

Дибензо-*n*-диоксины. Методы синтеза, химические свойства и оценка опасности

А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, В.Р.Рембовский

Центр экотоксикологии Российской академии наук
117977 Москва, ул. Косыгина 4, факс (095) 938–2156

В обзоре обобщены и систематизированы сведения по методам синтеза и химии дибензо-*n*-диоксинов, в том числе галогенированных производных. Обсуждена опасность этих соединений для млекопитающих. Библиография — 219 ссылок.

Оглавление

I. Введение	29
II. Номенклатура и строение	30
III. Методы образования трициклической системы дибензо- <i>n</i> -диоксина	30
IV. Реакции дибензо- <i>n</i> -диоксинов	33
V. Токсические свойства соединений класса дибензо- <i>n</i> -диоксинов	38
VI. Образование и распространение в природе	39
VII. Заключение	39

I. Введение

Никогда еще мировая общественность не была столь сильно озабочена опасностью, исходящей от какого-либо класса химических веществ, как это имеет место в случае диоксинов. Из года в год ученые всего мира собираются на конференции с одной целью — оценить опасность, исходящую от этих веществ, рожденных в процессе индустриализации человечества.

Первые представители дибензо-*n*-диоксинов были синтезированы в конце прошлого века, однако они долгое время оставались известны лишь узкому кругу исследователей, пока страшные последствия химической войны во Вьетнаме (1961–1971 гг.) и авария в Севезо (Италия, 1976 г.), не показали всему миру, какую потенциальную опасность таят в себе подобные соединения.

Эти и другие события, связанные с выбросами в окружающую среду галогенированных дибензо-*n*-диоксинов, стимулировали исследования по изучению их свойств. Во многих странах стали разрабатываться национальные экологические программы, в которых дибензо-*n*-диоксином отведено не последнее место.

А.Д.Кунцевич. Академик, директор ЦЭТ РАН. Телефон (095) 939–7349. Область научных интересов: физикохимия сложных систем. Биоорганическая химия и химия физиологически активных веществ. Химия и экология диоксиноподобных ксенобиотиков.

В.Ф.Головков. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник того же центра. Область научных интересов: биоорганическая химия и химия физиологически активных веществ. Химия и экология диоксиноподобных ксенобиотиков.

В.Р.Рембовский. Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник того же центра. Область научных интересов: клиническая биохимия интоксикаций, метаболизм и биоэнергетика ксенобиотиков.

Дата поступления 28 августа 1995 г.

Дибензо-*n*-диоксином посвящено большое количество статей, в том числе и обзорного характера. И это не удивительно, если учесть какую опасность несут с собой некоторые представители этих соединений. Удивительно то, что до сих пор нет обобщающих материалов по химии дибензо-*n*-диоксинов. Имеющиеся работы^{1–5} являются не полными. Поэтому авторы взяли на себя смелость в какой-то мере ликвидировать этот пробел.

Опасность, исходящую от дибензо-*n*-диоксинов, связывают с их галогенированными представителями, поэтому в литературе им уделяется особое внимание. При подготовке материала авторы описали свой практический опыт работы с этими веществами.

Первые упоминания о дибензо-*n*-диоксинах относятся к 1872 г., когда Мерц и Уайт⁶, нагревая при высокой температуре перхлорфенолят калия, получили октахлордибензо-*n*-диоксин и описали его свойства. В 1894 г. Цинке⁷, а затем в 1904 г. Бильтц⁸ и в 1908 г. снова Цинке⁹ установили, что октахлордибензо-*n*-диоксин образуется при нагревании целого ряда других хлорированных соединений.

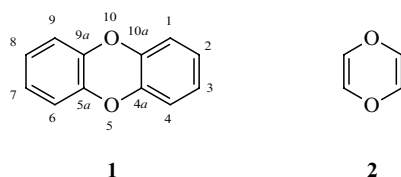
Родоначальник этого класса соединений — дибензо-*n*-диоксин — был синтезирован Ф.Ульманом и А.Штейном¹⁰ в 1906 г. Различные производные дибензо-*n*-диоксина позднее были получены разными авторами^{11–19} и многие из них до 70-х годов рассматривались как перспективные соединения для использования в практических целях. Делались попытки получить на их основе красители^{20–23} и лекарственные препараты.^{24–28} Некоторые галогенированные дибензо-*n*-диоксины предлагалось использовать в качестве антипиренов.^{26, 29, 30} Исследовалась возможность создания на основе некоторых производных дибензо-*n*-диоксина перспективных полимерных материалов.^{31, 32}

С середины 70-х годов, по причине упомянутых выше событий, акцент в исследованиях смещается в сторону изучения полигалогенированных дибензо-*n*-диоксинов (ПГДД), как потенциальных экотоксикантов. В 1972–1976 гг. были разработаны основные подходы к синтезу этих соединений. В результате в настоящее время в индивидуальном состоянии

получены все возможные полихлорированные дибензо-*n*-диоксины (ПХДД), синтезированы бром-, фтор- и иодсодержащие галогенированные дибензо-*n*-диоксины, а также соединения, с функциональными группами (NO₂, CN, Me, CF₃ и др.).

II. Номенклатура и строение

Молекула дибензо-*n*-диоксина (**1**) представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, образованную двумя бензольными кольцами и внутренним шестичленным гетероциклом, содержащим два атома кислорода. Название дибензо-*n*-диоксина по номенклатуре ИЮПАК³³ основано на конденсировании 1,4-диоксина (**2**) с двумя бензольными кольцами. (В литературе также встречаются названия: дибензо-1,4-диоксин, дибензо[*b,e*]диоксин (для **1**) и парадиоксин (для **2**).)

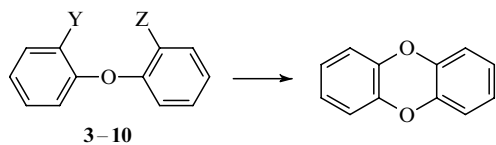


Молекула дибензо-*n*-диоксина плоская. Кристаллическая и молекулярная структуры **1** и ряда его производных обсуждаются в работах^{34–41}. Дипольный момент **1** близок или равен нулю, дипольные моменты некоторых алкил- и галогензамещенных дибензо-*n*-диоксинов приведены в работах^{42,43}. В ИК-спектрах дибензо-*n*-диоксинов в области 1330–1280 см⁻¹ имеются сильные характеристические полосы поглощения,^{1,44,45} которые принадлежат асимметричным колебаниям группы С–О–С. Исключение составляют октагалогенпроизводные, которые в этой области поглощают слабо.⁴⁵ Спектр ПМР дибензо-*n*-диоксина представляет собой систему АА'ВВ' с центром 6.89 м.д.⁴⁶ Получены также спектры ПМР почти всех галогенированных дибензо-*n*-диоксинов.^{46–53} В концентрированной серной кислоте в присутствии окислителя дибензо-*n*-диоксины дают характерное зелено-голубое окрашивание (диоксиновая проба), которое связывают с образованием катион-радикалов.^{54,55} Спектры ЭПР этих катион-радикалов и их свойства обсуждаются в работах^{56–60}.

III. Методы образования трициклической системы дибензо-*n*-диоксина

1. Самоконденсация дифениловых эфиров

Из дифениловых эфиров для препаративного синтеза дибензо-*n*-диоксинов практический интерес представляют *o*-феноксифенолы, или так называемые преддиоксины. На их основе могут быть получены различные дибензо-*n*-диоксины, при этом выходы соединений часто количественные.⁶¹

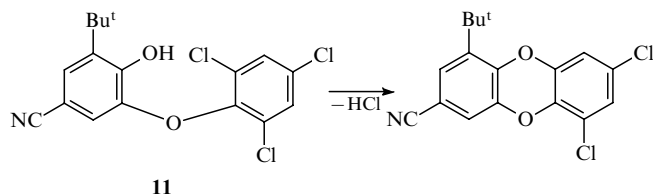


Z = Y = OH (**3**), OMe (**4**), NH₂ (**5**);

Z = OH, Y = H (**6**), NH₂ (**7**), Br (**8**), Cl (**9**);

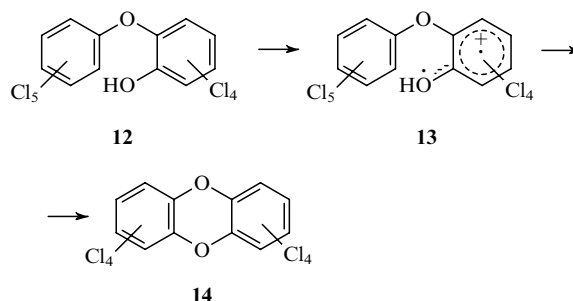
Z = OMe, Y = Cl (**10**)

Конденсацию нередко проводят путем нагревания соответствующих эфиров (**3** и **4**) в бромистоводородной кислоте в присутствии фосфора.¹⁰ При этом для осуществления циклизации не обязательно наличие в орто-положении двух функциональных групп. Например, при действии нитробензола или селена⁶² на 2-оксифениловый эфир (**6**) может образоваться диоксин **1**. Дифениловые эфиры (**8–10**), содержащие в орто-положении гидроксильную(метоксильную) группу и галоген, конденсируются в присутствии акцепторов хлористого водорода. Лучшие результаты получены при использовании K₂CO₃ в подходящем растворителе.^{50, 61, 63} Электронодонорные группы облегчают процесс конденсации,⁶⁴ как это имеет место в случае *трет*-бутильной в **11**.



Образование трициклической дибензо-*n*-диоксиновой системы наблюдается также при диазотировании соответствующих аминов.^{62, 65} Так, соединение **1** может быть получено из 2-амино-2'-окси- (**7**) и 2,2'-диаминодифенилового (**5**) эфиров.

Замыкание цикла *o*-феноксифенолов может происходить под воздействием УФ-облучения в присутствии сенсibilизаторов.^{66, 67} При этом, например, из 3,4,5,6-тетрахлор-2-(пентахлорфеноксифенола) (**12**) образуется октахлордибензо-*n*-диоксин⁶⁶ (ОХДД, **14**). Предполагается, что циклизация протекает через образование катион-бирадикала **13**.



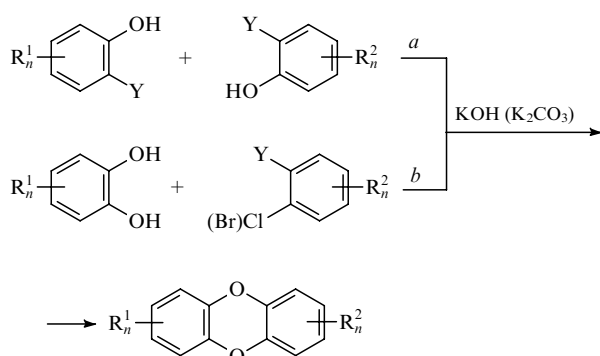
Из дифениловых эфиров могут быть получены достаточно чистые образцы, пригодные для стандартов. Однако метод не нашел широкого препаративного применения из-за низкой доступности исходных продуктов.

2. Конденсация галогенированных фенолов и других оксисоединений

В общем виде конденсация галогенированных фенолов протекает по схеме 1.

Первый представитель галогенированных дибензо-*n*-диоксинов — ОХДД **14** — был синтезирован таким способом при нагревании перхлорфенолята калия до высокой температуры.⁶ Аналогично получен октафтордибензо-*n*-диоксин⁶⁸ и ряд других ПХДД.⁶⁹ Наиболее часто для конденсации галогенированных фенолов применяются калиевые соли. Общий метод их получения заключается в следующем. К раствору метилата калия, едкого кали или суспензии поташа в метаноле добавляют соответствующий фенол и растворитель упаривают. Однако обычно калиевую соль в чистом виде не выделяют, а смесь фенола и 5–10-кратный избыток щелочного агента кипятят в подходящем растворителе. Известен случай использования солей кальция. Так, соединение **14**

Схема 1

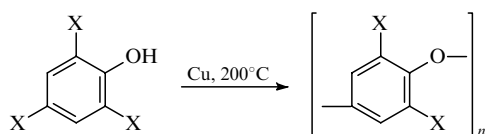


$R^1, R^2 = \text{Hal}, \text{CN}, \text{NO}_2, \text{Alk};$

$Y = \text{Hal}, \text{NO}_2; n = 1 \div 4$

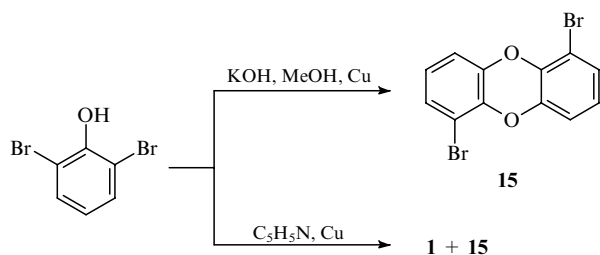
было получено с выходом 28% при нагревании перхлорфенола в присутствии мрамора.⁷⁰

В качестве катализаторов конденсации применяют медь и ее соли.^{6, 45, 68–70, 71–73} Имеется пример использования палладиево-медного катализатора,⁷⁴ однако чистая медь более предпочтительна. Например, при нагревании *o*-бромфенола в присутствии $\text{Cu} + \text{Cu}(\text{OAc})_2$ соединение **1** образуется с выходом 40% (см.⁷¹). При использовании одной меди выход увеличивается до 65%.⁷¹ Замена *o*-бромфенола на *o*-хлорили *o*-иодфенол не приводит к повышению выхода, в последнем случае он составил 8%.⁷¹ В аналогичных условиях из *o*-хлорфенола соединение **1** получается с выходом 25%. При синтезе полигалогенированных дибензо-*n*-диоксинов с использованием меди без растворителя выходы, как правило, не превышают 20%.^{45, 70, 72, 73} Основной побочной реакцией, снижающей выход дибензо-*n*-диоксинов, является олигомеризация.^{63, 72}



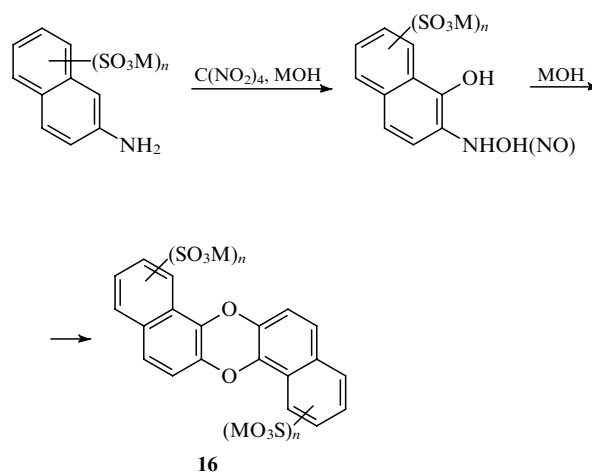
Пиролитическая конденсация хлорфенолятов калия была использована для получения 22 изомеров тетрахлордибензо-*n*-диоксинов⁷⁵, однако для очистки продуктов требуется сочетание жидкостной и газовой хроматографии, что существенно ограничивает применение данного метода.

Конденсация фенолов, содержащих функциональные группы, часто происходит с их частичным отщеплением,^{76, 77} поэтому для получения функционально замещенных дибензо-*n*-диоксинов этот метод не используется. В некоторых случаях наблюдается также отрыв атомов галогена.^{45, 78, 79} Так, если при конденсации 2,6-дибромфенолята калия в метаноле образуется 1,6-дибромдибензо-*n*-диоксин (**15**),^{45, 78} то конденсация этой же соли в пиридине приводит⁷⁸ к смеси продуктов **1** и **15**.



Использование солей фенолов не является строго обязательным. Авторы работ^{1, 6–8, 45, 70, 80, 81} показали, что при пиролизе пергалогенированных фенолов и ряда оксоединений образуются соответствующие октагалогендибензо-*n*-диоксины. Необходимо, однако, отметить, что в этом случае реакция протекает по другому механизму.

Из других оксоединений в реакцию конденсации вступают нафтолы^{76, 82} и оксихинолины.^{83–85} Однако свойства образующихся нафталиновых и других аналогов дибензо-*n*-диоксина в настоящее время практически не изучены. Вместе с тем подобные соединения могут получаться в качестве примеси при производстве красителей. Так, авторами работы⁸⁶ было установлено, что в присутствии тетранитрометана в щелочной среде из нафталинаминосulfокислот образуются соответствующие соли сульфодинафто[5,6-*b*,*c*]-1,4-диоксина (**16**). Предполагается, что реакция протекает через окисление групп CH и NH_2 в положениях 1 и 2 до COH и $\text{NHOH}(\text{NO})$ с последующей конденсацией двух молекул.



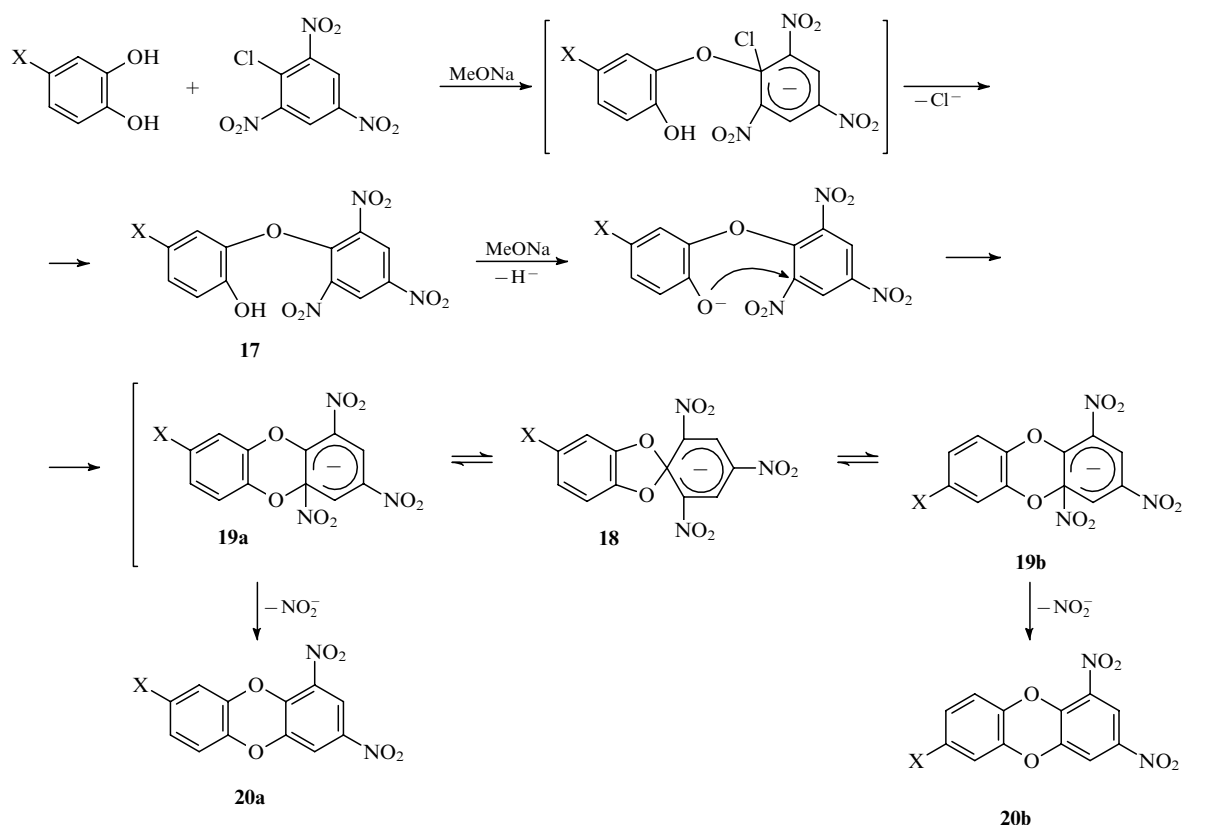
3. Конденсация пирокатехинов с галогенбензолами

Предложенный в 1972 г. метод конденсации пирокатехинов с галогенбензолами,⁴⁶ является, пожалуй, наиболее удобным для синтеза различных дибензо-*n*-диоксинов, в том числе содержащих функциональную группу^{47, 87–91} (см. схему 1, путь *b*). Этот способ является предпочтительным, когда требуется получить продукт высокой степени чистоты. Таким путем были синтезированы аналитические стандарты 22 тетрахлордибензо-*n*-диоксинов,^{92, 93} некоторые пентахлор- и гептахлордибензо-*n*-диоксины^{49, 94} и другие галогенпроизводные,^{79, 95–97} в том числе смешанные бромхлорсодержащие дибензо-*n*-диоксины.⁹⁶ Были также синтезированы и предложены в качестве внутренних стандартов при газохроматографическом и масс-спектральном анализе ПХДД фторсодержащие дибензо-*n*-диоксины.^{98–100}

Конденсация пирокатехинов осуществляется в мягких условиях при кипячении смеси реагентов в растворителе. Как правило, используют ДМСО, ДМФА, ацетон, реже — спирты. Выход продуктов реакции достаточно высок, и природа галогена в галогенированном бензоле на него, по всей видимости, значительного влияния не оказывает. Так, замена дихлорбензола на дибромбензол при конденсации с пирокатехином не приводит к существенному повышению выхода **1**.^{65, 101} Хорошие результаты были получены авторами работы¹⁰², которые проводили конденсацию диалатриевой соли пирокатехина с различными хлорсодержащими бензолами в среде гексаметапола. В зависимости от хлорсодержащего агента выход дибензо-*n*-диоксинов составлял от 40 до 66%.

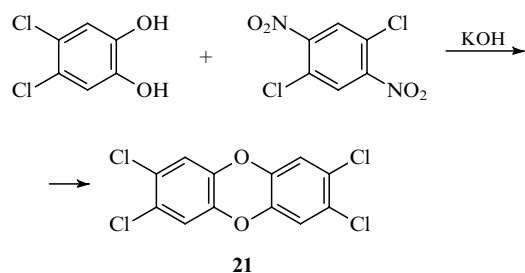
Лучшие результаты достигаются при наличии в молекуле пирокатехина или бензола сильной электроакцепторной

Схема 2



группы (или нескольких групп), которая является, как правило, уходящей группой, при этом другие функциональные группы не затрагиваются.⁹¹ Например, конденсация пирокатехина с пикрилхлоридом (схема 2)¹¹ приводит к 1,3-динитродибензо-*n*-диоксину (**20a, b**, X = H) с выходом 85%.¹¹ С такой же легкостью пирокатехин взаимодействует с 2,4-динитрохлорбензолом.¹⁰³ Было обнаружено, что нитрогруппа находящаяся в латеральном положении обменивается на галоген. Поэтому при конденсации 4,5-дихлорпирокатехина с 1,4-динитро-2,5-дихлорбензолом с выходом 90% получается 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*n*-диоксин (ТХДД, **21**).¹⁰⁴

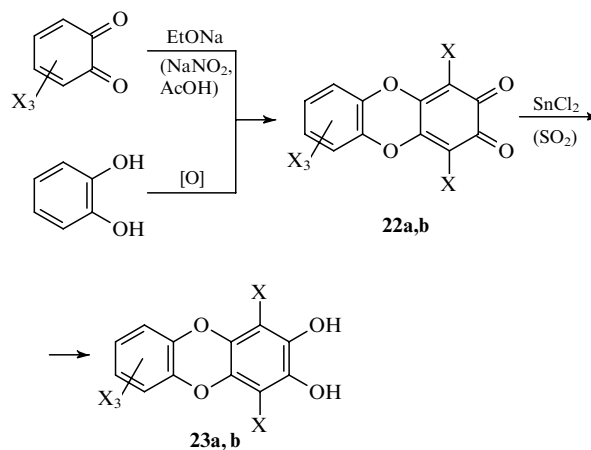
Вступают в реакцию конденсации и галогенированные



o-хиноны. Так, изучая свойства тетрабром(хлор)-*o*-хинонов, авторы^{105–107} установили, что они могут конденсироваться с образованием галогенпроизводных дибензо-*n*-диоксин-2,3-хинонов **22a**. При восстановлении последних получают соответствующие окисоединения **23**.

В присутствии сильных водоотнимающих средств, например, P₂O₅, наблюдается конденсация пирокатехина в соединение **1**,⁶⁵ а в присутствии кислорода или нитрита натрия

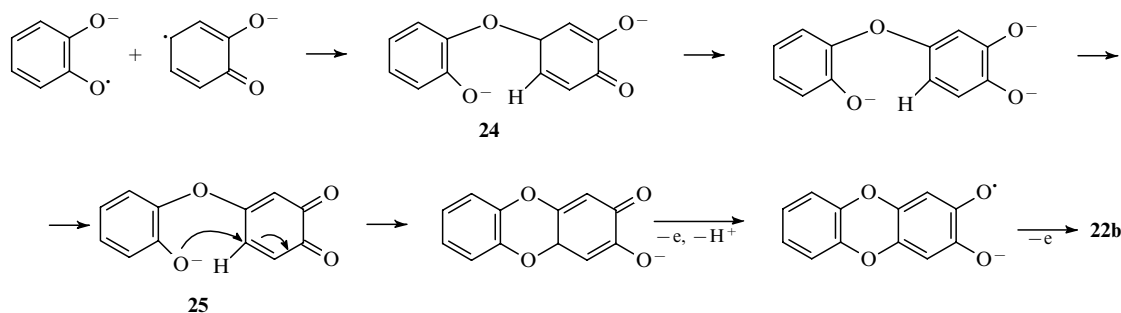
образуется дибензо-*n*-диоксин-2,3-хинон **22b**.^{105, 108, 109} Реакция имеет радикальный характер. Механизм этого процесса (схема 3) заключается в том, что образовавшийся из радикала на первой стадии димер **24** окисляется до хинона **25**, у которого происходит быстрое гетеролитическое закрытие кольца до **22b**.



X = Cl, Br (a), H (b)

o-, *n*-Хиноны^{105–107, 110} и циклические трикетоны¹¹¹ также вступают в реакцию циклизации.

Схема 3



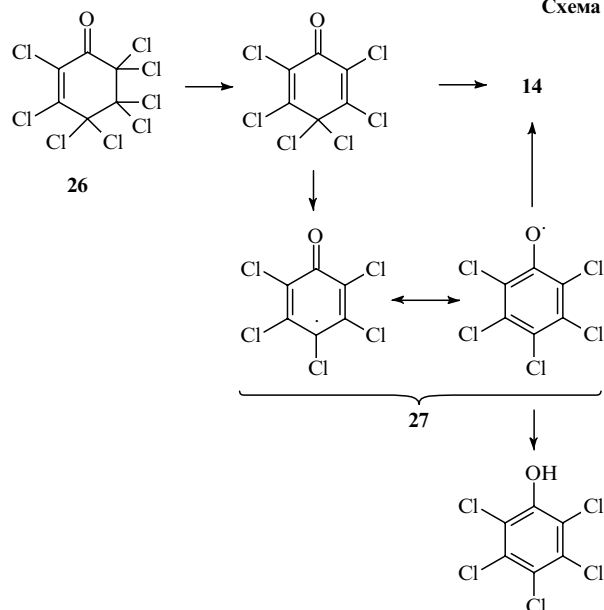
4. Механизм образования трициклической системы дибензо-*n*-диоксины

В основе конденсации галогенфенолов и пирокатехинов (или их солей) с галогенбензолами лежит реакция ароматического нуклеофильного замещения. По всей видимости, такое замещение протекает по механизму S_N2Ar ¹¹² (в других источниках¹¹³ этот механизм называется S_NAr). На примере конденсации пирокатехина с 2,4,5-тринитрохлорбензолом¹⁰³ (см. схему 2) можно проследить, как это происходит.

На первой стадии процесса образуется *o*-дифеноксифенол (преддиоксин, 17), его дальнейшая циклизация носит внутримолекулярный характер и приводит к спиро-комплексу Мейзенгеймера 18. Спиро-комплекс Мейзенгеймера является промежуточным при перегруппировке Смайлса,¹¹⁴ и в рассматриваемом здесь примере¹⁰³ в виде натриевой соли был выделен в индивидуальном состоянии ($X = H$). В дальнейшем спиро-комплекс переходит в комплекс 19a, b, из которого после удаления группы NO_2^- образуется диоксиновое кольцо (соединения 20a, b). Наличие двух изомеров в реакционной смеси авторы работ^{63, 73, 115} объясняют протеканием перегруппировки Смайлса. В пользу перегруппировки свидетельствует также факт образования смеси изомеров дибензо-*n*-диоксинов из ряда преддиоксинов.^{61, 63}

В отличие от солей, пиролиз фенолов и других оксисоединений протекает по радикальному механизму (схема 4). В частности, в ряде работ^{1, 7, 8, 18, 80} было изучено образование октахлор- и октабромдибензо-*n*-диоксинов при пиролизе пергалогенированных фенолов, а также ряда оксисоединений, например октахлорциклогексенона (26). Было установлено, что этот процесс протекает через стадию образования пентахлорфеноксид-радикала (27).

Схема 4

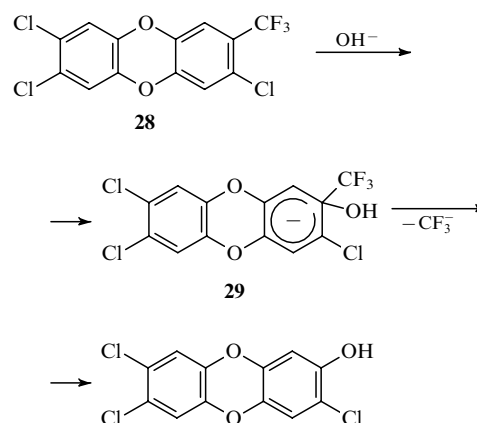


По всей видимости, по такому же механизму идет конденсация других фенолов. Так были получены октабром- и 1,2,4,6,7,9-гексабром-3,8-дихлордибензо-*n*-диоксины.¹⁸ В этой же работе¹⁸ высказано предположение, что метод может иметь широкое применение.

IV. Реакции дибензо-*n*-диоксинов

Молекулярная структура дибензо-*n*-диоксины позволяет рассматривать его как циклический ароматический диэфир, поэтому дибензо-*n*-диоксины участвуют во всех реакциях характерных для ароматических соединений: а именно, в реакциях электрофильного и нуклеофильного замещения в ядро, радикальных реакциях, а также в реакциях с участием функциональных групп. Из реакций, характерных для гетероциклического ядра, необходимо отметить достаточно легкое образование катион-радикала и характерные для него реакции, а также реакции, связанные с разрывом связи $C-O-C$.

Почти нет работ, посвященных обсуждению общей реакционной способности дибензо-*n*-диоксинов, в том числе галогенированных представителей. Проводился сравнительный анализ нуклеофильного и радикального замещения гидроксисилом функциональных групп в ароматических системах дибензо-*n*-диоксины.¹¹⁶ На примере 2-трифторметил-3,7,8-трихлордибензо-*n*-диоксины (28) и модельных соединений (4,5-дихлорпирокатехина и 4-трифторметил-5-хлорпирокатехина) показано, что взаимодействие аниона OH^- с подобной системой проходит через образование переходного состояния с достаточно низкой энергией активации. При этом для соединения 28 характерно образование стабильного σ -комплекса 29, существование которого, по всей видимости, обязано группе CF_3 , обладающей сильным индуктивным эффектом. Скоростьюопределяющей стадией является гидроксирование. Радикальное замещение атома хлора (или группы CF_3) на группу OH протекает приблизительно в 3 раза медленнее, чем нуклеофильное замещение.



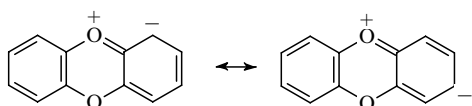
1. Реакции электрофильного замещения

а. Галогенирование дибензо-*n*-диоксинов

Прямое галогенирование дибензо-*n*-диоксина идет по правилам, общим для ароматических соединений. Этот метод может быть использован для получения ПХДД.

Наличие гетероцикла влияет на порядок замещения атомов водорода в молекуле дибензо-*n*-диоксина. Этот порядок определяется суммарным мезомерным и индуктивным влиянием атома кислорода на бензольное ядро.^{112, 117}

Для иллюстрации мезомерного эффекта служат резонансные структуры **30** и **31**, определяющие орто- или пара-замещение относительно атомов кислорода диоксинового ядра.



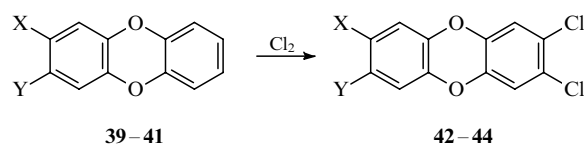
Однако орто-положение дезактивируется индуктивным влиянием кислорода в большей степени, чем пара-положение. Поэтому на первой стадии галогенирования дибензо-*n*-диоксина **1** будет приводить к изомеру **32** (схема 5). Порядок последующего замещения является интересной теоретической проблемой. Ввиду дезактивирующего действия первого атома галогена, второе замещение должно происходить в ядре *B*. Теоретически наиболее вероятными положениями замещения являются положения 7 и 8 (соединения **33**, **34**). При дальнейшем галогенировании будет осуществляться последовательное замещение атомов водорода на галоген в положениях 3 и 7 (или 8), которые с точки зрения порядка замещения являются равнозначными. В результате образуются высокотоксичные 2,3,7,8-тетрагалогензамещенные производные дибензо-*n*-диоксина **21**. Последующее замещение происходит в положение 1 (соединение **36**), а затем в положение 6 или 9 (соединения **37**, **38**). Оставшиеся свободными позиции с точки зрения порядка замещения равнозначны и полное галогенирование будет приводить к малотоксичному октагалогензамещенному дибензо-*n*-диоксину **14**. Согласно литературным данным остальные галогенированные дибензо-*n*-диоксины проявляют

промежуточную токсичность между 2,3,7,8-тетра- и октагалогензамещенными соединениями.^{2, 118}

Хлорирование **1** протекает более глубоко, чем бромирование. Было показано,^{46, 119} что при этом образуется трудно разделяемая смесь соединений различной степени хлорирования. Поэтому авторы работы⁴⁶ сочли данный метод непригодным для синтеза индивидуальных хлорированных дибензо-*n*-диоксинов. Бромирование **1** останавливается, как правило, на стадии образования 2,3,7,8-тетрабромдибензо-*n*-диоксина.^{102, 120} В определенных условиях он может быть получен с количественным выходом.¹⁰²

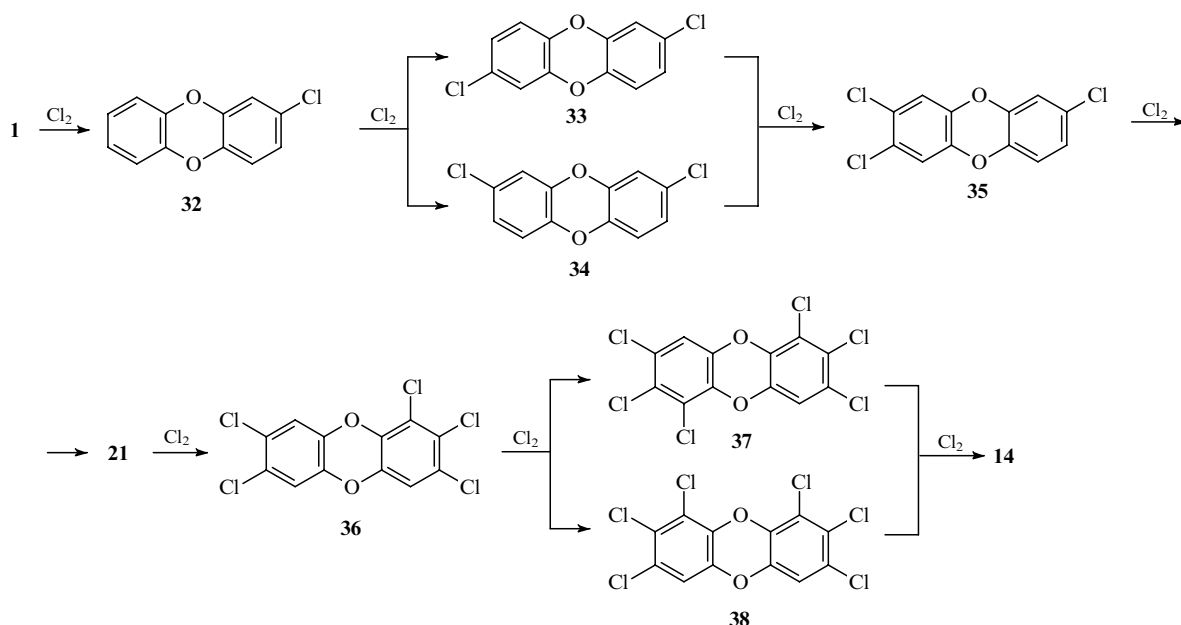
Авторы работ^{19, 102} считают, что на второй стадии галогенирования при хлорировании преобладает 2,7-изомер, а при бромировании — 2,8-изомер, однако этот вывод сомнителен. Так, выход 2,7-дихлоризомера при хлорировании **1** составил только 3%. Это позволило авторам работы⁴⁶ предположить, что 2,8-дихлоризомер лучше растворим, и поэтому не был выделен авторами работы¹⁹. В любом случае нет веских оснований считать, что процесс хлорирования на этой стадии будет отличаться от процесса бромирования.

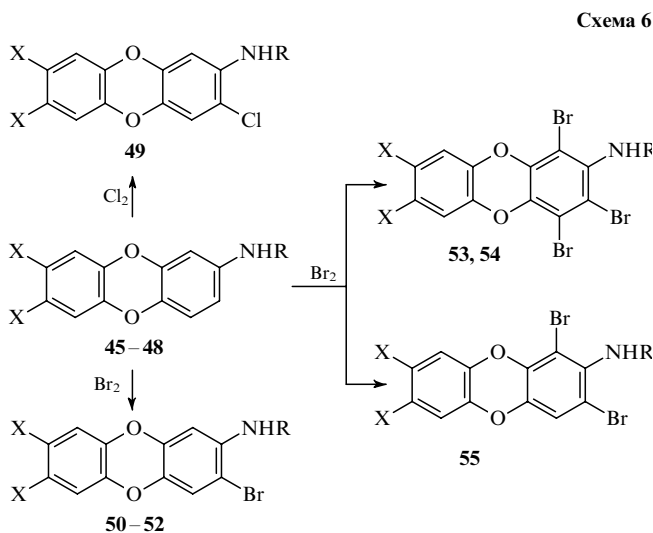
При галогенировании дибензо-*n*-диоксинов, у которых атомы водорода одного ядра полностью замещены на хлор,⁴⁶ изложенные выше соображения также имеют место: замещение происходит в свободное ядро в положения 7 и 8. Присутствие других галогенов в молекуле также не изменяет порядок замещения. При хлорировании 2,3-дибром- (**39**) и 2,3-дифторпроизводных (**40**) были выделены 2,3-дибром-7,8-дихлор- (**42**) и 2,3-дифтор-7,8-дихлордибензо-*n*-диоксины (**43**).¹¹⁹ Нитрогруппа настолько дезактивирует ядро *A*, что галогенирование 2-нитродибензо-*n*-диоксина (**41**) происходит в свободное ядро *B* и приводит к образованию 2-нитро-7,8-дихлордибензо-*n*-диоксина (**44**).^{121, 122}



X = Y = Br (**39**, **42**), F (**40**, **43**); X = H, Y = NO₂ (**41**, **44**)

Схема 5





X = Cl, R = H (45), Ac (46, 49, 50, 53);

X = Br, R = H (47, 51, 55), Ac (48, 52, 54)

Аминогруппа, наоборот, активирует дибензо-*n*-диоксин. Так, бромирование амино- и ацетиламинопроизводных 45–48 протекает достаточно легко,^{121, 123} замещение наблюдается в ядре, содержащем аминогруппу (схема 6, соединения 50–55). В отличие от бромирования при хлорировании аминопроизводных 45, 47 происходит осмоление реакционной массы.¹²¹ Соответствующие ацетильные производные 46, 48 в меньшей степени подвержены осмолению. Например, при хлорировании 2-ацетиламино-7,8-дихлордибензо-*n*-диоксина (46) был получен 2-ацетиламино-3,7,8-трихлордибензо-*n*-диоксин (49) с хорошим выходом.^{121, 123}

Влияние различных катализаторов на процесс хлорирования дибензо-*n*-диоксинов описано в работе¹²². Авторами установлено, что из исследованных катализаторов I₂, FeCl₃ + I₂, 18-краун-6 последний наиболее активен. При этом картина хлорирования во всех случаях одинакова. В частности, независимо от природы катализатора хлорирование 1 приводит к образованию смеси продуктов, в которой наряду с ТХДД 21 обнаруживаются 2,3,7-трихлор- (35) и 1,2,3,7,8-пентахлордибензо-*n*-диоксины (36).

Присутствие катализаторов, по всей видимости, может приводить к более глубокому бромированию. Так, авторы работы¹¹⁹, бромируя дибензо-*n*-диоксин в присутствии FeCl₃, получили смесь, в которой наряду с 2,3,7,8-тетрабромдибензо-*n*-диоксином присутствовали продукты его последующего замещения. Поэтому при бромировании

соединения 1 бромом в присутствии катализаторов необходимо учитывать возможность появления полибромированных соединений.

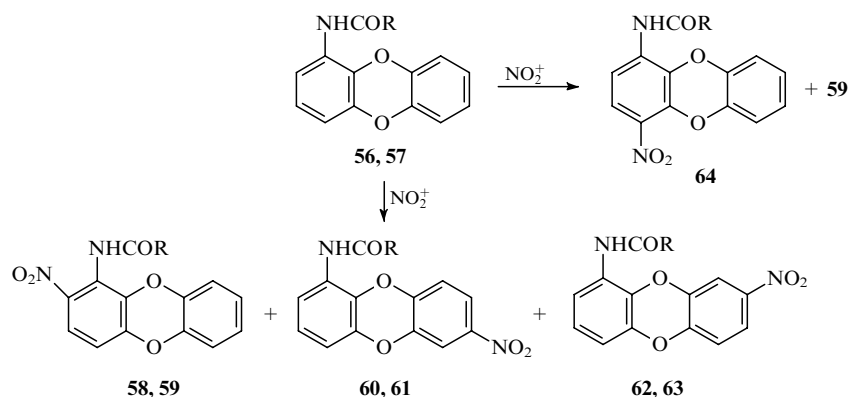
6. Нитрование дибензо-*n*-диоксина и его производных

Нитрование дибензо-*n*-диоксина 1 возможно при использовании обычных нитрующих реагентов, таких как азотная кислота и нитрующая смесь.^{16, 124–130} В зависимости от условий проведения реакции образуется ряд продуктов последовательного замещения, при этом порядок замещения подчиняется тем же правилам, что и при галогенировании. Из-за сильного дезактивирующего действия нитрогрупп нитрование проходит только до 2,3,7,8-тетранитродибензо-*n*-диоксина.¹³⁰

Исследовалось влияние на процесс нитрования различных заместителей и нитрующих составов.^{124, 125, 128, 131, 132} Например, при нитровании 1-ацилдибензо-*n*-диоксинов¹²⁸ (56, 57) в зависимости от условий проведения реакции первое замещение может происходить как в ядре, содержащем функциональную группу, так и в свободном ядре, как это представлено на схеме 7. При этом соотношение образующихся изомеров и их количество зависит от природы заместителя и нитрующего состава. При избытке последнего образуются 2-, 7- или 8-нитропроизводные (соединения 58–63). Однако в некоторых случаях нитрование может протекать с нарушением этого порядка. Так, при нитровании соединения 57 смесью NH₄NO₃ – (CF₃CO)₂O – ТГФ замещение происходит только в ядре, содержащем функциональную группу, и преимущественно в положение 4 (соединение 64).¹²⁹ Имеются также примеры, когда в процессе нитрования наблюдается обмен ацетильной группы на нитрогруппу.¹²⁵ Дибензо-*n*-диоксины, содержащие метильные и метоксильные группы легко нитруются как нитрующей смесью, так и азотной кислотой в уксусной кислоте.^{124, 131, 132}

Нитрование галогензамещенных дибензо-*n*-диоксинов представляет определенные трудности, связанные с дезактивирующим действием галогенов. Отмечается, например, что 1,6-дибромдибензо-*n*-диоксин (15) не нитруется нитрующей смесью.¹²⁴ Цель достигается лишь при использовании дымящей азотной кислоты в уксусной кислоте при $T = 70^\circ\text{C}$,¹³¹ последняя смесь может быть успешно применена и в других случаях, например при нитровании моно- и дигалогензамещенных дибензо-*n*-диоксинов.^{121, 123, 130, 133} Хорошие результаты были также получены при нитровании этой смесью полигалогенированных в одном ядре дибензо-*n*-диоксинов, в частности, 1,2,3,4-тетрахлордибензо-*n*-диоксина.^{121, 123, 133} При этом нитрогруппа встает в свободное ядро. 2,3,7-Тригалогензамещенные производные в этих условиях нитруются, давая продукт монозамещения.¹³³

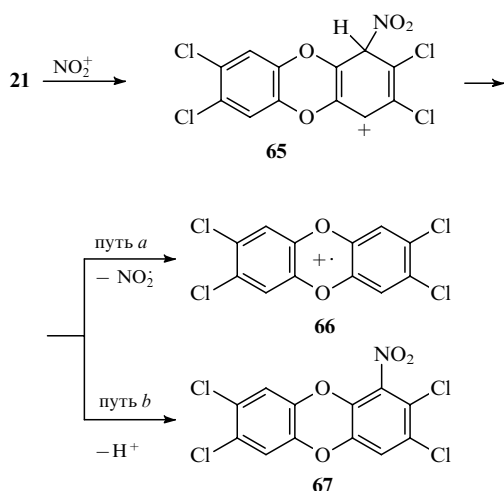
Схема 7



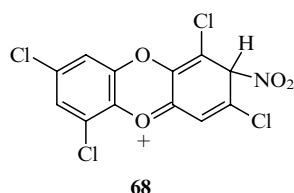
R = Me (56, 58, 60, 62), CF₃ (57, 59, 61, 63, 64)

Тетрагалогенпроизводные являются более устойчивыми соединениями. Из них наибольшую стабильность проявляют изомеры с латеральным расположением галогенов. В частности, ТХДД **21** не реагирует со смесью азотной и уксусной кислот¹²⁸ и разрушается при действии дымящей азотной кислоты в серной кислоте.⁹⁵ Такое поведение может быть объяснено, с одной стороны, низкой устойчивостью образующегося в ходе реакции σ -комплекса **65** (из-за отсутствия в последнем возможности делокализации положительного заряда за счет электронных пар кислорода), а с другой стороны, распадом σ -комплекса **65** по пути *a* на катион-радикал **66** и радикал NO_2 (см.¹³⁴) (в этих условиях доминирующими становятся процессы окисления, приводящие к разрушению диоксинового ядра). В случае распада комплекса **65** по пути *b* происходит нитрование — образуется соединение **67**.¹³³

При нитровании тетрахлорида **21** удовлетворительные результаты были получены с использованием борфторида



нитрования в сульфолане при $T = 125^\circ\text{C}$,¹³⁵ при этом образуется продукт двойного замещения. 2,3,7,8-Тетрахлордibenzo-*p*-диоксин удается также пронитровать смесью $\text{NH}_4\text{NO}_3 - (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O} - \text{MeNO}_2$ (с выходом 1–2%), при этом замещение происходит в первое положение с образованием **67**.¹³⁷ Тетрагалогениды, имеющие отличное от латерального расположение галогенов образуют более устойчивые σ -комплексы **68**, поэтому 1,3,6,8-тетрахлор- и 1,3,7,8-тетрахлордibenzo-*p*-диоксины легко нитруются смесью $\text{NH}_4\text{NO}_3 - (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O} - \text{MeNO}_2$.^{87, 136}

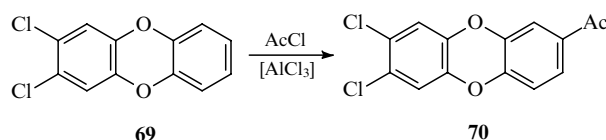


в. Ацилирование и алкилирование дибензо-*p*-диоксида и его производных

Дибензо-*p*-диоксины достаточно гладко ацилируются хлорангидридами кислот в присутствии хлористого(бромистого) алюминия.^{15, 22, 27, 125, 129, 137–145} Реакцию чаще всего проводят в сероуглероде. При этом преимущественно замещается водород в положениях 2 и 7. Если эти положения заняты, замещение осуществляется в положение 3. Например, при ацилировании 2,7-дигалогендibenzo-*p*-диоксинов хлорис-

тым ацетилом образуются соответствующие 2-ацетил-3,8-дигалогендibenzo-*p*-диоксины.¹⁴⁵ Если имеются заместители в положении 1, то замещение может происходить в положения 4 и 9.¹⁴²

Третий атом галогена настолько дезактивирует ядро, что, например, 2,3,7-трихлордibenzo-*p*-диоксин (**35**) не ацилируется хлористым ацетилом даже в присутствии хлористого алюминия.¹³³ Не ацилируется и диоксин **21**. Если все атомы галогена находятся в одном ядре, то ацилируется свободное ядро. Например, при ацилировании 2,3-дихлордibenzo-*p*-диоксина (**69**) хлористым ацетилом, может быть получен 2-ацетил-7, 8-дихлордibenzo-*p*-диоксин (**70**).¹³³



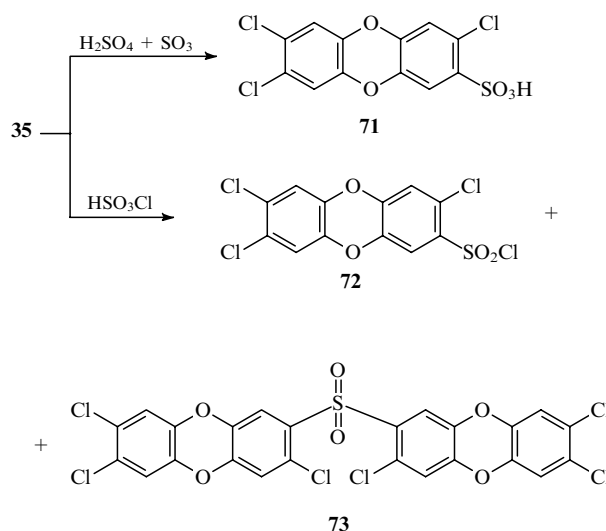
Алкилирование дибензо-*p*-диоксида **1** достаточно подробно изучено в работе¹⁹ и имеет некоторые особенности. В частности, при алкилировании **1** изопропилхлоридом было установлено, что в отличие от галогенирования, нитрования или ацилирования второе замещение в образовавшемся 2-изопропилдibenzo-*p*-диоксине проходит в положение 3, затем замещается положение 7. Даже при использовании избытка изопропилхлорида исчерпывающего алкилирования не наблюдается. В этих условиях авторами был выделен один из возможных гексаизопропилпроизводных. В случае пространственных затруднений, например, при алкилировании *трет*-бутилхлоридом, образуется только продукт двойного замещения. При этом второе замещение происходит в положение 7 или 8.

Примеры алкилирования галогенированных дибензо-*p*-диоксинов в литературе отсутствуют. Однако исходя из общих соображений можно предположить, что из-за дезактивирующего действия галогенов этот процесс будет существенно затруднен.

г. Сульфирование (сульфохлорирование) дибензо-*p*-диоксида и его производных

Сульфирование дибензо-*p*-диоксида **1** серной кислотой или олеумом приводит к 2,7-дисульфокислоте.¹⁴⁶ При использовании хлорсульфоновой кислоты образуется 2-хлорсульфонилхлорид.³² Галогенированные дибензо-*p*-диоксины сульфируются в аналогичных условиях.¹³³ Например, суль-

Схема 8

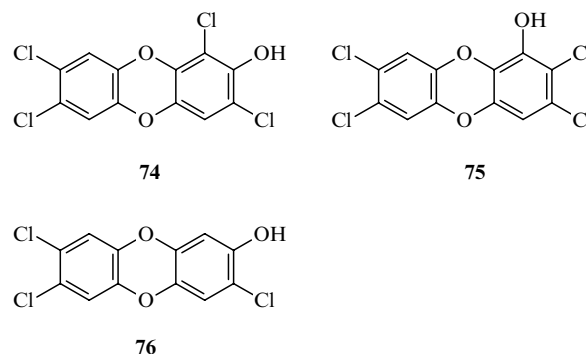


фирование 2,3,7-трихлордibenzo-*n*-диоксина (35) олеумом при комнатной температуре приводит к замещению атома водорода на сульфогруппу в латеральном положении с образованием сульфокислоты 71 (схема 8). Сульфохлорирование диоксина 35 приводит¹³³ к 2-хлорсульфонил-3,7,8-трихлордibenzo-*n*-диоксину (72); в качестве побочного продукта образуется сульфон 73.

2. Реакции с участием нуклеофилов

Хотя реакции нуклеофильного замещения играют важную роль в химии дibenzo-*n*-диоксинов, в литературе этот вопрос освещен недостаточно широко. Для практической дегазации ПХДД предложены методы, основанные на нуклеофильном замещении атомов хлора на оксигруппу под действием едкого кали,^{2, 147} поташа и пероксида водорода.¹⁴⁸ Полагают, что из всех рекомендованных химических методов обезвреживания отходов, содержащих ПХДД, наиболее перспективна технология щелочного дегидрохлорирования, которая может быть использована как для жидких, так и для твердых отходов.¹⁴⁹ Кроме того известно, что во многих процессах, происходящих с полихлорированными дibenzo-*n*-диоксинами в окружающей среде и организме млекопитающих, прямо или косвенно участвуют нуклеофильные частицы.^{4, 150} Установлено, например, что основным путем метаболизма хлорированных дibenzo-*n*-диоксинов является гидроксилирование в ядро.^{151, 152} При этом было выявлено, что при метаболизме диоксина 21 происходит гидроксилирование латеральных позиций с миграцией хлора в первое положение и образованием 2-гидрокси-1,3,7,8-тетрахлордibenzo-*n*-диоксина (74).¹⁵¹ Метаболитами ТХДД являются также 1-гидрокси-2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*n*-диоксин (75) и 2-гидрокси-3,7,8-трихлордibenzo-*n*-диоксин (76). Менее хлорированные дibenzo-*n*-диоксины превращаются в 2- и 3-гидроксипроизводные.¹⁵³ Метаболизм у собак и крыс может сопровождаться разрывом диоксинового ядра и образованием тетрахлордигидроксифенилового эфира¹⁵¹ и 4,5-дихлорпирокатехина.¹⁵⁴

При действии сильных окислителей в сочетании с фотооблучением дibenzo-*n*-диоксины способны образовывать катион-радикалы.^{155, 156} Катион-радикалы функционально замещенных дibenzo-*n*-диоксинов генерируются, например, при воздействии концентрированной серной кислоты в присутствии нитрата калия,⁵⁶ азотной кислоты, перхлората калия, диоксида марганца, пероксида водорода⁵⁸ или пятихлористой сурьмы,¹⁵⁷ а также при электрохимическом окислении.^{54, 158–160} Были исследованы химические и физические свойства, а также спектры ЭПР катион-радикала 1 и целого ряда его замещенных производных.^{57, 58, 157, 161–166} Показано,



что катион-радикал дibenzo-*n*-диоксина (77, схема 9), стабилизированный анионом, обладает определенной устойчивостью. Например, стабильные растворы тетрафторбората 77 в ацетонитриле были получены при действии $\text{NO}^+ \text{BF}_4^-$ на 1 (см.¹⁶⁷).

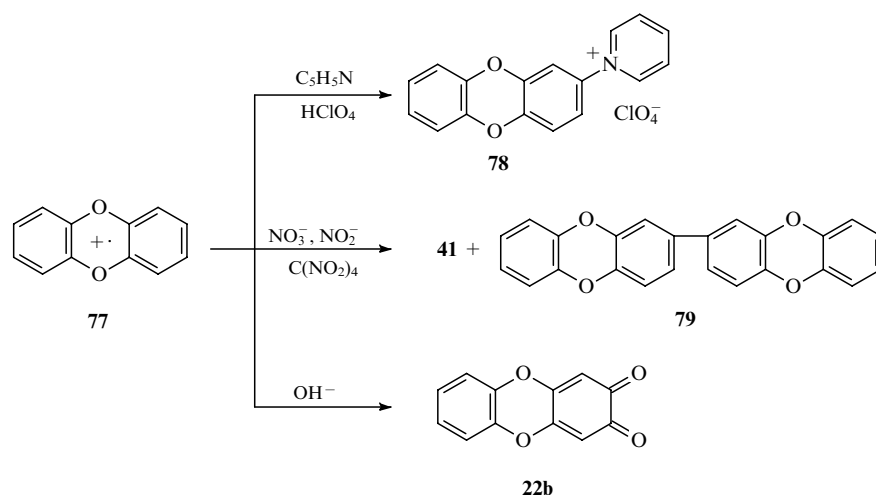
Авторами работы¹⁵⁸ выделен перхлорат 77 и изучена его реакционная способность. Установлено, что 77 реагирует с пиридином, при этом образуется перхлорат *N*-(2-дibenzo-*n*-диоксинил)пиридина (78). Нитрит-анион взаимодействует с катион-радикалом как нуклеофильный агент, образуя 2-нитродibenzo-*n*-диоксин (41). Нитросоединение 41 получалось также под воздействием нитрат аниона и при обработке 77 тетранитрометаном. Помимо перхлората 77 авторами работы¹⁵⁸ был выделен димер дibenzo-*n*-диоксина (79), структура которого в работе не обсуждается. С учетом температуры плавления полученного образца, можно предположить, что им является описанный ранее 2,2'-бис(дibenzo-*n*-диоксин).¹²⁷ Было также установлено,^{54, 159} что перхлорат 77 в растворе реагирует с водой, образуя хинон 22b.

Наряду с продуктами реакции во всех случаях был выделен исходный диоксин 1. Взаимодействие с другими азотсодержащими нуклеофилами (CN , NH_3 , RNH_2) приводило лишь к регенерации 1. По мнению авторов работы¹⁵⁸, для протекания реакции нуклеофильного замещения необходимо наличие более сильного нуклеофила.

3. Реакции функциональных групп

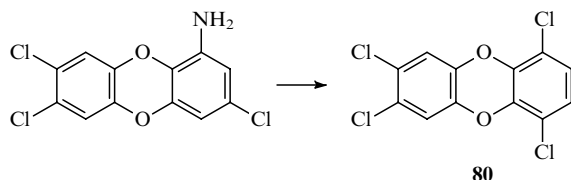
Нитро- и аминодibenzo-*n*-диоксины представляют наибольший интерес из функционально замещенных диоксинов и являются наиболее изученными.^{47, 128, 136, 168–170} Эти соединения встречаются более часто, чем это считается.¹⁶⁸ Они являются загрязнителями окружающей среды и очень

Схема 9



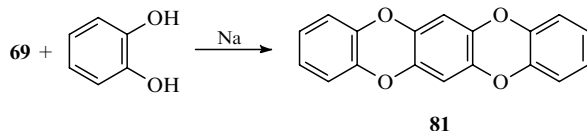
опасны для млекопитающих.¹²³ Аминодибензо-*n*-диоксины находят применение при разработке радиоиммунного метода анализа ПХДД.^{171, 172}

В литературе отсутствуют данные, позволяющие говорить о каком-либо влиянии диоксинового ядра на реакционную способность нитро- и аминопроизводных. Известны примеры использования реакции Зандмеера для синтеза галогенированных дибензо-*n*-диоксинов из соответствующих аминопроизводных.^{95, 104, 136, 173} Отмечается, что в некоторых случаях реакция осложняется перегруппировкой, в результате чего могут быть получены неожиданные продукты, например, **80**.¹⁰⁴



Нитропроизводные могут быть восстановлены, и этот путь является основным при получении аминосодержащих дибензо-*n*-диоксинов. Применяют различные восстановители,^{121, 130, 136, 173–175} однако наибольший выход отмечается при использовании двухлористого олова.¹²¹ Аминодибензо-*n*-диоксины легко ацилируются,¹²³ вступают в реакцию Скраупа, образуя соответствующие производные хинолина,^{176, 177} а также конденсируются с хинонами,¹⁷⁸ давая феназины. Аналогично ацилируются гидроксилпроизводные.¹⁷⁹

Галогенсодержащие дибензо-*n*-диоксины могут конденсироваться,^{102, 127} давая продукты укрупненной структуры.



V. Токсические свойства соединений класса дибензо-*n*-диоксинов

1. Токсические свойства

Справедливо считается, что ПХДД являются продуктами техногенной деятельности человека.^{4, 180} Пути образования ПХДД известны и достаточно хорошо изучены, хотя до настоящего времени белым пятном является получение функционально замещенных дибензо-*n*-диоксинов. Имеются данные, что галогенированные нитропроизводные дибензо-*n*-диоксины образуются на летучей золе мусоросжигательных печей в результате нитрования соответствующих дибензо-*n*-диоксинов диоксидом азота, содержащимся в отходящих газах.¹⁶⁸ Хотя потенциальная опасность функционально замещенных дибензо-*n*-диоксинов достаточно велика,^{87, 123} они почти не исследованы.

Актуальность изучения соединений класса дибензо-*n*-диоксинов обусловлена в первую очередь данными токсикологических исследований. Этому вопросу посвящена значительная часть публикаций, в том числе несколько достаточно подробных обзоров.^{2, 181–183} Анализ этих и других материалов позволяет выделить несколько обобщающих положений, касающихся токсикологии этого класса соединений.

Наиболее токсичными представителями среди дибензо-*n*-диоксинов, а также соединений сходной структуры — полихлорированных дибензофуранов, бифенилов и нафтали-

нов — являются вещества, латеральные позиции молекул которых полностью замещены галогенами. При этом самая высокая токсичность по отношению к наиболее чувствительному виду — морским свинкам — выявлена у ТХДД, а самая низкая — у 2,3,7,8-тетрахлорнафталина. Уменьшение или увеличение количества атомов галогена в кольце резко снижает токсичность.^{2, 183} Для полностью галогенированных соединений характерно почти полное отсутствие токсичности, по крайней мере, в условиях острого эксперимента.

Существенное значение в проявлении биологической активности играет положение галогена в кольце. Так, симметричные производные, как правило, токсичнее их несимметричных аналогов.

Наивысшая биологическая активность среди всех рассматриваемых классов соединений принадлежит ТХДД. Не удивительно, что основная часть литературных данных посвящена токсикологии именно этого соединения.

Высокая токсичность ТХДД для теплокровных сочетается с выраженными межвидовыми различиями в чувствительности,¹⁸⁴ коэффициент межвидовых различий достигает четырех порядков.^{150, 183–186} Не менее важной особенностью биологического действия ТХДД является наличие выраженных индивидуальных различий внутри вида, о чем свидетельствуют низкие по сравнению с другими ксенобиотиками значения тангенсов наклона зависимостей «доза — эффект».¹⁸⁷ Межвидовые различия в чувствительности к ТХДД носят достаточно выраженный характер (~250 для крыс и ~20 для мышей).¹⁸³ Важным подтверждением внутривидового полиморфизма в чувствительности к ТХДД и его аналогам следует считать наличие парадоксальных эффектов зависимости «доза — эффект».¹⁸⁸

Исследования хронического действия малых доз ТХДД показало наличие выраженных сверхкумулятивных эффектов,^{184, 189–191} что имеет существенное значение для регламентации предельно допустимых уровней этого соединения во внешней среде.

Наиболее общим признаком, характерным для отравлений ТХДД различных видов теплокровных, следует считать увеличение печени, атрофию тимуса, прогрессивное снижение массы тела, а также выраженный латентный период — до 10–15 дней после контакта с ядом. В остальном клиническая картина носит достаточно полиморфный характер. Так, для мышей, крыс и кроликов наряду с гепатомегалией отмечается центрлобулярный некроз ткани печени, в ряде случаев переходящий в гепатаргию.^{183, 189, 192} Для цыплят характерен отечный синдром, сопровождающийся интенсивным выделением транссудата в полость перикарда, плевры и брюшную. У морских свинок и обезьян (макака-резус) превалируют симптомы, свидетельствующие о глубокой супрессии иммунной системы. Что касается данных о симптоматике поражений ТХДД у людей, то они носят менее определенный характер, так как были получены при случайных контактах с ксенобиотиком или при наблюдении за персоналом, занятым в производстве 2,4,5-трихлорфенола, содержащего примесь ТХДД.

Тем не менее, по данным работ^{192, 193}, отравления ТХДД у людей проявляются в изменении кожи (хлоракне), уменьшении массы тела, повышенной утомляемости, мышечной слабости, бессоннице, повышенной раздражительности, уменьшении либидо, снижении сенсорики, тенденции к гепатомегалии, уменьшении концентрации липидов сыворотки, увеличении протромбинового времени, порфирии. Кроме того, имеются сведения о патологии более серьезного характера: об учащении случаев саркомы мягких тканей у обследуемого контингента.¹⁹¹ Последнее обстоятельство обуславливает актуальность исследований отдаленных последствий действия ТХДД и, в частности, мутагенного, канцерогенного, тератогенного и эмбриотоксического эффектов.

В 1972 г. на бактериальных тест-системах было установлено наличие мутагенного действия растворов ТХДД и предложен механизм этого явления — интеркаляция ТХДД со спиралью ДНК.¹⁹³ Несколько ранее Кортни и Мор¹⁹⁴ в экспериментах на различных линиях мышей и крыс выявили наличие эмбриотоксического и тератогенного действия ТХДД — расщепление твердого неба и дефекты эмбриогенеза почек. До настоящего времени продолжают дискуссии о характере канцерогенного действия ТХДД.¹⁹⁵ Авторы работы¹⁹⁶ склонны рассматривать ТХДД как выраженный промотор канцерогенеза, по крайней мере у грызунов. В соответствии с их данными ТХДД по силе опухолестимулирующего действия сравним с афлатоксином В₁. По другим данным¹⁹⁷ ТХДД в концентрациях, которые могут быть созданы в организме, не является классическим канцерогеном, равно как и мутагеном. Можно говорить о его промоторном действии лишь в отношении отдельных канцерогенов, таких как нитрозамины.

2. Механизм действия

Для объяснения механизма токсического действия ТХДД существует несколько гипотез.

1. Свое токсическое действие ТХДД реализует посредством связывания с высокоспецифичным цитозольным Ah-рецептором. При этом комплекс транслоцируется в ядро и экспрессирует участки ДНК, ответственные за синтез пулов и РНК, запускающих синтез цитохром Р-450(448)-зависимых монооксигеназ.^{183, 198} Предложенная гипотеза достаточно исчерпывающе объясняет беспрецедентно высокие степени индукции микросомальных монооксигеназ.

2. О тироксиноподобном действии ТХДД свидетельствует ряд гипертиреоидных симптомов: усиление катаболизма липидов и биополимеров, снижение массы, суммирование токсического действия ТХДД и тиреоидных гормонов.^{183, 199}

3. В основе механизма токсического действия ТХДД лежит относительный дефект каротиноидов.^{183, 200} Основой этой гипотезы послужил факт резкого уменьшения концентрации каротиноидов и, в частности, витамина А в печени крыс, подверженных действию ТХДД. Данный подход подтверждается наличием комплекса симптомов (кожные изменения, гиперкератоз, повреждения склеры и роговицы и др.) у лабораторных животных при поражении ТХДД.

Из других попыток объяснить механизм токсического действия ТХДД заслуживает внимания предположение о ключевой роли в патогенезе интоксикации нарушения флавинового обмена и, в частности, рибофлавина, имеющего с ТХДД структурное сходство.²⁰¹ Последнее обстоятельство послужило причиной достаточно успешного применения в экспериментальной терапии при отравлении ТХДД препаратов рибофлавина. Необходимо отметить, что каждая в отдельности взятая гипотеза о патогенезе интоксикаций ТХДД не объясняет исчерпывающе всего многообразия клинической картины отравления, и особенно столь ярко выраженных меж- и внутривидовых различий в чувствительности к этому ксенобиотику.

Вместе с тем обращает на себя внимание возможность оценки всех перечисленных подходов с позиций нарушения равновесия про- и антиоксидантных систем организма. Действительно, в случае гипотезы о ведущей роли Ah-локуса активация прооксидантных процессов получает объяснение. Тиреоидные гормоны также обладают непрямым прооксидантным действием. Каротиноиды, как и токоферолы, являются обязательной составляющей антиоксидантной защиты организма.

В связи с изложенным выше, нам представляется, что все перечисленные гипотезы могли бы быть объяснены в рамках единой теории патогенеза интоксикации полихлорированными полиароматическими углеводородами, цементирую-

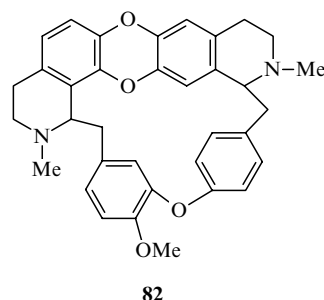
щим звеном которой явилось бы положение об оценке степени прооксидантного действия и определении фактического баланса про- и антиоксидантных систем. Тем более, что интенсификация пероксидного окисления липидов и усиление генерации активных форм кислорода в организме под влиянием ТХДД (т.е. наличие прооксидантного действия) является установленным фактом.²⁰² Такая активность проявляется через видовые особенности функционирования про- и антиоксидантных систем.

VI. Образование и распространение в природе

Причины образования техногенных ПГДД и пути их поступления в окружающую среду исследованы достаточно подробно.^{4, 180, 181, 185} Дибензо-*n*-диоксины, имеющие природное происхождение, практически не изучены. Вместе с тем наличие в растительном мире большого количества оксипроизводных бензолов позволяет предположить, что присутствие таких соединений не редкость.²⁰³ Основным путем образования трициклической системы дибензо-*n*-диоксина в растениях может являться, по всей видимости, окисление подобных оксисоединений. Известно, например, что дибензо-*n*-диоксин образуется при окислении *n*-бензохинона,¹¹⁰ пирокатехина,^{106, 108} а также некоторых производных пирогаллола.^{109, 204} Было установлено,^{205–208} что под действием некоторых ферментов подобное окисление может проходить в растениях. Так, из экстракта листьев *Tecoma stans* был выделен фермент, который с высокой специфичностью окислял пирокатехин до дибензо-*n*-диоксин-2,3-хинона.²⁰⁸ После окисления пирокатехина полифенолоксидазой этот хинон был выделен в чистом виде и его структура подтверждена встречным синтезом.²⁰⁷

Изучая кетопроизводные инозитола авторы работы¹¹¹ установили, что при их ацетилировании в присутствии кислотного катализатора происходит образование полностью гидроксильированного дибензо-*n*-диоксина. Было сделано предположение, что производные дибензо-*n*-диоксина могут получаться в природе таким путем.

Прямым подтверждением образования дибензо-*n*-диоксинов в природе явился факт открытия и установления структуры алкалоида трилобина. В 1924 г. Кондо и Накасато²⁰⁹ исследовали экстракт из корней кокколуса (*Coccolus trilobus* DC) и выделили алкалоид, который назвали трилобином.²⁰⁹ Через восемь лет Кондо совместно с Томитой²¹⁰ определили, что в основе структуры трилобина лежит гетероциклическая система дибензо-*n*-диоксина. В 1942 г. Томита и Тани^{211, 212} опубликовали полную формулу трилобина (82).



Близкую к трилобину структуру имеет алкалоид микрантин, выделенный из растения *Daphnandra micrantha*,²¹³ а также алкалоиды тилиарезин, тилиакорин и тилиакоринин, полученные из растения *Tiliacora racemosa*.^{214–216}

VII. Заключение

Представленный материал свидетельствует о динамичном развитии исследований, посвященных дибензо-*n*-диоксинам. Совершенствуются методы получения соединений этого

класса, приходит понимание процессов, происходящих с галогенированными представителями в окружающей среде и организме животных. Вместе с тем уровень накопленных знаний таков, что в настоящее время рано говорить о возможности окончательного решения проблемы диоксиноподобных ксенобиотиков. И хотя последние являются творением человеческих рук, полезно помнить, что впервые дибензо-*n*-диоксиновую структуру придумала природа. С этой точки зрения данный класс соединений остается малоизученным. В связи с этим человечество, вероятно, лишилось многих полезных вещей — от лекарственных препаратов до различных материалов. Правда, в последнее время можно встретить некоторые работы в данном направлении. В основном это попытки разработки новых лекарственных препаратов.²¹⁷

Доминирующим фактором в области развития химии дибензо-*n*-диоксинов является всестороннее изучение их галогенированных представителей. Хотелось бы обратить внимание на важное свойство этих соединений, которое не нашло должного внимания ученых. Речь идет о том, что в некоторых случаях целесообразно рассматривать дибензо-*n*-диоксин (и его галогенированные производные) как краун-эфир (дибензо-6-краун-2). Возможно, что некоторые свойства ПХДД, в том числе и токсические, связаны с их ионофорной и комплексообразующей способностью. Во всяком случае октабромдибензо-18-краун-6 обладает токсичностью, соизмеримой с токсичностью 2,3,7,8-тетрабромдибензо-*n*-диоксина,¹⁰² а ТХДД проявляет характерную для краун-эфиров стимулирующую активность по отношению к травянистой растительности.²¹⁸

Комплексообразующая способность дибензо-*n*-диоксинов положена в основу фотометрического определения ПХДД.²¹⁹

Таким образом, изложенные в настоящем обзоре факты свидетельствуют о том, что при тщательном исследовании свойств дибензо-*n*-диоксинов могут открыться новые перспективы в изучении физиологической активности подобных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. L.Denivelle, R.Fort, P.Van Nai. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1538 (1960)
2. В.И.Высочин. *Диоксин и родственные соединения. Аналитический обзор*. ГПНТБ СО РАН, Новосибирск, 1989
3. N.Humppi. *Chemosphere*, **15**, 2003 (1986)
4. Л.А.Федоров. *Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы*. Наука, Москва, 1993
5. M.Buch-ta, B.Dolesal. *Chem. Listy*, **85**, 158 (1991)
6. V.Merz, W.Weith. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **5**, 458 (1872)
7. T.Zinke. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **27**, 559 (1894)
8. H.Biltz. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **37**, 4003 (1904)
9. T.Zincke, W.Broeg. *Libigs Ann. Chem.*, **363**, 221 (1908)
10. F.Ullman, A.Stein. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **39**, 622 (1906)
11. H.W.Hillyer. *Am. Chem. J.*, **23**, 125 (1900)
12. H.W.Hillyer. *Am. Chem. J.*, **26**, 361 (1901)
13. S.Ueo. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **16**, 177 (1941)
14. M.Tomita. *Chem. Zentr.*, 3131 (1933)
15. M.Tomita. *Chem. Zentr.*, 1053 (1935)
16. M.Tomita. *Chem. Zentr.*, 2552 (1936)
17. M.Kulka. *Can. J. Chem.*, **39**, 1973 (1961)
18. J.J.Dietrich. *Dissertation Abstr.*, **79**, 2810 (1957)
19. H.Gilman, J.J.Dietrich. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1439 (1957)
20. Пат.223 367 Германия; *Chem. Zentr.*, 349 (1990)
21. Пат.799 627 Франция; *Chem. Abstr.*, **30**, 7867 (1936)
22. Пат.668 875 Германия; *Chem. Abstr.*, **33**, 5006 (1939)
23. Пат.238 627 Швейцария; *Chem. Abstr.*, **43**, 4484 (1949)
24. Пат.870 298 Англия; *Chem. Abstr.*, **55**, 27756 (1961)
25. M.Tomita, W.Watande. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **72**, 478 (1952)
26. Пат.702 144 Канада; *Chem. Abstr.*, **62**, 16261 (1965)
27. G.Vasilu, I.Basiu. *Ann. Univ. Bucuresti., Ser. Chem.*, **38**, 15 (1969)
28. Пат.2 053 020 Франция; *Chem. Abstr.*, **76**, 140759 (1972)
29. Пат.616 197 Бельгия; *Chem. Abstr.*, **59**, 2828 (1963)
30. Пат.1 930 259 Германия; *Chem. Abstr.*, **74**, 64250 (1971)
31. Пат.1 905 651 Германия; *Chem. Abstr.*, **71**, 92080 (1969)
32. Пат.1 163 975 Англия; *Chem. Abstr.*, **71**, 113498 (1969)
33. *Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Т. 2*. Изд-во ВИНТИ, Москва, 1979
34. R.G.Wood, G.Williams. *Philos. Mag.*, **31**, 115 (1941)
35. А.И.Китайгородский, П.М.Зоркий, В.К.Бельский. *Строение органического вещества*, Наука, Москва, 1982
36. M.Senma, Z.Taira, T.Tagu, K.Osaki. *Cryst. Struct. Commun.*, **2**, 311 (1973)
37. M.A.Neuman, P.P.North, F.P.Boer. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **28**, 2313 (1972)
38. F.P.Boer, M.A.Neuman, O.Aniline. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **28**, 2878 (1972)
39. F.P.Boer, F.P.Van Remoortere, P.P.Norton, M.A.Neuman. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **28**, 1023 (1972)
40. F.P.Boer, P.P.North. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **28**, 1613 (1972)
41. J.S.Cantrell, N.C.Webb, A.J.Mabis. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **25**, 150 (1969)
42. G.M.Bennet, D.P.Earp, S.Glasstone. *J. Chem. Soc.*, 1179 (1934)
43. K.Higasi. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. (Jpn.)*, **38**, 331 (1941)
44. M.Narisada. *Yakugaku Zasshi*, **79**, 183 (1959)
45. M.Tomita, Sh.Ueda. *Yakugaku Zasshi*, **79**, 186 (1959)
46. A.E.Pholand, G.C.Yang. *J. Agric. Food Chem.*, **20**, 1093 (1972)
47. K.Chae, L.K.Cho, J.D.McKinney. *J. Agric. Food Chem.*, **25**, 1207 (1977)
48. A.S.Kende, J.J.Wade, D.Ridge, A.Poland. *J. Org. Chem.*, **39**, 931 (1974)
49. A.P.Gray, S.P.Cepa, I.J.Solomon, O.Aniline. *J. Org. Chem.*, **41**, 2435 (1976)
50. T.Humppi, K.Heinola. *J. Chromatogr.*, **331**, 410 (1985)
51. L.T.Gelbaum, D.G.Patterson, D.R.Ashley, Jr., D.F.Groce. *Chemosphere*, **17**, 551 (1988)
52. D.G.Patterson, V.V.Reddy, Jr., E.R.Barnhart, D.L.Ashley, C.R.Lapeza, Jr., L.R.Alexander, L.T.Gelbaum. *Chemosphere*, **19**, 233 (1989)
53. A.P.Gray, S.D.Cepa, J.S.Cantrell. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2873 (1975)
54. G.Cauquis, M.Maurej.C. *R. Acad. Sci., Ser. 3*, **266**, 1021 (1968)
55. W.Schrott, R.Bopsdorf, J.Seidler. *Z. Chem.*, **10**, 147 (1970)
56. M.Tomita, Sh.Ueda, Y.Nakai, Y.Deguchi, H.Takaki. *Tetrahedron Lett.*, **18**, 1189 (1963)
57. T.N.Toser, L.D.Tuck. *J. Chem. Phys.*, **38**, 3035 (1963)
58. M.Tomita, Sh.Ueda. *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 33 (1964)
59. Sh.Ueda. *Yakugaku Zasshi*, **84**, 212 (1964)
60. R.J.Wratten, M.A.Ali. *Mol. Phys.*, **13**, 233 (1967)
61. T.Humppi. *Chemosphere*, **15**, 2003 (1986)
62. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **56**, 814 (1936)
63. O.Aniline. in *Chlorodioxins-origins and Fate. (Advances in Chemistry Ser.) V.120*. (Ed. E.HBlair). American Chemical Society, Washington, DC, 1973. P.126
64. A.Rieker. *Chem. Ber.*, **98**, 714 (1965)
65. N.M.Cullinane, H.G.Davey, J.H.Padfield. *J. Chem. Soc.*, 716 (1934)
66. P.K.Freeman, S.Ramauiyan. *J. Agric. Food Chem.*, **31**, 775 (1983)
67. P.K.Freeman, S.Ramauiyan. *J. Org. Chem.*, **51**, 3939 (1986)
68. L.Denivelle, R.Chesneau, C.R.H.-A.Noa. *C. R. Hebd Seances Acad. Sci., Ser.3C*, **271**, 192 (1970)
69. A.J.Dobbs, J.Jappi, A.E.Wadham. *Chemosphere*, **12**, 481 (1983)
70. W.Sandermann, H.Stockman, R.Casten. *Chem. Ber.*, **90**, 690 (1957)
71. M.Tomita, T.Nacano, K.Hirai. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **74**, 934 (1954)
72. M.M.Julia, M.Baillarge. *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 644 (1953)
73. A.P.Grey, S.P.Cepa. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2873 (1975)
74. Пат. 3 679 704 США; *Chem. Abstr.*, **77**, 114413 (1972)
75. T.J.Nestrick, L.L.Lamparski, R.H.Stehl. *Anal. Chem.*, **51**, 2273 (1979)
76. M.Tomita. *Chem. Zentr.*, 3131 (1933)
77. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **52**, 139 (1932)
78. Sh.Ueda, A.Teraoka. *Yakugaku Zasshi*, **83**, 552 (1963)
79. A.J.Dobbs, J.Jappi, A.E.Wadham. *Chemosphere*, **12**, 481 (1983)
80. Пат. 2 802 037 США (1957)
81. M.Kulka. *Can. J. Chem.*, **39**, 1973 (1961)
82. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **52**, 900 (1932)

83. M.Tomita, N.Yoshida. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **72**, 718 (1952)
84. E.Fujita, T.Saijoh, N.Takao. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **73**, 453 (1953)
85. K.Nagarajan, A.N.Goud, V.R.Ranga, R.K.Shah, S.J.Shenoy. *Proc. Indian Acad. Sci., Chem. Sci.*, **104**, 549 (1992)
86. А.Г.Маянц, В.В.Ерина, В.С.Кузьмин, С.С.Гордейчук, Ю.Н.Бурцев. *Журн. орг. химии*, **28**, 1722 (1992)
87. K.C.Donnely, H.H.Jones, S.Safe. *Chemosphere*, **15**, 1961 (1986)
88. M.Romkes, S.Safe, J.Piskorska-Pliszczynska, T.Fujita. *Chemosphere*, **16**, 1710 (1987)
89. G.Mason, S.Safe. *Chemosphere*, **15**, 2081 (1986)
90. A.Poland, E.Glover. *J. Biol. Chem.*, **251**, 4936 (1976)
91. T.Savahata, J.R.Olston, R.A.Neal. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **105**, 341 (1982)
92. D.G.Patterson, L.R.Alexander, L.T.Gelbaum, R.C.O'Connor, V.Maggio, L.L.Needham. *Chemosphere*, **15**, 1601 (1986)
93. E.R.Barnhart, D.G.Patterson. *Chemosphere*, **18**, 827 (1989)
94. L.T.Gelbaum, D.G.Patterson, D.F.Groce. In *Chlorinated Dioxins and Dibenzofurans in Perspective*. (Eds C.Rappe, G.Choudhary, L.H.Keith). Lewis Publ., Chelsea, MI, 1986. P.479
95. J.E.Oliver, W.R.Lisby. *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 689 (1978)
96. B.Ramalingam, T.Mazer, D.J.Wagel. In *Chlorinated Dioxins and Dibenzofurans in Perspective*. (Eds C.Rappe, G.Choudhary, L.H.Keith). Lewis Publ., Chelsea, MI, 1986. P.485
97. K.A.Francesconi, E.L.Ghisalberti. *Aust. J. Chem.*, **38**, 1271 (1985)
98. Н.А.Клюев, В.Ф.Головков, С.А.Чернов, Е.С.Бродский, Г.М.Шуйский. *Химия гетероцикл. соединений*, **7**, 902 (1994)
99. К.Н.Иванов, Т.Д.Чернова, А.Б.Румянцев. В кн. *Первая конференция по диоксиновым ксенобиотикам. (Тез. докл.)*. Вольск, 1992. С.8
100. K.Chae, P.W.Albro, J.D.McKinney. *J. Environ. Sci.*, **17**, 441 (1985)
101. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **52**, 429 (1932)
102. А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, С.Ф.Чернов, В.Р.Рембовский Н.М.Трошкин, С.И.Баулин. *Докл. АН*, **332**, 461 (1993)
103. В.Н.Дрозд, В.Н.Князев, А.А.Климов. *Журн. орг. химии*, **10**, 826 (1974)
104. J.W.ApSimon, T.L.Collier, N.D.Venayak. *Chemosphere*, **14**, 881 (1985)
105. F.R.Hewgill, T.J.Stone, W.A.Waters. *J. Chem. Soc.*, **1**, 408 (1964)
106. A.Critchlow, E.Halsam, R.D.Haworth, P.B.Tincer, N.M.Waldron. *Tetrahedron*, **23**, 2829 (1967)
107. J.Frejka, B.Sefranek, J.Zika. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **9**, 238 (1937)
108. C.L.Jackson, F.W.Russe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **38**, **1**, 419 (1905)
109. C.L.Jackson, R.D.M.Laurin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **38**, 4103 (1905)
110. J.Y.Savoie, P.Brassard. *Can. J. Chem.*, **47**, 733 (1969)
111. A.J.Fatiadi. *Carbohydr. Res.*, **12**, 130 (1970)
112. П.Сайкс. *Механизмы реакций в органической химии*. (Под ред. В.Ф.Травеня). Химия, Москва, 1991
113. Дж.Марч. *Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Т. 3*. (Под ред. И.П.Белецкой). Мир, Москва, 1987
114. К.В.Вацууро, Г.Л.Мищенко. *Именные реакции в органической химии*. Химия, Москва, 1976
115. A.S.Kende, M.DeCamp. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2877 (1975)
116. А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, С.Я.Пичхидзе, Г.М.Шуйский. *Докл. АН*, **331**, 320 (1993)
117. Дж.Марч. *Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Т. 2*. (Под ред. И.П.Белецкой). Мир, Москва, 1987
118. *Dioxin. Toxicological and Chemical Aspects. V.1*. (Eds F.Cattabeni, A.Cavallaro, G.Galli). Spectrum Publ., Inc., New York, 1978
119. W.D.Munslow, G.W.Sovocool, J.R.Donnely, R.K.Mitchum. *Chemosphere*, **16**, 1661 (1987)
120. С.Теуфл, Р.Дюмлер, Д.Ленор, О.Хутзингер. *VDI-Ber.*, **634**, 257 (1987)
121. А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, С.А.Чернов. *Журн. общ. химии*, **63**, 1831 (1993)
122. А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, С.А.Чернов. *Докл. АН*, **327**, 92 (1993)
123. А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, В.Р.Рембовский, С.А.Чернов. *Докл. АН*, **330**, 333 (1993)
124. А.К.Прокофьев. *Успехи химии*, **59**, 1799 (1990)
125. T.R.Govindachari, S.S.Sathe, N.Viswanathan. *Indian J. Chem.*, **5**, 128 (1967)
126. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **55**, 205 (1935)
127. H.Gilman, E.A.Weipert, J.J.Dietrich, F.N.Hayes. *J. Org. Chem.*, **23**, 361 (1958)
128. J.E.Oliver. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1073 (1984)
129. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **54**, 165 (1934)
130. H.Gilman, J.Dietrich. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 366 (1958)
131. Sh.Ueda, A.Teraoka. *Yakugaku Zasshi*, **83**, 552 (1963)
132. M.Tomita, Sh.Ueda. *Yakugaku Zasshi*, **80**, 953 (1960)
133. А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, К.Н.Иванов, С.А.Чернов. *Журн. общ. химии*, **64**, 1722 (1994)
134. Коптюг В.А. *Аренониевые ионы. Строение и реакционная способность*. Наука, Новосибирск, 1983
135. A.S.Kende, J.J.Wade. *Environ. Health. Perspect.*, **49** (1973)
136. J.E.Oliver, J.M.Ruth. *Chemosphere*, **12**, 1497 (1983)
137. I.Baciu, I.Tanasescu. *Rev. Chim. (Bucharest)*, **22**, 654 (1971)
138. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **54**, 891 (1934)
139. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **56**, 906 (1936)
140. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **58**, 130 (1938)
141. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **58**, 498 (1938)
142. M.Tomita, J.Yagi. *Yakugaku Zasshi*, **78**, 581 (1958)
143. *Friedel-Crafts and Related Reactions. V.3*. (Ed. G.Olah). Interscience, New York, 1963 – 1965
144. G.Vasilu, J.Baciu. *Rev. Chim. (Bucharest)*, **22**, 6 (1971)
145. G.Vasilu, J.Baciu. *Rev. Chim. (Bucharest)*, **23**, 523 (1972)
146. M.Tomita, S.Ueda. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **8**, 796 (1960)
147. D.J.Brunelle, D.A.Singleton. *Chemosphere*, **14**, 173 (1985)
148. P.Tundo, S.Facchetti, W.Tumiatti. *Chemosphere*, **14**, 403 (1985)
149. P.E.Rosirs. *Chemosphere*, **12**, 727 (1983)
150. Цырлов И.Б. *Хлорированные диоксины: биологические и медицинские аспекты. Аналитический обзор*. ГПНТБ СО РАН, Новосибирск, 1990
151. H.Poiger, H.-R.Buser. In *Human and Environmental Risk of Chlorinated Dioxins and Related Compounds*. (Eds R.E.Tucker, A.L.Young, A.P.Grey). Plenum, New York, 1984. P.483
152. H.Poiger, H.-R.Buser, H. Weber, U. Zweifel. *Experientia*, **38**, 484 (1982)
153. M.T.Tulp, O.Hutzinger. *Chemosphere*, **9**, 761 (1978)
154. H.Poiger, H.-R.Buser. *Biological Mechanisms of Dioxin Action*. (Eds A.Poland, R.D.Kimbrough). Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1984. P.39
155. A.E.Pohland, G.C.Yang, N.Brown. *Environ. Health Perspect.*, **5**, 9 (1973)
156. G.C.Yang, A.E.Pohland. In *Chlorodioxins-origin and Fate. (Advances in Chemistry Ser.) V.120*. (Ed. E.H.Blair). American Chemical Society, Washington, DC, 1973. P.33
157. M.Tomita, Sh.Ueda. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **12**, 40 (1964)
158. H.J.Shine, L.R.Shade. *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 139 (1974)
159. G.Cauquis, M.Maurey. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3588 (1972)
160. C.Barry, G.Cauquis, M.Maurey. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **8**, 2510 (1966)
161. R.Bell, A.Gara. In *Chlorinated Dioxins and Dibenzofurans in the Total Environment*. (Eds L.Keith, C.Rappe, G.Choudhary). Butterworth Publ., Stoneham, 1985. P.3
162. Т.С.Журавлева. *Журн. структ. химии*, **7**, 516 (1966)
163. G.C.Yang, A.E.Poland. *J. Phys. Chem.*, **76**, 1504 (1972)
164. S.P.Sorensen, W.H.Brinig. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6352 (1972)
165. R.J.Wratten, V.A.Ali. *Mol. Phys.*, **13**, 233 (1967)
166. B.Lamotte, G.Berther. *J. Chim. Phys., Phys. Chim. Biol.*, **63**, 369 (1966)
167. B.K.Bandlish, H.J.Shine. *J. Org. Chem.*, **42**, 561 (1977)
168. G.A.Eiceman, H.O. Rghei. *Chemosphere*, **13**, 1025 (1984)
169. K.C.Donnely, D.H.Jones, S.Safe. *Chemosphere*, **15**, 1961 (1986)
170. H.O.Rghei, G.A.Eiceman. *Chemosphere*, **14**, 252 (1985)
171. T.L.Collier, J.W.Apsimon, J.P.Sherry. *Chemosphere*, **20**, 301 (1990)
172. C.A.Bradfield, A.S.Kende, A.Poland. *Mol. Pharm.*, **34**, 229 (1988)
173. K.Chae, L.K.Cho, J.D.McKinney. *J. Agric. Food Chem.*, **25**, 1207 (1977)
174. M.Tomita, Sh.Ueda. *Yakugaku Zasshi*, **80**, 353 (1960)
175. G.S.-R.Ruf, B.Lobert. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 183 (1974)
176. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **56**, 65 (1936)
177. M.Tomita. *Chem. Zentr.*, 2914 (1936)
178. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **55**, 1060 (1935)
179. M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **56**, 490 (1936)
180. Л.А.Федоров, Б.Ф.Мясоедов. *Успехи химии*, **59**, 1818 (1990)

181. В.Маршалл. *Основные опасности химических производств*. (Под. ред. Б.Б.Чайванова, А.Н.Черноплекова). Мир, Москва, 1989
182. О.Б.Частникова, Н.Е.Полякова, Д.В.Митрофанова. В кн. *Первая конференция по диоксиновым ксенобиотикам (Тез. докл.)*. Вольск, 1992. С.50
183. H.Greim, K.Rosman. *VDI-Ber.*, **34**, 399 (1987)
184. А.Д.Кунцевич, Н.М.Трошкин, С.И.Баулин, В.Ф.Головков, Ю.К.Недошивин., В.Р.Рембовский. *Докл. АН*, **340**, 268 (1995)
185. А.В.Фокин, А.Ф.Коломиец. *Природа*, **3**, 3 (1985)
186. B.J.Cociba, O.Cabey. *Chemosphere*, **14**, 449 (1985)
187. В.Р.Рембовский, В.Н.Шаповалов. В кн. *Первая конференция по диоксиновым ксенобиотикам (Тез. докл.)*. Вольск, 1992. С.7
188. А.Е.Гусаков. В кн. *Первая конференция по диоксиновым ксенобиотикам. (Тез. докл.)*. Вольск, 1992. С.11
189. E.McConnel. In *Biological Mechanisms of Dioxin Action. V.18* (Eds A.Pohland, R.D.Kimbrough). Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1984. P.27
190. N.Nelson, P.B.Hammoud, C.T.Nisbet, A.F.Serafirm, W.H.Drury. *Environ. Res.*, **5**, 249 (1972)
191. С.И.Баулин. В кн. *Первая конференция по диоксиновым ксенобиотикам. (Тез. докл.)*. Вольск, 1992. С.47
192. E.E.McConnel, J.A.Moore. In *Dioxin. Toxicological and Chemical Aspects. Vol. 1*. (Eds. F.Cattabeni, A.Cavallaro, G.Galli). Spectrum Publ., Inc., New York, 1978. P.137
193. S.Hussain, V.Ehrenberg, L.Lofoth, G.Glivalet. *Ambio*, **1**, 32 (1972)
194. B.D.Courtney, J.A.Moore. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **20**, 369 (1971)
195. S.Garattini, A.Vecchi, M.Sironi, A.Montovani. In *Chlorinated Dioxins and Related Compounds. Impact on the Environment*. Pergamon Press, Oxford, 1993. P.275
196. K.E.Appel, A.Y.Hilderbrandt, W.Ling, H.W.Kunz. *Chemosphere*, **15**, 1825 (1986)
197. D.Neubert, R.Meister. *VDI-Ber.*, **634**, 443 (1987)
198. A.Poland, E.Glover. *Mol. Pharm.*, **9**, 736 (1973)
199. J.D.McKinney, J.Fawres, S.Jordan, K.Chac, S.Oatley, R.E.Coleman, W.Briner. *Environ. Health. Perspect.*, **61**, 41 (1985)
200. T.Thunberg, U.Ahlborg, B.Wahlston. *Arch. Toxicol.*, **55**, 16 (1984)
201. Б.Н.Филатов, Е.В.Кожевников. В кн. *Первая конференция по диоксиновым ксенобиотикам (Тез. докл.)*. Вольск, 1992. С.58
202. С.П.Кречетов, Л.М.Удинцева, В.М.Герашенко. В кн. *Первая конференция по диоксиновым ксенобиотикам (Тез. докл.)*. Вольск, 1992. С.54
203. Т.Гудвин, Э.Мерсер. *Введение в биохимию растений. Т.2*. (Под. ред В.Л.Кретовича). Мир, Москва, 1986
204. N.M.Waldron. *J. Chem. Soc.*, **C**, **15**, 1914 (1968)
205. C.Kandaswami, P.V.Subba Rao, P.M.Nair, C.S.Vaidyanathan. *Can. J. Biochem.*, **47**, 375 (1969)
206. P.M.Nair, L.C.Vining. *Arch. Biochem. Biophys.*, **106**, 422 (1964)
207. W.G.C.Forsyth, V.C.Quesnel, J.B.Roderts. *Biochem. Biophys. Acta*, **37**, 322 (1960)
208. C.Kandaswami, C.S.Vaidyanathan. *Biochem. J.*, **128**, 30 (1972)
209. H.Kondo. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **511**, 1 (1924)
210. H.Kondo, M.Tomita. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **52**, 139 (1932)
211. M.Tomita, C.Tani. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **62**, 468 (1942)
212. M.Tomita, C.Tani. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **62**, 481 (1942)
213. I.R.C.Bick, A.R.Todd. *J. Chem. Soc.*, **6**, 1606 (1950)
214. B.Anjaneyulu, T.R.Govindachari, N.Viswanathan. *Tetrahedron*, **27**, 439 (1971)
215. B.Anjaneyulu, T.R.Govindachari, S.S.Sathe, N.Viswanathan, K.W.Gopinath, B.R.Pai. *Tetrahedron*, **25**, 3091 (1969)
216. A.K.Ray, G.Mikhopadhyay, S.S.Mitra, R.P.Guna, Biswapati Mukherjee, Atta-ur-Rahman, Aisha Nelfofar. *Phytochemistry*, **29**, 1020 (1990)
217. H.H.Lee, B.D.Palmer, M.Boyg, B.C.Baguley, W.A.Denny. *J. Med. Chem.*, **35**, 252 (1992)
218. А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, С.А.Чернов, С.И.Баулин, Н.М.Трошкин, В.Р.Рембовский. *Докл. АН*, **341**, 693 (1995)
219. А.Д.Кунцевич, Е.В.Кучинский, И.Т.Поляков, В.Ф.Головков, А.А.Дружинин, В.Н.Сюткин. *Докл. АН*, **335**, 326 (1994)

DIBENZO-*p*-DIOXINS. METHODS OF SYNTHESIS, CHEMICAL QUALITIES AND DANGER ASSESSMENT

A.D.Kunzevich, V.F.Golovkov, V.R.Rembovsky

Ecotoximetry Centre, Russian Academy of Sciences

4, Ul. Kosygina, 117977 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)938-2156

In the review information about methods of synthesis and chemistry of dibenzo-*p*-dioxins as well as halogenated derivatives was generalised and systematised. Danger of these compounds for mammals was discussed.

Bibliography — 219 references.

Received 28th August 1995