	1158
IV. Биологическая активность комплексных соединений лактамов, имидазолов и бензимидазолов	1166

### I. ВВЕДЕНИЕ

Одним из аспектов использования координационных соединений переходных металлов является их применение в качестве биологически активных веществ. Участие ионов металлов и их комплексов в биологических процессах освещено в ряде монографий [1—4]. В последнее время все большее внимание исследователей привлекают биokoординационные соединения, которые могут быть использованы в качестве биологически активных препаратов в медицине и в сельском хозяйстве [5—11]. В медицинской практике представляет интерес использование комплексных соединений микроэлементов с такими биологически активными веществами, как витамины, гормоны, нуклеиновые кислоты и др. Многие лекарства представляют собой лиганды, специфически взаимодействующие с ионами определенного металла или группы металлов. В последние годы на основе металлокомплексов создан ряд препаратов, обладающих антиканцерогенной, антибактериальной, антивирусной активностью; некоторые из них используются в клинической и экспериментальной медицине.

Известно, что неорганические соли микроэлементов ввиду их токсичности и высокой фитотоксичности не нашли широкого применения в сельскохозяйственном производстве. Однако комплексы, содержащие микроэлементы и органические соединения, как правило, биологически более активны и менее токсичны. В мировом ассортименте химических средств защиты растений металлсодержащие соединения занимают важное место [12]. Так, одной из групп фунгицидов являются различные соединения меди, которые широко применяются для борьбы с болезнями растений; для некоторых из этих болезней соединения меди не могут быть заменены другими препаратами.

Комплексные соединения, предлагаемые для использования в сельском хозяйстве, как правило, даже при более низких концентрациях обладают большей эффективностью по сравнению с ионами металлов и органическими молекулами, входящими в их состав. Они вносят микроэлементы, недостающие растениям, не фитотоксичны, обладают широким спектром действия, устойчивы к действию света и тепла, и, что

самое важное, не токсичны или малотоксичны для теплокровных. Комплексные соединения позволяют объединять в молекулы несколько биометаллов или несколько различных молекул, обладающих биологической активностью и действующих синергетически, от чего общий эффект значительно усиливается. Комплексы действуют медленнее солей, но их действие длительнее и безопаснее для сельскохозяйственных культур.

Препараты на основе комплексных соединений значительно улучшают пестицидные свойства полимерных материалов и композиций на их основе.

Эффективно использование комплексных соединений и солей в смеси с другими пестицидами для создания биоцидных красок, которые идут на покрытие днищ судов и других подводных конструкций [13].

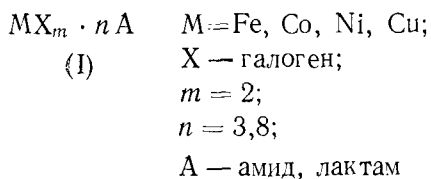
Быстрое развитие биокоординационной химии непосредственно связано и с изучением роли металлокомплексов в жизненно важных процессах. Одним из вопросов является исследование механизма действия физиологически активных веществ на биологические мембраны, ферменты и т. д. Здесь большое значение имеют мембранно-активные соединения, способствующие избирательному переходу ионов металлов через биологические и искусственные мембраны, что в основе своей связано с процессом комплексообразования.

Из различных классов биологически активных координационных соединений привлекают внимание комплексы, содержащие в качестве лигандов азотсодержащие гетероциклы [14]. Перспективны в этом плане металлсодержащие комплексы лактамов и азолов, которые играют важную роль в биологических процессах, а также находят применение в качестве фармакологических препаратов и эффективных средств защиты растений.

Настоящий обзор посвящен последним достижениям в области комплексных соединений солей переходных металлов с некоторыми азотсодержащими гетероциклами — лактамами, имидазолами и бензимидазолами. В нем изложены современные данные по синтезу, строению и биологической активности этих комплексов.

## II. КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЛАКТАМОВ

Комплексные соединения лактамов с солями тяжелых металлов (I) впервые были получены в пятидесятых годах [15].

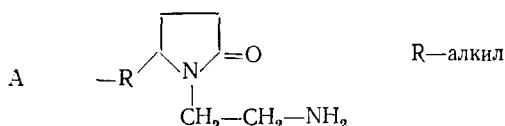


Соединения (I) легко образуются из исходных реагентов при нагревании до 40—160°С в присутствии растворителя (ТГФ, метанол, этанол) или в избытке исходного амида [15—17]. Как правило, на 1 моль соли металла применяется от 3 до 10 молей амида.

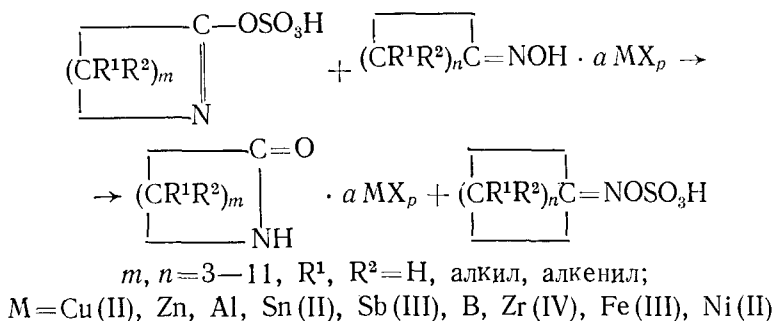
Мадан с соавт. [18—20] предложил способ получения медьсодержащих комплексов лактамов взаимодействием лактама с хлорной медью, предварительно обезвоженной кипячением в 2,2-диметоксипропане в течение 2 ч. Так был синтезирован ряд металлсодержащих комплексов бутиролактама и ε-капролактама. Комплексные соединения 8-каприллактама с солями кобальта описаны в работе [21]. Их получают в эфире ортомуравьиной кислоты (триизопропоксиметане).

Синтезированы также комплексные соединения 5-алкил-1-(β-аминоэтил)-2-пирролидонов с солями платины и палладия [22] формулы (I),

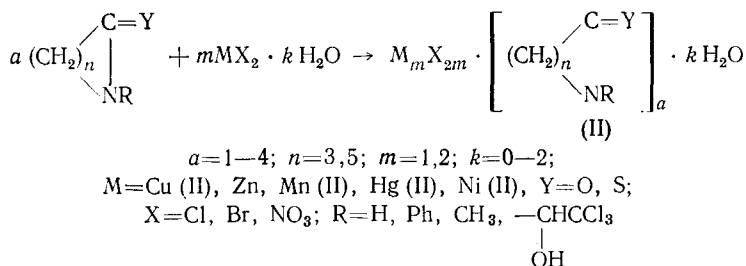
где  $M = \text{Pt}, \text{Pd}$ ;  $X = \text{Cl}, \text{Br}$ ;  $m = n = 2$ ;



Другой способ получения металлсодержащих комплексов лактамов [23—24] заключается во взаимодействии между лактам-О-сульфатами и комплексами алициклических кетоксимов с галогенидами металлов (кислотами Льюиса):



Комплексные соединения незамещенных и N-замещенных лактамов и тиолактамов с солями тяжелых металлов общей формулы (II) описаны в работах [35—38]. Они получают взаимодействием соответствующих лактамов с солями тяжелых металлов в абсолютном этиловом спирте при комнатной температуре или при кипячении:



Комплексы подобного типа, где комплексообразование идет без отщепления подвижного водорода, чаще всего представляют собой кристаллические соединения, которые могут содержать кристаллизационную воду, взятую из растворителя или из окружающей среды. Их можно перевести в безводные комплексы перекристаллизацией из безводного растворителя, такого, как ТГФ. Комплексные соединения (I), как правило, растворимы в воде и во многих органических растворителях. Образующиеся растворы обычно устойчивы, но иногда при их нагревании комплексные соединения распадаются на исходные амиды и соли тяжелых металлов. Нагревание комплексов выше температуры плавления также может приводить к распаду на исходные компоненты. Соединения (I) могут использоваться как катализаторы карбонилирования, причем во многих случаях каталитическая активность комплексных соединений выше, чем простых солей [15]. Комплексные соединения, описанные в работах [18—20], устойчивы при нормальных условиях, не подвергаются фотохимическому разложению и разложению при нагревании до  $120^\circ \text{C}$ . Все исследованные комплексы капролактама ведут себя как сильные электролиты.

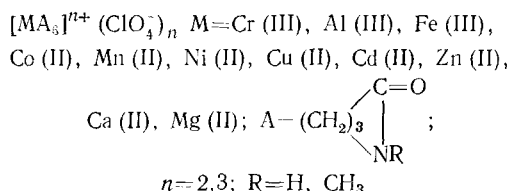
За последнее время в литературе появилось большое количество работ, посвященных установлению структуры и определению устойчивости комплексных соединений лактамов [39—44]. Как правило, для установления структуры используются ИК-, УФ-, ЯМР-, ЭПР-спектроскопия, рентгеноструктурный и рентгенофазовый анализы. Для комплексных

соединений лактамов методы ИК- и ЯМР-спектроскопии надежно показывают тип координации. Координация с комплексообразователем осуществляется, как правило, по кислородному атому, о чем свидетельствует смещение частоты карбонильной группы на 30—40 см<sup>-1</sup> в низкочастотную область по сравнению со свободным лактамом. Небольшие изменения частоты валентных колебаний NH в ИК-спектрах говорят лишь об общей перестройке молекулы лиганда в процессе комплексообразования. Лактамы являются монодентатными лигандами. Константы устойчивости комплексных соединений определяются, как правило, полярографическим методом и методом потенциометрического титрования. В работах [42—44] исследовались некоторые физико-химические свойства металлсодержащих комплексов лактамов. Методом дериватографии определялось количество молекул кристаллизационной воды, изучалась молярная электропроводность в расплаве и в растворах этих комплексов.

Наиболее подробно физико-химические свойства комплексов лактамов исследовались в работах [18—20].

Показано, что координация лиганда с переходным металлом осуществляется по карбонильному кислороду лиганда.

Перхлораты этих комплексов имеют общую формулу



Галогенсодержащие комплексы  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  показывают, однако, значительные структурные различия по сравнению с перхлоратными комплексными соединениями. Для кобальтсодержащих комплексов  $[\text{CoA}_6]^{2+}[\text{CoX}_4]^{2-}$ , где  $\text{X}=\text{Cl, Br, I, NCS}$ , характерно октаэдрическое строение катиона и тетраэдрическое строение анниона. Медь- и марганецсодержащие комплексы включают одну или две молекулы лиганда A:  $\text{MA}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{MACl}_2$ . Железохлоридный комплекс имеет формулу  $[\text{FeA}_4\text{Cl}_2][\text{FeCl}_4]$ . Все эти комплексы были охарактеризованы ИК-спектрами, электронными спектрами; изучалась их электропроводность и магнитная восприимчивость.

В работе [45] исследованы координационные соединения солей цинка с лактамами. Полученные соединения идентифицировали методом ИК-спектроскопии, изучены также некоторые их свойства: молекулярная электропроводность, термическая устойчивость, которая важна для применения таких соединений в качестве активаторов полимеризации лактамов. Показано, что связь между атомом цинка и лактамом осуществляется через атом кислорода. Найдено, что у всех изучаемых соединений координирован и анион. Все эти комплексные соединения не содержат ни воду, ни растворитель. Увеличение лактамного цикла при переходе от капролактама к каприллактам в случае комплексов хлорида и бромида на строении молекул не сказывается. У иод- и родансодержащих комплексов при увеличении лактамного цикла координируется меньшее число молекул. Комплексный катион  $[\text{ZnA}_6]^{2+}$  с этими анионами не образуется. Наибольшей термической устойчивостью обладают бромиды, затем хлориды.

Описаны комплексные соединения солей трехвалентного хрома с пирролидоном и капролактамом [48]. С помощью ИК-спектров доказана их структура. Установлены состав и строение комплексных соединений 5-алкил-1-(β-аминоэтил)-2-пирролидонов с солями платины и палладия [22]. Сравнение ИК-спектров комплексов и исходных лигандов показывает значительное смещение полос  $\nu_{\text{NH}_2}$  в низкочастотную область, что свидетельствует об участии атомов азота аминогруппы в координации с металлом. Наличие в спектрах исходных лигандов широ-

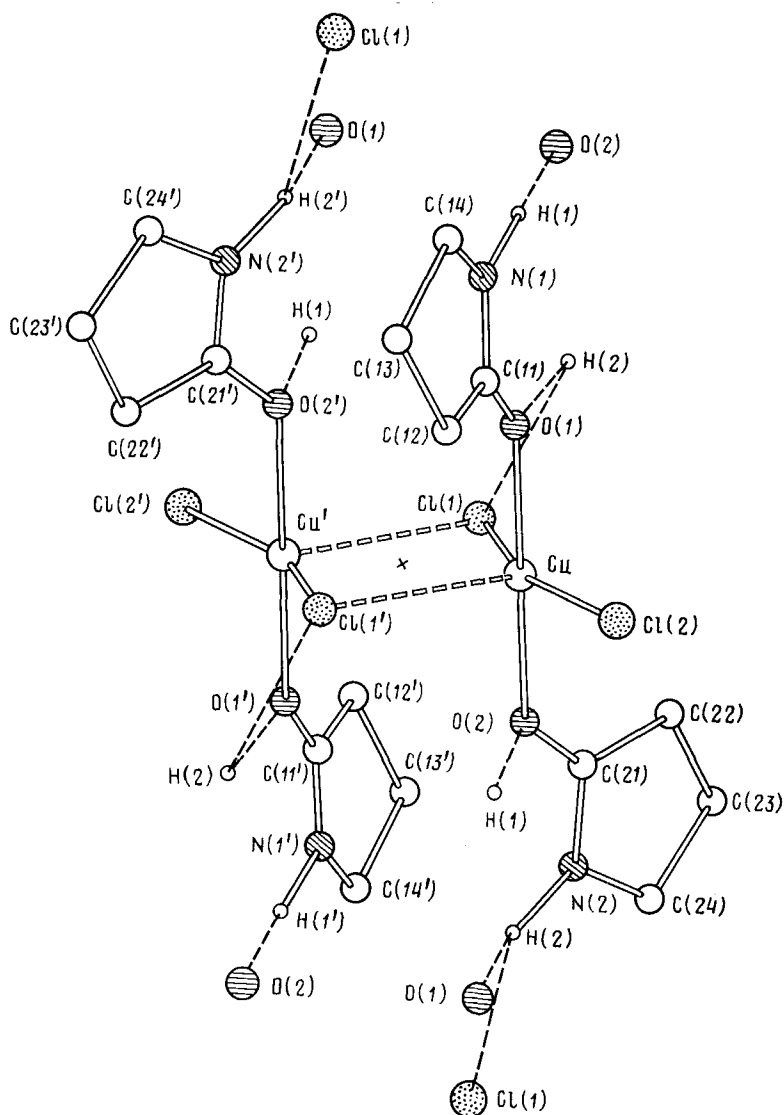


Рис. 1. Строение димера в кристаллической структуре комплекса  $\text{CuCl}_2$  с пирролидоном-2: Атомы H групп  $\text{CH}_2$  не показаны [51]

кой полосы валентных колебаний группы  $\text{NH}_2$  при  $3400\text{--}3300\text{ см}^{-1}$  и достаточно низкая частота валентного колебания карбонильной группы ( $1705\text{--}1709\text{ см}^{-1}$ ) свидетельствуют о внутримолекулярной водородной связи в лигандах. При комплексообразовании происходит разрыв водородной связи, о чем говорит повышение  $\nu_{\text{C=O}}$  до  $1722\text{ см}^{-1}$ . Последним обстоятельством подтверждается также то, что группа  $\text{C=O}$  лиганда в координации не участвует (в противном случае частота группы  $\text{C=O}$  в комплексе была бы ниже, чем в свободном лиганде). Атом азота гетероцикла также не принимает участия в комплексообразовании, что можно объяснить наличием мезомерного эффекта, за счет которого электронная плотность на азоте цикла снижается.

Таким образом, анализируя физико-химические данные различных авторов (в основном данные ИК-спектроскопии), можно прийти к выводу, что в комплексах незамещенных и N-алкилзамещенных лактамов координация лиганда с металлом осуществляется по кислородному типу, а в случае 1-( $\beta$ -аминоэтил)замещенных лактамов — по азоту аминогруппы. Атом азота гетероцикла не принимает участия в комплексообразовании.

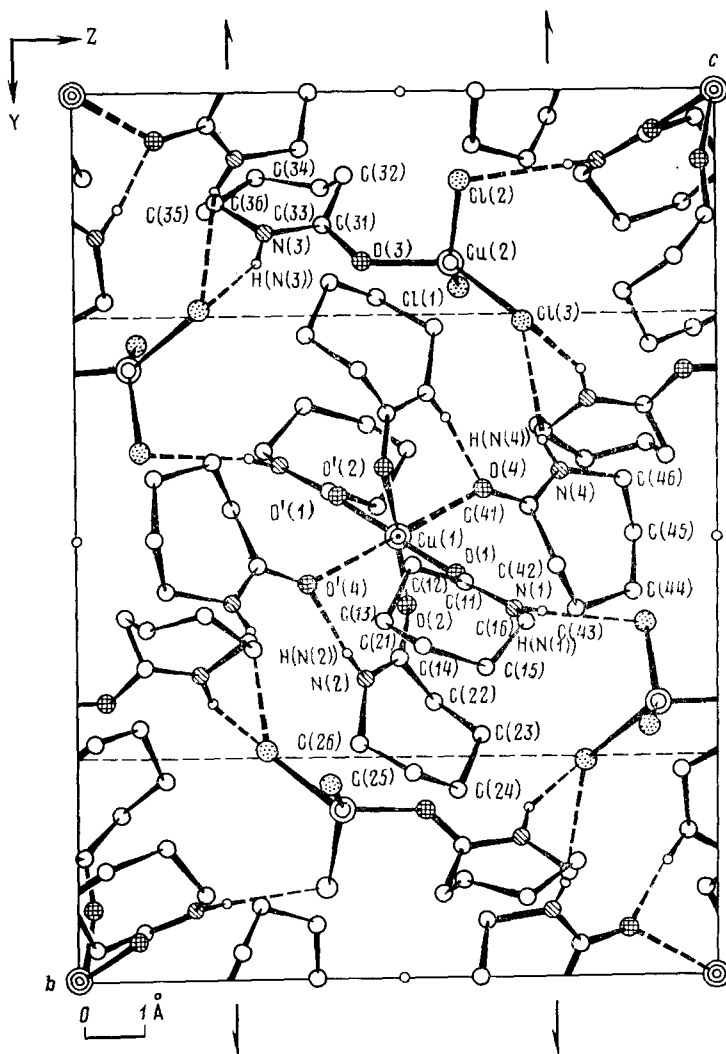


Рис. 2. Структура комплекса  $\text{CuCl}_2$  с капролактамом в проекции вдоль оси  $a$  (атомы  $\text{H}$  групп  $\text{CH}_2$  не показаны): штриховые линии — водородные связи и дополнительные координационные взаимодействия [52]

Строение соединений (II), описанных в работах [35—38], доказано с помощью ИК-спектров; наличие молекул кристаллизационной воды подтверждается методом дериватографии, изучена также молекулярная электропроводность комплексов.

Соединения (II), представляющие собой дипирролидономедь(II)дихлорид и трикапролактамомедь(II)дихлорид моногидрат, были исследованы рентгенофазовым и рентгеноструктурным методом [51—52]. Для монокристалла  $\text{Cu(II)}_2\text{Cl}_2$ , где П — пирролидон, описана структура, изображенная на рис. 1. В кристалле молекулы объединены в димеры с сильно асимметричными мостиками  $\text{Cu} \dots \text{Cl} \dots \text{Cu}$ . Координация атома меди — промежуточная между квадратной и тригонально-бипирамидальной (с атомами лиганда в аксиальных положениях). Свободное координационное место в *транс*-положении к атому хлора экранировано не полностью ( $< 159^\circ$ ).

Для комплекса с капролактамом имеет место иная картина. Структура трикапролактамомедь(II)дихлорида моногидрата ионная (рис. 2). Он построен из катионов  $[\text{Cu(КЛ)}_6]^{2+}$  (где КЛ — капролактam), имеющих кристаллографическую симметрию с ионом  $\text{Cu}^{2+}$  в центре симметрии, и анионов  $[\text{CuCl}_3(\text{КЛ})]^-$ , имеющих вдвое большую кратность. Таким образом, комплекс имеет формулу  $[\text{Cu(КЛ)}_6]^{2+}[\text{CuCl}_3(\text{КЛ})]_2^-$ . Мо-

лекула кристаллизационной воды, очевидно, отщепляется в момент выращивания монокристалла. Капролактam, подобно пирролидону, является монодентатным лигандом и координирован с атомом меди через кислородный атом.

Атом меди в анионе имеет координационное число 4 (3 связи  $\text{Cu—Cl}$  и одна связь  $\text{Cu...O}$ ). В катионе же медь имеет координационное число  $4+2$ , т. е. 4 нормальных координационных связи и две ослабленные связи  $\text{Cu—O}(4)$  и  $\text{Cu—O}(4')$ . Они отвечают весьма слабым взаимодействиям металл—кислород. Конформация капролактама во всех случаях «кресло». Она характерна также и для свободного капролактама. Катионы и анионы объединяются водородными связями в бесконечно гофрированный слой.

Анализ ИК-спектров соединений (II) показывает, что частоты колебаний карбонильной группы понижены на  $40\text{—}45\text{ см}^{-1}$  по сравнению со свободными лигандами. Участие атома кислорода в комплексообразовании не может не изменить лактамную систему, поэтому и наблюдаются смещения в области частот валентных колебаний  $\nu_{\text{NH}}$ , однако связь  $\text{M—N}$  не образуется. Из вышесказанного следует, что лактамсодержащие комплексы имеют совершенно разную структуру в зависимости от величины цикла лактама. Пирролидоновый комплекс имеет ковалентную структуру и представляет собой в кристаллическом состоянии димер, капролактамовый комплекс имеет ионную структуру и представляет собой полимер.

Анализ литературы, приведенной в этой главе, показывает, что все комплексные соединения лактамов с солями тяжелых металлов хорошо растворимы в воде, в полярных органических растворителях и плохо — в неполярных; они устойчивы при нормальных условиях и ведут себя как сильные электролиты [18—20].

В своем составе комплексные соединения могут содержать или не содержать молекулы кристаллизационной воды. Наиболее удобные способы их получения основаны на непосредственном взаимодействии лиганда с солями тяжелых металлов в полярном растворителе.

Для установления их структуры используются современные физико-химические методы: ИК-, УФ-, ЯМР-, ЭПР-спектроскопия; определение электронной проводимости, магнитной восприимчивости. Однако самыми надежными методами, однозначно устанавливающими строение комплексного соединения и пространственное расположение атомов в молекуле, являются рентгеноструктурный и рентгенофазовый анализы.

К сожалению, эти методы нельзя применить для установления структуры всех комплексных соединений, так как рентгеноструктурный анализ связан с выращиванием монокристалла, а это возможно осуществить не во всех случаях.

### III. МЕТАЛЛСОДЕРЖАЩИЕ КОМПЛЕКСЫ ИМИДАЗОЛОВ И БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Ранние работы по химии координационных соединений имидазолов и бензимидазолов освещены в обзоре [61]. Позднее была опубликована статья по синтезу и строению комплексов азолов с галогенидами металлов [62].

Комплексы азолов обычно получают взаимодействием компонентов при нагревании в органических растворителях или сплавлением азолов с галогенидами металлов [63—72]. Часто данные способы синтеза приводят к соединениям, содержащим большое количество молекул растворителя. Поэтому для получения комплексов с низкими координационными числами применяют разложение их кристаллосольватов в вакууме при температуре  $80\text{—}150^\circ\text{C}$ . В некоторых случаях присутствие растворителей приводит к образованию продуктов сольволиза и замещения.

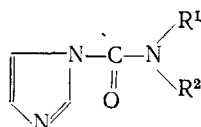
В случае труднорастворимых солей металлов применяют метод лигандного обмена. Для этого получают сначала малоустойчивые, но хо-

рошо растворимые комплексы солей  $\text{MX}_n$  ( $\text{X}$  — галоген), например с эфирами или ацетонитрилом, а затем их используют в реакциях с растворами имидазолов или бензимидазолов. Такой метод, в частности, используется для получения комплексов одновалентной меди. Реакцию лигандного обмена проводят в инертной атмосфере [73—76].

Синтезированные комплексы могут содержать от одной до шести молекул лигандов. Количество координированных групп мало зависит от основности производных имидазола, однако это свойство имеет значение при синтезе соединений с бензимидазолом и его замещенными. Так, для имидазола ( $\text{p}K_a=7$ ) выделены комплексы, содержащие от одной до шести молекул азота [65—70], в то время как для бензимидазола ( $\text{p}K_a=5,53$ ) легко получаются лишь соединения состава  $\text{MX}_2 \cdot 4\text{HA}$  [74, 75].

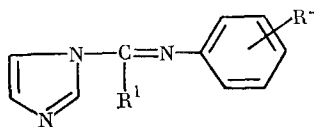
Важно отметить, что введение громоздких заместителей в молекулу лиганда часто приводит к уменьшению числа координированных групп. Однако, если заместители удалены от центра координации, то состав комплексов такой же, как и в случае незамещенных молекул. Так, N-алкилпроизводные имидазола, даже в случае бутильного заместителя, образуют комплексы состава  $\text{MX}_2\text{A}_6$ , в то время как для 2-метил- и 1,2-диметилимидазолов выделены соединения, содержащие не более четырех молекул лиганда [66—69].

Это же явление имеет место при синтезе имидазольных комплексов, обладающих пестицидной активностью. Так, комплексные соединения хлоридов  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  с карбамоилимидазолами содержат от двух до четырех молекул лиганда:



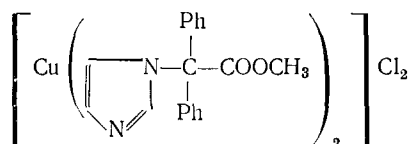
$\text{R}^1$ —алкил;  $\text{R}^2$ —феноксисалкил.

В то же время при взаимодействии в инертном органическом растворителе производных имидазола типа:



( $\text{R}^1$  — алкил, алкоксил,  $\text{PhCH}_2$ ;  $\text{R}^2 = \text{Cl}$ ,  $\text{CF}_3$ ) с сульфатами, хлоридами, ацетатами, нитратами  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Al}^{2+}$  образуются комплексные соединения, содержащие лишь две или три молекулы лиганда [160—166].

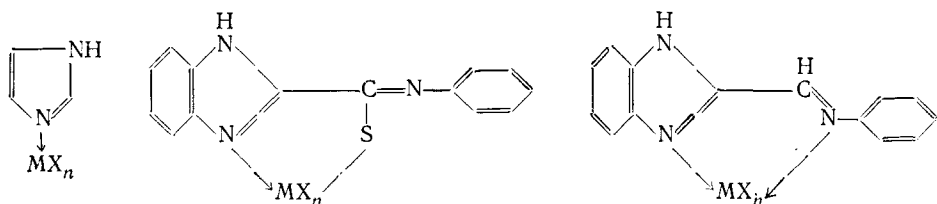
Природа металла мало влияет на состав комплексных соединений. Исключение составляют лишь соли меди, для которых не всегда удается выделить комплексы, содержащие шесть молекул азольных лигандов. Так, медный комплекс метилового эфира дифенилимидазолил-(1)-уксусной кислоты, который получают взаимодействием лиганда и  $\text{CuCl}_2$  в спиртовой среде, содержит только две молекулы производного имидазола [167]:



Для имидазолов, бензимидазолов и их замещенных важным является вопрос о месте локализации координационной связи. В зависимости от типа молекулы, металла и условий проведения синтеза координаци-



онная связь может быть локализована на «пиридиновом» атоме N(3), на другом гетероатоме (O или S), имеющемся в замещенной молекуле, или на  $\pi$ -системе:



Согласно обсужденным в работах [61, 62] литературным данным, координация осуществляется преимущественно по атому азота «пиридинового» типа. В этом случае молекулы имидазолов и бензимидазолов играют роль монодентатных лигандов.

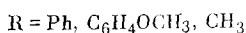
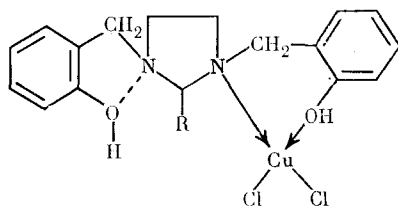
К такому же выводу о месте локализации связи в имидазольных, N-этил- и N-пропилимидазольных биологически активных комплексах  $Mn^{2+}$ ,  $Pt^{2+}$  и  $Pd^{2+}$  приходят авторы работ [77—82].

Ряд исследований посвящен комплексам металлов с 1-винилимидазолами (A), в том числе и обладающим биологической активностью [83—85]. В комплексных соединениях винилимидазолов с галогенидами олова  $R_{4-n}SnX_n \cdot mA$  (R — алкил;  $n$  и  $m=1, 2$ ) методом ЯМР  $^{13}C$  показано, что координация лиганда осуществляется за счет «пиридинового» атома азота, при этом возможно изменение взаимной ориентации винильной группы и гетероцикла. Такой же способ присоединения лиганда осуществляется в комплексах  $MX_n \cdot 2A$  и  $MX_n \cdot 4A$ , где  $MX_n$  — галогениды  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  и  $Al^{3+}$ . Однако в работе [86], где изучены соединения  $Pt^{2+}$  и  $Pd^{2+}$  с 1-винилимидазолом, на основании ИК-спектров сделано заключение о возможности участия винильной группы в образовании связи с центральным атомом.

Использовались в качестве лигандов 1-винил-2-оксиметил-, 1-винил-2-винилоксиметил-, 1-этил-2-винилоксиметилимидазолы, а также их бензимидазольные аналоги [87, 88]. Выделены комплексы с галогенидами, сульфатами и ацетатами ряда переходных металлов. Состав соединений от 1:1 до 1:4 (M:A). Наибольшей координирующей способностью обладают хлориды, наименьшей — ацетаты. Наличие заместителя во втором положении имидазольного цикла приводит к образованию комплексов, в которых металл координируется с меньшим числом лигандов, по сравнению с незамещенными 1-винилимидазолами.

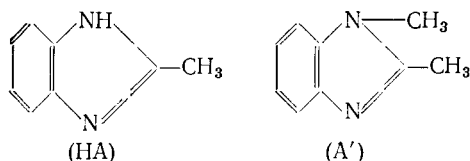
Данные спектроскопических исследований показывают, что координация оксиметильных производных имидазола осуществляется за счет атома азота в третьем положении имидазольного кольца. Координационное взаимодействие затрагивает также  $\pi$ -систему гетероцикла и винильной группы.

Комплексы металлов с производными имидазолидина описаны в работах [89, 90]. Образуются соединения, содержащие не больше двух молекул лиганда, связь которых с центральным атомом осуществляется за счет атома азота, а также атомов других функциональных групп, находящихся в молекуле, например:



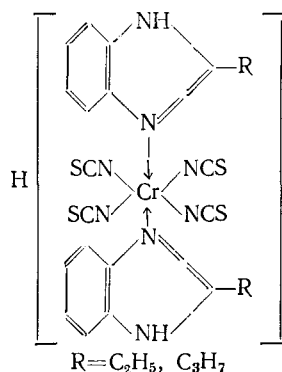
Обобщая работы последних лет по синтезу и свойствам комплексных соединений с бензимидазолом и его замещенными [91—96], можно отметить редко встречающийся случай, когда в смешанных карбоксилатных комплексах меди (II) с бензимидазолом (HA)  $\text{CuZ} \cdot \text{HA} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Z — остатки малоновой, янтарной, яблочной или малеиновой кислот) связь бензимидазольных лигандов с комплексообразователем осуществляется, как считают авторы [91], за счет атома азота группы NH, частота валентного колебания которой смещается при координации в низкочастотную область.

В комплексах двухвалентных цинка и марганца с 2-метил- и 1,2-диметилбензимидазолами

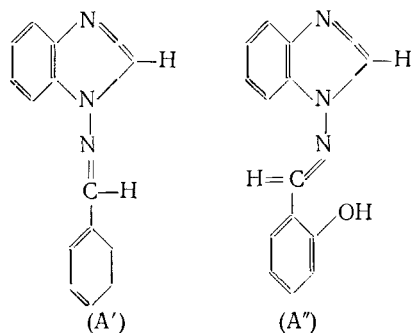


состава  $\text{MX}_2 \cdot \text{HA}$  и  $\text{MX}_2 \cdot 2\text{A}'$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{NO}_3, \text{CH}_3\text{COO}, \frac{1}{2}\text{SO}_4$ ) на основании смещения частоты валентных колебаний  $\nu_{\text{CN}}$  имидазольного кольца в сторону низких значений частот при координации сделано заключение, что молекулы производных бензимидазола присоединяются к ионам  $\text{Zn(II)}$  и  $\text{Mn(II)}$  посредством атома азота в положении 3 имидазольного кольца. В спектрах комплексов имеются также полосы, характерные для кислотных остатков, входящих во внутреннюю сферу.

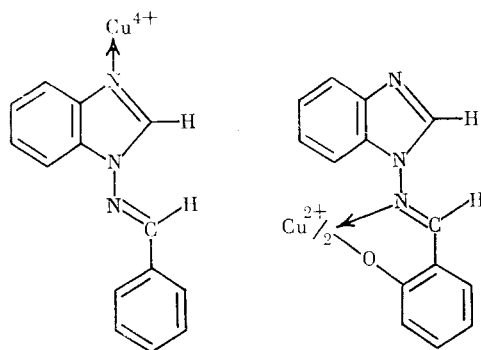
В выделенных соединениях  $\text{Cr}^{3+}$  с 2-этил- и 2-пропилбензимидазолами также указывается на N-координацию тиоцианатных групп:



При взаимодействии галогенидов и ацетатов  $\text{Cu(I)}$  с бензаль-1-аминобензимидазолом (A') и салициаль-(A'')-1-аминобензимидазолом

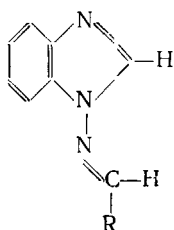


выделены комплексы двух типов: молекулярные аддукты  $\text{CuX} \cdot \text{A}'$ ,  $2\text{CuAc}_2 \cdot 3\text{A}'$ ,  $\text{CuX} \cdot \text{A}''$ ,  $\text{CuX} \cdot 3\text{A}''$  и внутрикомплексное соединение  $\text{Cu(A''-H)}_2$ , где  $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ . На основании ИК-спектров доказано, что азометины координированы с ионом  $\text{Cu(I)}$  по N-атому «пиридинового» типа бензимидазольного кольца в молекулярных аддуктах и по азометиновой группировке во внутрикомплексном соединении, например:



Изучение спектров ЭПР полученных комплексов свидетельствует о том, что взаимодействие азометинов (А') и (А'') с галогенидами одновалентной меди не сопровождается изменением валентного состояния меди в том случае, если образуются комплексы типа аддуктов. Взаимодействие, связанное с образованием внутрикомплексного соединения, приводит к образованию комплексов двухвалентной меди, причем  $\text{CuBr}$  окисляется легче, чем  $\text{CuI}$  [97].

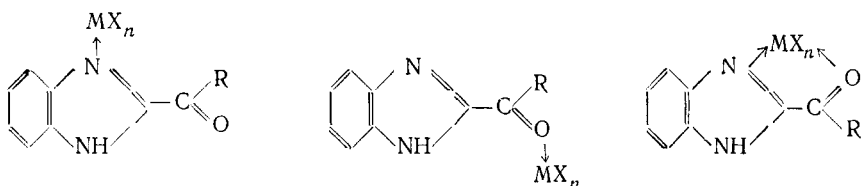
Комплексообразующие свойства азометинов 1-аминобензимидазолов определяются спецификой пространственной и электронной структуры лиганда. Установлено, что координационное взаимодействие азометинов 1-аминобензимидазолов с солями металлов осуществляется в первую очередь по N-донорному центру гетерофрагмента, а не по азометиновой связи  $\text{—N=C}$  [98].



$\text{R} = \text{Ph}, \text{C}_{10}\text{H}_7, 3\text{-IC}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-HOC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 5\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-HOC}_6\text{H}_4$

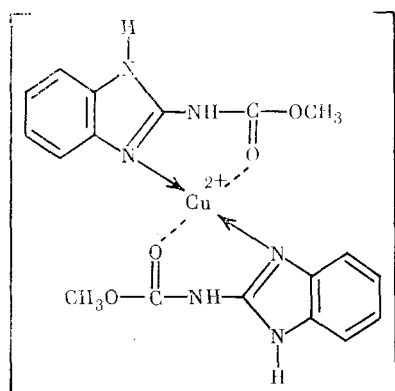
Комплексные соединения переходных металлов с 2-(2-оксифенил)- и 2-(2-аминофенил)бензимидазолом содержат одну или две молекулы лиганда. На основании ИК-спектров показано, что аминофенилпроизводное бензимидазола координируется посредством аминогруппы анилинового остатка и третичного атома N(3) имидазольного кольца. В комплексах 2-пиридил-замещенных бензимидазола с лантаноидами и молибденом (III) координация осуществляется посредством атома азота пиридинового кольца и атома азота N<sup>3</sup> имидазольного цикла [99—106].

В комплексных соединениях с карбонилпроизводными бензимидазолов координационная связь локализуется преимущественно на N-атоме гетероциклического кольца и лишь в случае наиболее «жестких» люисовских кислот комплексообразование протекает по кислородным атомам [61]:



$\text{R} = \text{H}, \text{алкил}$

Описаны комплексные соединения  $\text{Cu(II)}$  с метиловым эфиром бензимидазолил-2-карбаминовой кислоты (НА) [107]. Получен продукт состава  $\text{CuX}_2 \cdot 2\text{НА}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ). В ИК-спектре лиганда, в области валентных колебаний  $\text{NH}$ -группы, имеется одна полоса при  $3300 \text{ см}^{-1}$ . Полосы валентных колебаний карбонильной группы находятся при  $1710 \text{ см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  при  $1630 \text{ см}^{-1}$ . В спектре комплекса в области колебаний  $\text{NH}$ -группы полоса  $3300 \text{ см}^{-1}$  практически не меняет своего положения, хотя интенсивность ее заметно уменьшается. Полосы колебаний карбонила и  $\text{C}=\text{N}$ -группы лежат при  $1735$  и  $1645 \text{ см}^{-1}$ . На основании этого сделано предположение, что в комплексе связь с ионом металла осуществляется за счет третичного азота и кислорода карбонила:



Как отмечено в ранее опубликованных обзорах [61, 62], тип полиэдров, образующихся в комплексах с азолами, зависит от ряда факторов: координационного числа и электронной конфигурации комплексообразователя, характера аниона, природы лиганда, а в отдельных случаях и от агрегатного состояния системы. Конфигурация комплексных соединений с имидазолами и бензимидазолами чаще всего определялась на основании данных магнитной восприимчивости и спектральных исследований. Реже встречаются работы по рентгеноструктурному анализу данных соединений.

На основании найденных величин эффективных магнитных моментов при различных температурах, спектроскопических данных и значений электропроводности в метаноле определено, что комплексы с 4-метилимидазолом (НА) состава  $[\text{M}(\text{НА})_6]\text{X}_2$  ( $\text{M} = \text{Co(II)}, \text{Ni(II)}$ ), а также  $[\text{Ni}(\text{НА})_6][\text{HgCl}_4]$ ;  $[\text{Ni}(\text{НА})_2(\text{NCS})_4]^{2-}$  и  $[\text{Ni}(\text{НА})_4(\text{NCS})_2]$  имеют октаэдрическую или искаженно октаэдрическую конфигурацию, в то время как комплексы  $[\text{Ni}(\text{НА})_2\text{Cl}_2]$  и  $[\text{Ni}(\text{НА})_4]\text{X}_2$  — тетраэдрическую. Тиоцианатная группа во внутренней сфере находится в виде иона, координированного через азот, или выполняет роль мостика [108]. Рентгеноструктурное исследование соединения  $\text{CoA}_2\text{Q}_2$ , где А — 1-метилимидазол, а Q — 2,4,6-трихлорфенол, показало, что  $\text{Co}^{2+}$  находится в искаженном тетраэдрическом окружении из атомов азота двух лигандов А и атомов кислорода двух лигандов Q. Учитывая связь иона металла с одним из атомов хлора лиганда Q, окружение металла становится искаженным квадратно-пирамидальным, с одним из атомов азота в вершине пирамиды. Структура стабилизирована двумя внутримолекулярными водородными связями  $\text{C} \cdots \text{N} \cdots \text{Cl}$  между атомом углерода А и атомом хлора Q. С этими же лигандами в комплексах  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$  методами спектрофотометрии и ЭПР найдено, что анион Q в  $\text{MQ}_2\text{A}_n$  связан с центральным атомом, а комплексы имеют конфигурацию искаженного тетраэдра или искаженного октаэдра [109, 110].

Структура  $[\text{CuA}_4(\text{AcO})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  состоит из centrosymmetричных димеров, образованных ацетатными мостиками. Атом меди имеет тетрагонально-пирамидальную координацию с одним мостиковым ацетатным лигандом в вершине пирамиды, атомами азота от двух метилимида-

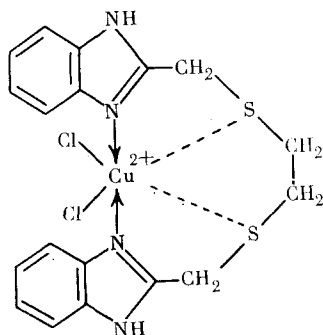
зольных лигандов и атомами кислорода ацетат-ионов в основании пирамиды. Молекулы воды образуют систему водородных связей [111].

На основании рентгеноструктурных данных и других физических методов исследования установлено, что медные комплексы с 1-метилимидазолом и замещенными аминокислотами имеют квадратно-плоскостное строение. Атом меди расположен в центре симметрии и окружен двумя атомами кислорода карбонильных групп и двумя атомами азота замещенных имидазолов. При координации двух молекул воды комплекс имеет искаженно-октаэдрическую конфигурацию [112, 113].

Родиевые комплексы, содержащие имидазол ( $\text{HA}^1$ ), бензимидазол ( $\text{HA}^2$ ) и 2-метилбензимидазол ( $\text{HA}^3$ ) состава  $[\text{Rh}(\text{HA}^1)_4\text{Cl}_2]\text{Cl}$ ,  $[\text{Rh}(\text{HA}^2)_4\text{Cl}_2]\text{Cl}$ ,  $[\text{Rh}(\text{HA}^3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ ,  $[\text{Rh}(\text{HA}^3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$ , а также иридиевые соединения  $[\text{Ir}(\text{HA}^2)\text{X}_3(\text{H}_2\text{O})_2]\text{I}$  ( $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) и  $[\text{Ir}(\text{HA}^2)_4\text{X}]\text{X}$  ( $\text{X}=\text{Br}, \text{I}, \text{NO}_2, \text{NCS}$ ) имеют полимерное октаэдрическое строение с мостиковыми группами. Комплексы же  $[\text{Pt}(\text{HA}^1)_4]\text{Cl}_2$ ,  $[\text{Pt}(\text{HA}^1)_2\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Pt}(\text{HA}^2)_2\text{Cl}_2]$  и  $[\text{Pt}(\text{HA}^3)_2\text{Cl}_2]$ , а также соединения, в которых хлорид-ион заменен на ионы  $\text{Br}, \text{I}, \text{NO}_3$ , мономерны и имеют плоскую *транс*- или *цис*-конфигурацию [114].

Комплексы, координирующие от четырех до шести молекул 2-метилбензимидазола, имеют в случае  $\text{Cu}^{2+}$  искаженно-тетраэдрическую,  $\text{Co}^{2+}$ —тетраэдрическую, а  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{2+}$ —октаэдрическую или тетраэдрическую конфигурацию [115]. Квадратно-плоскостную структуру имеют никелевые соединения  $[\text{Ni}(\text{HA})_4]\text{X}_2$  ( $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_3$ ,  $\text{HA}$  — бензимидазол и его производные). При нагревании хлоридные, бромидные и нитратные комплексы переходят в  $[\text{Ni}(\text{HA})_4\text{X}_2]$  и значения  $\mu_{\text{эфф}}$  свидетельствуют об образовании искаженно-октаэдрической конфигурации. Замена производного бензимидазола на незамещенный лиганд дает возможность осуществить такой переход и для иодидного соединения [116].

На основании данных рентгеноструктурного анализа, электронных спектров и измерения магнитной восприимчивости показано, что комплексы  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  с 5-нитробензимидазолом имеют псевдо-тетраэдрическую и искаженно-октаэдрическую структуру. Кобальтовые и гадогенсодержащие никелевые соединения с 3,4-дигидро-1-фенил-1Н-1,4-оксаино[4,3а]бензимидазолом имеют тетраэдрическую конфигурацию. Роданидный же комплекс  $\text{Ni}^{2+}$  построен по квадратно-плоскостному типу. Во всех указанных соединениях лиганд координирован посредством атома азота N(3) бензимидазольного кольца. В медных комплексах с *трис*-(2-бензимидазолилметиламином) реализуется тригонально-бипирамидальная или искаженно-октаэдрическая конфигурация. Исследование строения комплекса



показывает, что атомы меди находятся в искаженном тетрагонально-бипирамидальном окружении с атомами N(3) лиганда в аксиальном положении, а также двумя атомами S и ионами Cl в экваториальной плоскости [117—120].

Изучение устойчивости комплексных соединений азолов ранее не было предметом систематических исследований. Имелись лишь отдель-

ные работы по устойчивости имидазольных соединений. Устойчивость комплексов находится в непосредственной связи с их биологической активностью. Из работы [5] следует, что наиболее высокой биоактивностью обладают комплексные соединения со средней константой устойчивости ( $\lg \beta \approx 8-9$ ). В последнее время появилось большое количество публикаций, посвященных изучению термодинамической и кинетической устойчивости координационных соединений с имидазолом, бензимидазолом и их замещенными. Так, в работах [121—125] проведена оценка относительной основности имидазола и его замещенных, а также исследовано комплексообразование солей кобальта(II), меди(II) и никеля(II) с указанными лигандами. На основании найденных значений  $pK_b$  лигандов в бензиловом и *n*-бутиловом спиртах следует, что акцепторные свойства имидазолов увеличиваются с возрастанием кислотных свойств спиртов. В ДМСО, ацетонитриле и ацетоне различия в протоноакцепторных свойствах лигандов в каждом растворителе зависят в основном от индукционного эффекта заместителя, на который могут накладываться пространственные эффекты, связанные с числом, величиной и разветвленностью заместителей в молекуле имидазола. При введении в молекулу лиганда заместителей электронодонорного характера наблюдается возрастание устойчивости комплексов  $Co^{2+}$  и  $Cu^{2+}$ , а при введении электроно-акцепторных — устойчивость комплексов несколько уменьшается. При исследовании комплексообразования  $Ni^{2+}$  с имидазолом найдено уменьшение скорости образования комплекса при небольших добавках ацетона, что объясняется специфической сольватацией лиганда и изменением диэлектрической проницаемости среды.

Присутствие гидроксид-иона влияет на комплексообразование солей  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  и  $Hg^{2+}$  с имидазолом (НА). При низких концентрациях лиганда образуется комплекс  $M(OH)_2 \cdot НА$ , а при высоких концентрациях происходит ступенчатое образование комплексного соединения состава  $M(НА)_n$  ( $n=1-4$ ) [126—130].

Исследование смешанного комплексообразования с имидазолом и аминокислотами показывает, что  $Zn^{2+}$  с имидазолом, гистамином ( $H_2R$ ) и гистидином ( $H_3Q$ ) образует комплексы состава  $[Zn(НА)_n]^{2+}$  ( $n=1-4$ ), а также  $[Zn(НА)_nR]$  ( $n=1, 2$ ) и  $[Zn(HR)Q]^{2-}$ ,  $[Zn(H_2R)Q]^{-}$ . Состав комплексов показывает, что имидазол координируется как монодентатный лиганд без отщепления протона, а гистамин и гистидин — как би- и тридентатные лиганды с отрывом одного, двух или трех протонов [131—134].

Определены константы диссоциации лиганда и ступенчатые константы устойчивости комплексов  $Cu^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  и  $Zn^{2+}$  4-метилимидазолом (НА). В случае  $Co^{2+}$  в водном растворе имеет место равновесие между октаэдрическими комплексами  $[Co(H_2O)_{6-n}(НА)_n]^{2+}$  и тетраэдрическими соединениями  $[Co(H_2O)_{4-n}(НА)_n]^{2+}$ . Зависимость констант образования  $K_n$  от числа координированных молекул метилимидазола  $n$  для  $Cu^{2+}$  и  $Zn^{2+}$  в случае  $K_3$  и  $K_4$  имеет аномальный характер. В этом случае логарифмы констант являются суммой соответствующих величин для одновременно образующихся в растворе комплексов  $[M(НА)_4]^{2+}$ ,  $[M(H_2O)_2(НА)_2]^{2+}$  и  $[M(H_2O)(НА)_3]^{2+}$ .

Значения констант устойчивости ( $\lg \beta_n$ ) свидетельствуют, что устойчивость комплексов с метилпроизводным имидазола несколько ниже, чем соответствующих соединений с бутилпроизводным, вследствие меньшей основности метилимидазола. Устойчивость комплексов  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  и других переходных металлов с 1-метил-, 2,2-диметил-, 2-этил-, 1-метил-2-этил-, 1,2,4-триметил-, 1-пропил-, 1-бутилимидазолами уменьшается по мере увеличения размера заместителя в молекуле имидазола. В случае комплексообразования переходных металлов со сложными заместителями в молекуле имидазола, как правило, образуются комплексы состава 1:1. Так, 2-[(2-карбоксифенил)-азо]-4,5-дифенилимидазол с ионами  $Th^{4+}$ ,  $UO_2^{2+}$  и  $Ce^{3+}$  в этаноле образует соединения указанного состава с константами устойчивости  $\lg \beta$ , равными 7,17, 6,91 и 6,68 соответственно для перечисленных ионов [135—143].

Ряд работ посвящен исследованию процессов комплексообразования переходных металлов с бензимидазолом и его замещенными. В работах [144—146] отмечено, что на комплексообразование хлоридов и нитратов меди(II) и кобальта(II) в неводных растворах влияет природа растворителя и, в меньшей степени, размер и характер заместителя в молекуле бензимидазола. В случае карбоксилатов кадмия(II) устойчивость комплексов с бензимидазолом зависит от заряда комплексной частицы. Присоединение первой молекулы бензимидазола к комплексному катиону менее выгодно, чем взаимодействие с частицей, не имеющей заряда. Это связано с изменением прочности дативной  $d \rightarrow \pi^*$ -связи карбоксилата металла с бензимидазолом. Отмечено  $\pi$ -дативное взаимодействие при комплексообразовании замещенных бензимидазолов с  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zr}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ . В случае бензимидазола и 4-азобензимидазола образуются комплексы состава  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_{6-n}(\text{HA})_n]^{2+}$ , а в случае 2-оксиметилбензимидазола —  $[\text{M}(\text{HA})_4]^{2+}$  [147—149].

Обобщая приведенные литературные данные по металлсодержащим комплексам имидазолов и бензимидазолов, можно заключить, что выделенные из растворов или расплавов комплексные соединения азолов содержат в своем составе от одной до шести молекул лиганда.

Координационная связь, как правило, локализована на «пиридиновом» атоме азота, и лишь в случае «жестких» льонсовских кислот в комплексообразовании участвуют другие гетероатомы, имеющиеся в замещенной молекуле азола.

Тип полиэдров комплексов переходных металлов с имидазолом, бензимидазолом и их производными зависит от ряда факторов. На основании приведенных данных можно заключить, что геометрическая конфигурация комплексных соединений с азолами меняется от искаженно-октаэдрической до квадратно-плоскостной. Большое значение в этом случае имеет природа комплексообразователя и лиганда, а также характер аниона соли металла.

Рассматривая устойчивость комплексов азолов в растворах, можно отметить уменьшение ее по мере увеличения размера заместителя в молекуле лиганда. Влияют на устойчивость индукционный и пространственный эффекты заместителей в молекуле азола, а также природа органического растворителя (большинство исследований по комплексообразованию имидазолов и бензимидазолов проводилось в неводной среде). В случае бензимидазольных комплексов на устойчивость влияет и наличие  $\pi$ -дативного взаимодействия, осуществляемого  $d$ -электронами металла и  $\pi^*$ -разрыхляющими орбиталями молекулы лиганда.

#### IV. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛАКТАМОВ, ИМИДАЗОЛОВ И БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Изучение биологической активности комплексных соединений имеет большое значение для медицины и сельского хозяйства. Важную роль играет исследование свойств этих веществ в биологических циклах токсических элементов и прежде всего при взаимодействии их с различными организмами окружающей среды (бактериями, грибами, высшими растениями и животными).

Использование биокоординационных соединений в медицине основано на том, что концентрации биометаллов в различных тканях нормально функционирующего организма должны поддерживаться на строго определенных уровнях путем контроля с помощью системы соответствующих протеинов и гормонов. В отдельных случаях приходится прибегать к специальным препаратам, содержащим тот или иной биоэлемент в усваиваемой организмом форме [2].

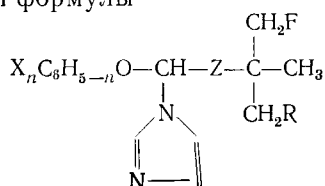
В сельскохозяйственном производстве все больший интерес привлекают биокоординационные соединения в качестве химических средств защиты растений. Это обусловлено тем, что металлсодержащие органические соединения обладают высокой активностью против широкого спектра патогенов и, как правило, безопасны для окружающей среды.

Вопрос о физиологической активности координационных соединений

лактамов и азолов изучен недостаточно. Комплексы азолов играют важную роль в биологических объектах и процессах [150—152]. Имидазольная группа входит в состав важнейших ферментов: креатинкиназы, хемотрипсина, карбоксипептидазы А, карбоангидразы В и других. Большое значение имеет имидазольная группа в системах фосфорилирования. Важную биологическую роль выполняют гемопротеины. Предполагается участие имидазольной группы гистидина в связывании кислорода гемоглобином и миоглобином.

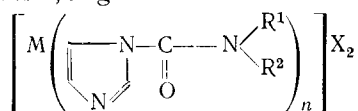
Комплексные соединения металлов с имидазолом, бензимидазолом и их производными обладают фармакологической активностью. Среди них обнаружены стимуляторы противоопухолевой защиты, препараты с антимикробным действием и т. п. [81, 85].

К таким соединениям относятся комплексы  $Pt^{2+}$  и  $Pd^{2+}$  с 1-этил- и 1-пропиламидазолом состава  $MX_2A_2$  и  $MX_2A_4$  ( $X=Cl, Br, I$ ). Могут быть использованы в медицине и ветеринарии для лечения дерматомикозов и системных микозов комплексы ряда переходных металлов с производными имидазола общей формулы

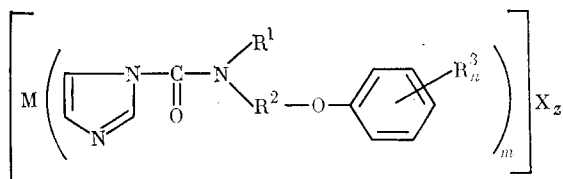


где  $Z=CO$  или  $CH(OH)$ ;  $R=H, F$ ;  $X$  — галоген, алкил,  $NO_2$ ,  $CN$ , алкоксикарбонил, замещенный или незамещенный фенил;  $n=0—3$ . Обладают антивирусными свойствами комплексы  $Co^{2+}$  и  $Ni^{2+}$ , содержащие две или четыре молекулы 3,4-дигидро-1-фенил-1Н-1,4-оксазино[4, 3а]бензимидазола [153—156]. Имеются некоторые данные о фармакологической активности металлсодержащих комплексов лактамов [157—160]. Так, некоторые 1,5-дизамещенные пирролидоны и их соли обладают сосудорасширяющим, противоязвенным и гипотензивным действием. Производные лактамов, в частности силилированные лактамы, привлекают внимание как ценные физиологически активные вещества. Они являются медиаторами торможения нервной системы и обладают антиконвульсионными, акарицидными и психотропными свойствами.

Ряд комплексов металлов с имидазолом, бензимидазолом и лактамами обладает пестицидной активностью. Так, активными фунгицидами являются карбамоилимидазолы и их комплексные соединения с солями  $Cu^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$

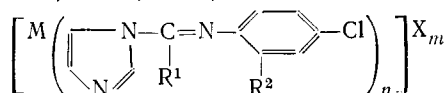


( $R^1$  — алкил,  $R^2$  — феноксисалкил,  $X$  — одновалентный анион,  $n=2—4$ );



( $R^1$  — алкил,  $R^2$  — разветвленный алкилен,  $R^3$  — алкил, галоген,  $n=0—5$ ,  $m=2, 4$ ,  $X$  — одновалентный анион). Препараты в концентрации 1 г/л подавляют развитие *Botrytis cinerea* *Erysiphe graminis* [160—162].

Широким спектром фунгицидного действия обладают комплексные соединения  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  и  $Al^{3+}$ :



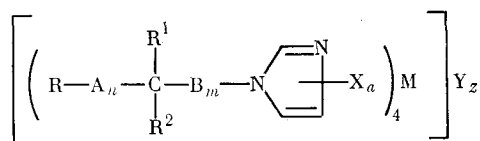


( $R^1$  — алкил, алкоксиалкил,  $PhCH_2$ ,  $R^2 = Cl$  или  $CF_3$ ;  $n=2, 3$ ,  $X$  — одно-валентный анион,  $m=2, 3$ ).

Комплексы и лиганды, входящие в их состав, кроме фунгицидных, обладают и свойствами стимуляторов роста растений. В концентрации 4 г/л они влияют на рост сои, томатов, хлопчатника и др., интенсифицируют зеленую окраску листьев, кушение и ингибируют апикальные ткани [163—166].

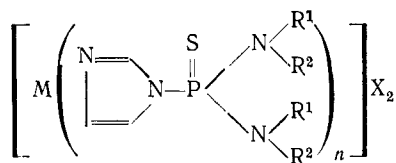
Фунгицидным препаратом (особенно против мучнисторосяных грибов) является медный комплекс метилового эфира дифенилимидазолил-1-уксусной кислоты (А)  $[Cu(A)_2]Cl_2$ . В концентрации  $1,2 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-9}\%$  препарат значительно снижает поражение ячменя грибами *Erysiphe graminis*, яблонь — *Podosphaera lencotricha*, огурцов — *Erysiphe cichoreaeclaurum* [167].

Обладают фунгицидной активностью комплексы  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Sn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Fe^{3+}$ , содержащие 1-аралкилимидазолы [168—171]:



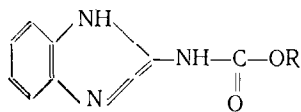
( $R$  — арил или замещенный арил;  $R^1$  и  $R^2$  — алкил, алкенил, аралкил, замещенный аралкил, фенил, замещенный фенил и др.;  $A$  и  $B$  — алкилен;  $X$  — алкил, галоген,  $NO_2$ ;  $a=0-3$ ;  $n$  и  $m=0$  или 1;  $Y$  — анион. В отличие от свободных имидазолов комплексные соединения не проявляют фитотоксичности и могут быть использованы для обработки зеленых растений, а также в качестве протравителей семян. Они подавляют развитие фитопатогенных грибов, эффективны против гельминтоспориоза ячменя, серой гнили и мильдю бобовых, томата, винограда, фитофтороза томатов, пирикулярриоза риса, стеблевой и бурой ржавчины пшеницы.

Обладают фунгицидной активностью комплексы  $Co^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  с имидазолиптиофосфатами:

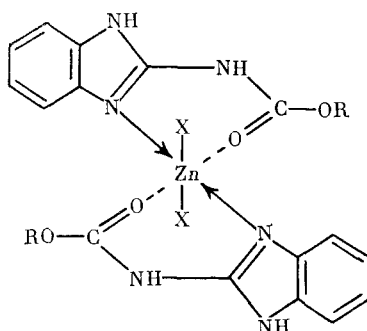


где  $R^1$ ,  $R^2$  — алкил,  $Ph$ ,  $CH_2-CHCH_2$ ,  $CH_2Ph$ , фурфурил;  $X$  — нефитотоксичный анион;  $n=1-4$ . Соединения могут применяться в качестве бактерицидов для защиты растений, а также различных материалов (полимеры, ткани, бумага) [172—174]. Комплексы в концентрации 24—100 мг/л вызывают 75—100-процентную гибель *Phytophthora infestans*, *Venturia inaequalis* и других грибов.

Были исследованы в качестве эффективных фунгицидов комплексные соединения переходных металлов с производными бензимидазола. В патентах [175—178] описаны комплексы  $Zn^{2+}$  и  $Cu^{2+}$  с уретанами

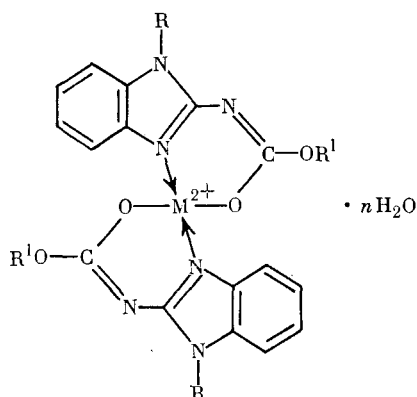


( $R$  — низший алкил), например



Комплексы обладают защитным и искореняющим фунгицидным действием. В концентрации 16—80 мг/л они активны против парши яблонь и мучнистой росы. Комплексные соединения ряда переходных металлов с метил-2-бензимидазолкарбаматом обладают широким спектром фунгицидного действия, нетоксичны для человека, фунгицидная активность сохраняется длительное время. Препарат может применяться для пластиков и кожи.

Фунгицидное и акарицидное действие оказывают комплексы  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  общей формулы



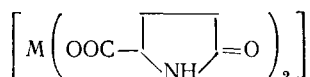
где  $\text{R} = \text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—NHR}^2$ ;  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—R}^3$  или  $\text{—}\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C—CCl}_3$  ( $\text{R}^1$  — алкил;  $\text{R}^2$  — алкил или замещенный алкил и др.;  $\text{R}^3$  — H; алкил, алкенил, циклоалкил, фенил и др.,  $n=0-3$  [179, 180]. Дегидратация соединений приводит к увеличению фунгицидной активности, а также к значительному повышению стабильности при хранении.

Используются в качестве фунгицидных препаратов и смеси, проявляющие синергетический эффект. Смеси содержат соли цинка и метил-1-(бутилкарбамоил)-2-бензимидазолкарбамат. Они легко проникают в растения и обладают длительным защитным действием.

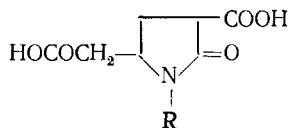
Для борьбы с грибами на зеленых растениях применяются также фунгицидные препараты, содержащие смесь метил-2-бензимидазолкарбамата и марганцевой или цинковой соли этилен-бис-дитиокарбаминовой кислоты, взятых в соотношении от 1:1 до 1:20 (предпочтительно 1:10) [181].

Меньше сведений в литературе о пестицидной активности комплексов лактамов. В работах [182—186] сообщается об использовании координационных соединений лактамов против растительных патогенов. Вещества оказались хорошими ингибиторами роста некоторых фитопатогенных бактерий, вызывающих заболевания виноградной лозы и некоторых бахчевых культур. В частности, они ингибировали рост *Bacterium tumefaciens*, *Pactobacterium aroideae*, *Xanthomonas campestris*.

Комплексные соединения на основе 5-алкил-1-(β-аминоэтил)-2-пирролидонов, описанные в работе [22], обладают антимикробным и антифаговым действием. В работах [53—60] упоминается о фармакологической и пестицидной активности пирролидонкарбоновых и лактамкарбоновых кислот. Обладают противогрибковым эффектом комплексы  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  состава:



Цинковая соль по сравнению с медной имеет большую ингибирующую активность против дерматофитов. Кальциевая же соль оказывает влияние на протеиновый обмен в костных и кожных тканях. Фунгицидные препараты, содержащие медную соль амидодикарбоновой кислоты:



(R — H, алкил, циклоалкил), особенно эффективны против фитофтороза и настоящей мучнистой росы огурцов [58].

Среди комплексных соединений лактамов с солями тяжелых металлов перспективным является препарат «картоцид» — комплексное соединение меди(II) с ε-капролактамом, обладающий широким спектром фунгицидного действия и безопасный для окружающей среды [187]. Он может заменить известные фунгицидные препараты — хлорокись меди и хомецин — в посевах сахарной свеклы, картофеля, на виноградниках и в садах, а также позволит значительно снизить расход меди [188]. К тому же препарат обладает низкой токсичностью ( $LD_{50} = 1200$  мг/кг) по отношению к теплокровным.

При использовании биологически активных металлсодержащих комплексов очень важным является исследование механизма действия их на живые клетки. Характер действия биокоординационных соединений в настоящее время далеко не всегда ясен. Существует по крайней мере три возможных механизма их действия: 1) активность проявляет лиганд, роль металла заключается в создании подходящей транспортной формы; 2) ион металла сам проявляет активность, а комплекс необходим для транспорта иона металла через клеточную мембрану; 3) активные частицы — комплексные ионы, которые могут взаимодействовать с жизненно важными центрами клетки [2].

Большинство теорий механизма действия медьсодержащих препаратов основывается на адсорбционной способности протоплазмы клеток гриба. Известно, что осадок медьсодержащего фунгицида, находящегося на растении, не является абсолютно нерастворимым в воде, — некоторое микроколичество меди находится в растворе. Согласно кумулятивной теории, медь, находящаяся в растворе, адсорбируется спорами, это нарушает равновесие, и новые порции меди переходят в растворимое состояние. Процесс протекает до тех пор, пока спора не кумулирует токсическую дозу меди [189].

В некоторых случаях фунгицидные свойства медьсодержащих комплексных соединений можно объяснить их строением. Так, в соединении формулы (II), описанном в [35—38], (см. стр. 1157), где в качестве лиганда используется капролактамы, а в качестве неорганической соли —  $CuCl_2$ , свободное координационное место в *транс*-положении к атому хлора экранировано не полностью. Именно этим фактом можно объяснить высокую биологическую активность данного соединения. Вероятно, из-за незавершенности координационного окружения атома меди он взаимодействует с сульфгидрильными группами ферментов и коферментов, так как последние особенно чувствительны к действию тяжелых металлов. В результате этого и происходит осаждение белкового вещества, вследствие чего гриб погибает. Однако пока данных о поведении комп-

лексов в биообъектах недостаточно для однозначного решения вопроса о механизме действия этих комплексов.

С целью установления механизма действия фунгицидного препарата «картоцид» было изучено взаимодействие его с бислойными фосфолипидными мембранами [190], так как переход через бислойную мембрану является определяющим при действии любого физиологически активного вещества. Известно, что бислойные липидные мембраны являются хорошими моделями клеточных мембран. Проведенные измерения мембранного потенциала, электросопротивления и электроемкости липидных бислоев в зависимости от концентрации «картоцида» позволили предположить, что первичный механизм его фунгицидного действия связан с увеличением проводимости и с нарушением структурной организации клеточных мембран. При этом увеличение проводимости мембран обусловлено липофильностью мембранно-активной формы «картоцида». В живых организмах, по-видимому, молекулы препарата воздействуют не только на поверхностные участки клеточных мембран, но и проникают внутрь клетки.

В результате проникновения в клетку ионы меди инактивируют ферменты, образуя хелатные комплексы. Как известно, активность ряда ферментов снижается при замещении активного металла ферментного комплекса (например, магния) такими тяжелыми металлами, как медь или ртуть. Таким образом, роль молекул лактама в комплексном соединении с ионом меди сводится, вероятно, к облегчению трансмембранного переноса ионов  $\text{Cu}^{2+}$  внутри клетки.

Обобщая приведенные данные по физиологической активности комплексов имидазолов, бензимидазолов и лактамов, можно заключить, что они в настоящее время еще не нашли широкого применения в народном хозяйстве, однако сейчас проводятся большие работы в этом направлении. Как видно, целый ряд комплексных соединений переходных металлов с указанными лигандами обладает пестицидной и фармакологической активностью. В большинстве случаев активность комплексов выше, чем входящих в их состав органических молекул. К тому же комплексные соединения всегда менее токсичны для теплокровных, чем некоординированные физиологически активные лиганды. Как было показано на примере препарата «картоцид», биokoординационные соединения содержат меньше токсичной меди, чем применяемые в настоящее время препараты на основе простых солей меди, что чрезвычайно важно в экологическом отношении. Все это вселяет уверенность в том, что физиологически активные металлсодержащие комплексы в ближайшее время найдут более широкое применение в сельскохозяйственном производстве.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983, с. 74.
2. Яцимирский К. Б. Введение в бионеорганическую химию. Киев: Наукова думка, 1976, с. 85.
3. Уильямс Д. Металлы жизни. М.: Мир, 1975, с. 21.
4. Биологические аспекты координационной химии/Под ред. К. Б. Яцимирского. Киев: Наукова думка, 1977, с. 3.
5. Азизов М. А. О комплексных соединениях некоторых микроэлементов с биоактивными веществами. Ташкент: Медицина, 1969, с. 5.
6. Хакимов Х. Х. Направленный синтез биологически активных соединений. М.: Наука, 1976, с. 128.
7. Бовыкин Б. А. Фармация, 1979, № 6, с. 62.
8. Безруков М. Г., Белоусова А. М., Сергеев В. А. Успехи химии, 1982, т. 51, с. 696.
9. Лукачина В. В. Координационная химия, 1982, т. 8, с. 419.
10. Парпиев Н. А., Кушакбаев А., Азизов М. М. Координационные соединения металлов с лекарственными препаратами. Ташкент: Фан, 1982.
11. Стеценко А. И., Преснов М. А., Коновалова А. Л. Успехи химии, 1981, т. 50, с. 688.
12. Бовыкин Б. А., Кукаленко С. С., Шестакова С. И. Биokoординационная химия на службе народного хозяйства. М.: НИИТЭХим, 1984, вып. 1.
13. Пат. США 4092441 (1978); РЖХим., 1979, 30431.
14. Модникова Г. А., Мусатова И. С. Поиск биологически активных соединений в ряду азот- и кислородсодержащих гетероциклов. Сб. научн. тр. ВНИХФИ. М., 1980, № 8, с. 9.
15. Пат. Великобритании 774956 (1957); РЖХим., 1958, 10238.

16. Пат. Великобритании 138745 (1972); РЖХим., 1975, 24П136.
17. Пат. Великобритании 1294559 (1970); РЖХим., 1973, 11Н127.
18. Madan S. K., Denk H. H. J. Inorg. Nucl. Chem., 1965, v. 27, p. 1049.
19. Madan S. K., Sturr J. A. Ibid., 1967, v. 29, p. 1669.
20. Madan S. K., Denk H. H. Inorg. Chem., 1967, v. 6, p. 421.
21. Kutek F. Czech. Akad. of Sciences. Collection, 1978, v. 43, p. 2250.
22. Седавкина В. А., Шебаддова А. Д. Хим. фарм. журн., 1982, № 1, с. 65.
23. Пат. США 3687938 (1972); РЖХим., 1973, 13Н360.
24. Пат. США 3828028 (1974); РЖХим., 1975, 12Н84.
25. Niedzielski R. I., Znider G. Canad. J. Chem., 1965, v. 43, p. 2618.
26. Wyman D. P. J. Org. Chem., 1964, v. 29, p. 1956.
27. Заявка ФРГ 2221497 (1972); С. А., 1973, v. 78, 29273.
28. Заявка Яп. 46-42657 (1971); С. А., 1973, v. 78, 97142.
29. Masaki M., Fukui K. Bull. Chem. Soc. Japan., 1973, v. 46, p. 3179.
30. Заявка ФРГ 2043378 (1979); Auszuge aus den Auslegenschrift, 1979, № 15.
31. Заявка Яп. 55-3346 (1980); Токкё Кохо, 1980, № 3—84.
32. Заявка Яп. 50-84589 (1975); С. А., 1976, v. 84, 43336.
33. Křížo, Casensky B. Chem. Prum., 1978, v. 28, № 2, p. 176.
34. Заявка Яп. 46-42189 (1971); С. А., 1973, v. 78, 135698.
35. Авт. свид. СССР. 704067 (1978); Бюл. изобр., 1983, № 27, с. 246.
36. Авт. свид. СССР 732350 (1979); Бюл. изобр., 1983, № 26, с. 230.
37. Авт. свид. СССР 681779 (1978); Бюл. изобр., 1983, № 26, с. 230.
38. Заявка Франции 2485010 (1981); Bulletin officiel de la propriete industrielle, 1981, № 52.
39. Biedermann H. J. Z. Naturforsch., 1974, B. 29b, S. 65.
40. Roninson B., Lempton K. Electrochim. Method Anal., 1970, № 3, p. 91.
41. Deni P., Bart J. S. Inorg. Chim. Acta, 1976, v. 17, p. 97.
42. Dusek B., Kutek F., Dusek B., Kutek F. Col. Czech. Chem. Commun., 1975, v. 40, p. 2569.
43. Choukroun R., Gervais D. Inorg. Chim. Acta, 1978, v. 26, p. 17.
44. Еремин Ю. Г., Мартишова Т. И. Журн. неорг. химии, 1970, т. 15, с. 350.
45. Душек Б., Кутек Ф. Там же, 1980, т. 25, с. 2926.
46. Hart D. M., Davis B. I. J. Inorg. Nucl. Chem., 1968, v. 30, p. 2263.
47. Madan S. K., Miller W. V. Ibid., 1968, v. 30, p. 3287.
48. Rollinson C. L. J. Amer. Chem. Soc., 1962, v. 24, p. 281.
49. Bohunovsky O., Jain S. C. Can. J. Chem., 1969, v. 47, p. 1689.
50. Rolinson C. L., White R. C. Ibid., 1965, v. 43, p. 2618.
51. Кукаленко С. С., Стручков Ю. Т., Шестакова С. И., Бацанов А. С., Цыбулевский А. Г. Координационная химия, 1983, т. 9, с. 306.
52. Кукаленко С. С., Стручков Ю. Т., Шестакова С. И., Бацанов А. С., Цыбулевский А. Г. Там же, 1983, т. 9, с. 312.
53. Заявка Яп. 56-39051 (1981); С. А., 1981, p. 95, 42384.
54. Kotouces M., Springer V. Acta Fac. Farm. Univ. Comenianse, 1978, B. 32, S. 111.
55. Rogli P., Monnier H. Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 1978, v. 38, p. 135.
56. Moczar E., Phen Denh Fuy B. Rhumateloque (Paris), 1979, v. 8, № 2, p. 71.
57. Пат. США 4025525 (1977); РЖХим., 1978, 6О82.
58. Заявка Яп. 52-24343 (1978); РЖХим., 1979, 16О340.
59. Пат. Великобритании 1294559 (1970); РЖХим., 1973, 11Н127.
60. Авт. свид. СССР 726099 (1978); Бюл. изобр., 1980, № 13, с. 18.
61. Гарновский А. Д., Осипов О. А., Кузнецова Л. И., Богдашев Н. Н. Успехи химии, 1973, т. 42, с. 177.
62. Гарновский А. Д., Осипов О. А., Шейнкер В. Н. Координационная химия, 1980, т. 6, с. 3.
63. Davis W. M., Dewan I., Lippard S. Inorg. Chem., 1981, v. 20, p. 2928.
64. Antolini L., Battaglia L. P., Cotradi A. B., Marcotrigiano G., Menabue L., Pellacani G. C., Saladini M. Ibid., 1982, v. 21, p. 1381.
65. Sano S., Sugiura V. Chem. Commun., 1982, p. 750.
66. Drew M. I., Nelson S. M. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1981, p. 1868.
67. Quinn R., Nappa M., Valentine I. S. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 2588.
68. Шелоков Р. Н., Муравейская Г. С., Воропаев В. Н., Скворцова Г. Г., Домнина Е. С. Координационная химия, 1982, т. 8, с. 51.
69. Домнина Е. С., Ивлев Ю. Н., Шергина Н. И., Чинанина Н. Н., Белоусова Д. А., Фролова Ю. Л., Скворцова Г. Г. Журн. общ. химии, 1971, т. 41, с. 1102.
70. Шергина Н. И., Чинанина Н. Н., Ивлев Ю. Н., Домнина Е. С., Скворцова Г. Г. Журн. прикл. спектроскопии, 1972, т. 27, № 1, с. 176.
71. Рябухина О. Ю., Юсман Т. А., Рябухин Ю. И., Гарновский А. Д., Дорофеев Г. Н. Координационная химия, 1980, т. 6, с. 1186.
72. Овчаренко В. И., Ларионов С. В., Садыков Р. А., Сагдеев Р. З., Григорьев И. А., Володарский Л. Б. Там же, 1977, т. 3, с. 1559.
73. Chaudhury G. R., Dask K. C. J. Inorg. and Nucl. Chem., 1981, v. 43, p. 2189.
74. Marcelis A. T., van Kralingen C. G., Opschoor I., Reedijk I. Rec. trav. chim., 1980, v. 99, p. 198.
75. Handriks A. M., Reedijk I. J. Inorg. Chim. Acta, 1979, v. 37, p. 15.
76. Singh P. D., Mishra L. K. J. Indian Chem. Soc., 1981, v. 58, p. 434.
77. Birker P. L., Schierbeek A. I., Verchoor G. C., Reedijk I. Chem. Commun., 1981, p. 1124.

78. *Uson R., Gimeno I. J. Organometal. Chem.*, 1981, v. 220, p. 173.
79. *Uson R., Gimeno I., Oro L. A. Transit. Metal. Chem.*, 1981, v. 6, p. 103.
80. *Micolini M., Braga F., Pinto G. Inorg. Chim. Acta*, 1979, v. 34, p. 295.
81. Дьяченко Е. К., Любомирова К. Н., Останкевич Н. А. Журн. общ. химии, 1981, т. 51, с. 2531.
82. *Chandhury G. K., Dask K. C. J. Indian Chem. Soc.*, 1979, v. 56, p. 87.
83. Воронов В. К., Московская Т. Э., Глухих В. И., Витковская Н. М., Ивлев Ю. Н., Домнина Е. С., Скворцова Г. Г., Воронков М. Г. Координационная химия, 1978, т. 4, с. 388.
84. Кашаев А. А., Зельбет Э. А., Демидов М. П., Фролов Ю. Л., Чинанина Н. Н., Домнина Е. С., Скворцова Г. Г. Там же, 1978, т. 4, с. 785.
85. Сокол В. И., Порай-Кошиц М. А., Николаев В. П., Домнина Е. С., Байкалова Л. В., Скворцова Г. Г., Бутман Л. А. Там же, 1979, т. 5, с. 1725.
86. Шелоков Р. Н., Муравейская Г. С., Воропаев В. Н., Скворцова Г. Г., Домнина Е. С. Там же, 1980, т. 6, с. 613.
87. Домнина Е. С., Байкалов Л. В., Протасова Л. Е., Дериглазов Н. М., Чинанина Н. Н., Скоробогатова В. И., Скворцова Г. Г. Там же, 1979, т. 5, с. 14.
88. Байкалова Л. В., Домнина Е. С., Скворцова Г. Г., Протасова Л. Е., Чинанина Н. Н., Воронов В. К. Там же, 1982, т. 8, с. 1035.
89. Дьяченко Е. Н., Любомирова Н. Н., Ивашова В. Е., Штанкевич Н. А. Журн. общ. химии, 1981, т. 51, с. 2531.
90. Овчаренко В. И., Ларионов С. В., Сагдеев Р. З., Володарский Л. Б. Изв. СО АН СССР. Сер. хим., 1978, т. 7, с. 79.
91. Харитонова Р. И., Болотов В. М., Харитонов Г. В. Координационная химия, 1976, т. 2, с. 1547.
92. *Haga M. Inorg. Chim. Acta*, 1980, v. 45, p. L183.
93. *Mishra A., Singh J. P. Curr. Sci. (India)*, 1980, v. 49, p. 194.
94. Слюсаренко К. Ф., Артеменко М. В., Походня М. В., Кононенко О. М. Укр. хим. журн., 1978, т. 44, с. 687.
95. Слюсаренко К. Ф., Артеменко М. В., Походня Г. А. Там же, 1982, т. 48, с. 121.
96. Слюсаренко К. Ф., Артеменко М. В., Лапина Д. И., Походня Г. А., Захаренко Н. И. Там же, 1982, т. 48, с. 235.
97. Кузнецова Л. И., Гарновский А. Д., Осипов О. А., Залетов В. Г., Колодяжный Ю. В., Волоцкая О. А. Координационная химия, 1982, т. 8, с. 1054.
98. Кузнецова Л. И., Колодяжный Ю. В., Волоцкая О. А., Чикина Н. Л., Кузьменко В. В., Гарновский А. Д. Там же, 1982, т. 8, с. 445.
99. *Thompson L. K., Ramaswamy B. S., Dawe R. D. Canad. J. Chem.*, 1978, v. 56, p. 1311.
100. *Grefohning H., Gagliardi E. Microchim. Acta*, 1982, v. 2, № 1, p. 9.
101. *Joseph P. T. et al. Transit. Metal. Chem.*, 1978, v. 3, № 5, p. 586.
102. *Mishra A., Singh V. K. J. Indian Chem. Soc.*, 1981, v. 58, p. 1197.
103. *Mishra A., Singh M. P., Singh J. K. Ibid.*, 1980, v. 52, p. 249.
104. *Mishra A., Singh V. K., Singh M. P. Ibid.*, 1982, v. 59, p. 622.
105. *Dash K. C., Moharta N. J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1978, v. 40, p. 499.
106. *Chosii S. P., Prasad H. M. J. Indian Chem. Soc.*, 1979, v. 56, p. 660.
107. Аминов А. М., Атакузиев А. А., Кац А. М., Касымова С. С., Кадыров Ч. Ш. Узб. хим. журн., 1981, № 5, с. 58.
108. *Dash K. C., Pujari P. J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1977, v. 39, p. 2167.
109. *Cingi M. B., Manotti L. A., Tiripicchio A., Reedijk K. I., Van Landschoot R. C. Inorg. Chim. Acta*, 1980, v. 39, p. 181.
110. *Van Landschoot R. C., Van Hest I. A., Reedijk I. Ibid.*, 1980, v. 46, p. 41.
111. *Buukari I., Busnot A., Bunot F., Leclarie A., Bernard M. A. Acta Crystallogr.*, 1982, v. B38, p. 2458.
112. *Nakao I., Mori W., Sakurai T., Nakahara A. Inorg. Chim. Acta*, 1981, v. 55, p. 103.
113. *Battaglia L. P., Corradi A. B., Menabue L., Pellacani G. C., Prampolini P., Saladini M. J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1982, p. 781.
114. *Ghosh S. P., Bhattacharjee K., Dubey L., Mishra L. K. J. Indian Chem. Soc.*, 1977, v. 54, p. 230.
115. *Sakurai T., Kaji H., Nakahara A. Inorg. Chim. Acta*, 1982, v. 67, p. 1.
116. *Ihara J., Tsuchiya R. Bull. Chem. Soc. Japan*, 1980, v. 53, p. 1614.
117. *Mishra L. K. J. Indian Chem. Soc.*, 1982, v. 59, p. 795.
118. *Goodgame M., Piggott B., Thorpe S. D. Inorg. Chim. Acta*, 1982, v. 67, p. 91.
119. *Addison A. W. et al. Inorg. Chem.*, 1981, v. 20, p. 103.
120. *Paul J. H., et al., Ibid.*, 1982, v. 21, p. 357.
121. Дулова В. И., Мягченко А. П. Журн. физ. химии, 1980, т. 1, с. 511.
122. Дулова В. И., Мягченко А. П., Кочанова А. А. Укр. хим. журн., 1981, т. 47, с. 1300.
123. Дулова В. И., Мягченко А. П., Колотюк В. Д., Чотий К. Ю. Координационная химия, 1982, т. 8, с. 1103.
124. *Navarro Ranninger M. C. et al. J. Therm. Anal.*, 1978, v. 14, p. 281.
125. Шорманов В. А., Пименова Н. И., Крестов Г. А., Быкова Г. С. Журн. неорг. химии, 1978, т. 23, с. 438.
126. *Granberg I., Sjöberg S. Acta Chem. Scand.*, 1981, v. A35, p. 193.
127. *Forstling W. Ibid.*, 1979, v. A33, p. 641.
128. *Sjöberg S. Ibid.*, 1977 v. A31, p. 718.
129. *Sjöberg S. Ibid.*, 1977, v. A31, p. 729.
130. *Forstling W. Ibid.*, 1977, v. A31, p. 759.
131. *Marzotto A., Kozlowski H. Inorg. Chim. Acta*, 1982, v. 67, p. 87.

132. Nair M. S., Venkatachalapathi K., Santappa M. J. Chem. Soc., Dalton. Trans., 1982, p. 555.
133. Mohan M. S., San craft D., Albott E. H. Inorg. Chem., 1979, v. 18, p. 1527.
134. Nair M. S., Santappa M., Murugan P. K. Ibid., 1982, v. 21, p. 142.
135. Lenarcik B., Obla K. K. Roczn. Chem., 1977, v. 51, p. 2079.
136. Lenarcik B., Barszcz B. Ibid., 1977, v. 51, p. 1849.
137. Dash K. C., Pajari P. J. Inorg. Nucl. Chem., v. 40, p. 1173.
138. Lenarcik B., Kurdziel K. Pol. J. Chem., 1982, v. 55, p. 737.
139. Güntensperger M., Zuberbühler A. D. Helv. Chim. Acta, 1977, v. 60, p. 2584.
140. Lenarcik B., Barszcz B. Pol. J. Chem., 1979, v. 53, p. 963.
141. Lenarcik B., Barszcz B., Kulig J. Roczn. Chem., 1977, v. 51, p. 1315.
142. Van Landschoot R. C., Van Hest J. A. M., Reedijk J. J. Inorg. Nucl. Chem., 1976, v. 38, p. 185.
143. Hamman A. N. J. Electrochem. Soc. Indian, 1979, v. 28, № 4, p. 217.
144. Харитонов Г. В., Болотов В. М., Харитонova P. И. Координационная химия, 1980, т. 6, с. 1190.
145. Дулова В. И., Голосова О. П., Гуливец И. Л. Б кн.: Проблемы сольватации и комплексообразования. Иваново, 1980, с. 94.
146. Дулова В. И., Голосова О. П. Укр. хим. журн., 1982, т. 48, с. 350.
147. Lenarcik B., Maciejewski W. Pol. J. Chem., 1981, v. 55, p. 31.
148. Patel K. S., Bharti I. M., Dani D. P. J. Indian Chem. Soc., 1977, v. 54, p. 1007.
149. Черновалова Т. М., Черновьянц М. С., Багдасаров К. Н. Журн. общ. химии, 1978, т. 48, с. 1843.
150. Неорганическая биохимия/Под ред. Г. Эйхгорна. М.: Мир, 1978, с. 711.
151. Гарновский А. Д. Дис. на соискание уч. ст. докт. хим. наук. Ростов-на-Дону, РГУ, 1972.
152. Эйхгорн Г. Химия координационных соединений. М.: Изд-во иностр. лит., 1960, с. 507.
153. Пат. США 3562282 (1971); РЖХим., 1971, 23Н658.
154. Пат. США 4060625 (1977); РЖХим., 1978, 16О306.
155. Заявка ФРГ 2918897 (1980); РЖХим., 1981, 22О91.
156. Coodgame M. P. Inorg. Chim. Acta, 1982, v. 67, p. 91.
157. Хананашвили Л. М., Ахобадзе Д. Ш., Джаинашвили Л. К. Хим. фарм. журн. 1982, т. 16, с. 560.
158. Седавкина В. А., Морозова Н. А., Чулков В. Ф. Там же, 1982, т. 16, с. 54.
159. Пат. США 4311512 (1982); РЖХим., 1982, 22О368.
160. Chaudhury G. R., Dash K. C. Indian J. Chem., 1979, v. A17, p. 364.
161. Пат. Великобритании 1567521 (1980); РЖХим., 1980, 24О338.
162. Пат. Великобритании 1586998 (1981); РЖХим., 1981, 23О387.
163. Заявка Яп. 54-119461 (1979); РЖХим., 1980, 12О293.
164. Пат. Великобритании 1555576 (1979); РЖХим., 1980, 13О378.
165. Заявка Великобритании 2013175 (1979); РЖХим., 1980, 13О379.
166. Заявка ФРГ 2739352 (1979); РЖХим., 1980, 15О330.
167. Заявка ФРГ 2503337 (1976); РЖХим., 1977, 16О337.
168. Пат. США 4237158 (1980); РЖХим., 1981, 23О386.
169. Пат. США 4105762 (1978); РЖХим., 1979, 12О444.
170. Пат. США 4085209 (1978); РЖХим., 1979, 1О472.
171. Пат. США 4143173 (1979); РЖХим., 1979, 18О412.
172. Пат. ФРГ 1951996 (1973); РЖХим., 1975, 1О379.
173. Пат. США 3632755 (1972); РЖХим., 1972, 22Н459.
174. Пат. Франции 2063428 (1971); РЖХим., 1972, 15Н501.
175. Пат. США 3705939 (1972); РЖХим., 1973, 22Н563.
176. Пат. Австралии 417616 (1971); РЖХим., 1973, 22Н564.
177. Пат. США 3595870 (1971); РЖХим., 1972, 9Н571.
178. Заявка Яп. 49-48433 (1974); РЖХим., 1975, 20О350.
179. Заявка Яп. 55-44800 (1980); РЖХим., 1981, 15О307.
180. Заявка Яп. 54-145216 (1979); РЖХим., 1980, 21О324.
181. Пат. США 3789122 (1974); РЖХим., 1975, 1О384.
182. ЕПВ 39788 (1982); С. А., 1982, v. 96, 181340.
183. Jupta K. C., Sengh P. A. Pesticides, 1980, v. 14, № 10, p. 35.
184. Thust U., Wegerl H. Chem. Techn., 1977, B. 29, S. 671.
185. Weisbrod D. Toxicol. Anal. Probl. Loesungsmittellexpo, 1979 (publ. 1980), p. 55; С. А., 1982, v. 96, 80872.
186. Пат. США 4177346 (1979); РЖХим., 1980, 10О94.
187. Бовыкин Б. А., Кукаленко С. С., Шестакова С. И. Тез. докл. научн.-техн. совещания по обсуждению актуальных направлений в плане поиска, разработки и применения хим. средств защиты растений. Таллин, 1982, с. 52.
188. Кукаленко С. С., Удовенко В. А., Шестакова С. И., Андреева Е. И. Тез. докл. на Всесоюзн. конференцию по химическим средствам защиты растений. Уфа, 1982, с. 152.
189. Голяшнин Н. М. В кн.: Фунгициды в сельском хозяйстве. М.: Колос, 1970, с. 108.
190. Омельченко А. М., Бовыкин Б. А., Кукаленко С. С., Шестакова С. И., Плехотник А. В. Сельскохозяйственная биология, 1984, № 5, с. 75.

Всесоюзный научно-исследовательский институт химических средств защиты растений, Москва