

В. І. Зварич, О. В. Станько, О. О. Дудчак, М. В. Стасевич, В. П. Новіков
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

ГУАНІДИНОВІ ПОХІДНІ N-[(9,10-АНТРАХІНОН-1-ІЛ)КАРБОМОТІОЇЛ]БЕНЗАМІДУ

© Зварич В. І., Станько О. В., Дудчак О. О., Стасевич М. В., Новіков В. П., 2014

Одержано нові гуанідинові похідні взаємодією N-[(9,10-антрахінон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду з рядом амінокислот в присутності хлориду ртуті (II). Проведено комп'ютерний скринінг програмою PASS, який показав перспективні напрямки експериментальних досліджень синтезованих сполук.

Ключові слова: бензоїлтіосечовина; 9,10-антрахінон; амінокислота; гуанідин.

New guanidine derivatives were obtained by reaction of N-((9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)carbamothioyl)benzamide with order of amino acids in the presence of mercuric (II) chloride. A computer screening by program PASS, which showed promising areas of experimental studies of the synthesized compounds, was carried.

Key words: benzoylthiourea; 9,10-anthraquinone; amino acid; guanidine.

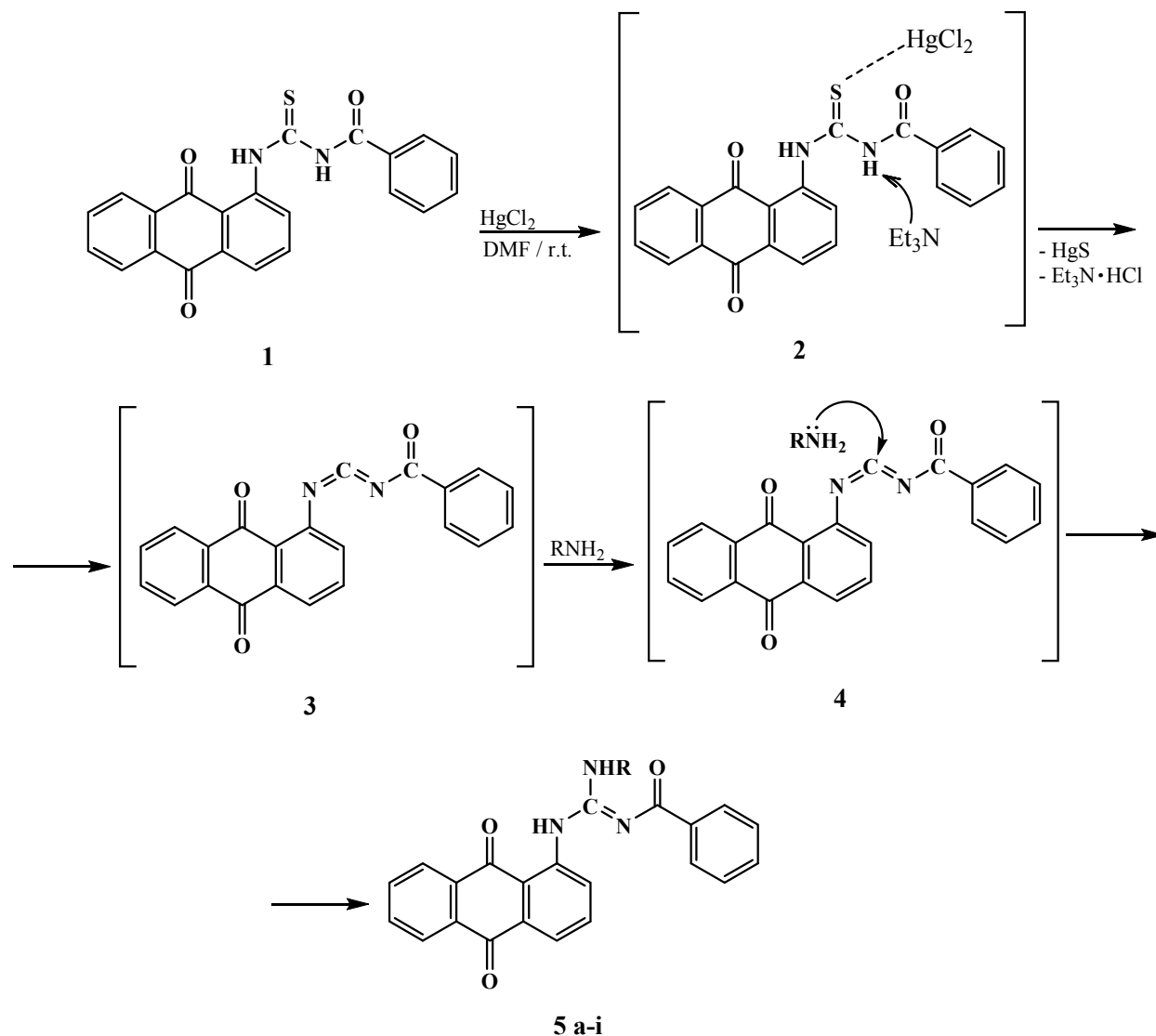
Актуальність роботи. Гуанідинові похідні відомі своїм великим біохімічним та фармацевтичним потенціалом. Вони є структурними елементами багатьох біологічно активних сполук, серед яких виявлені речовини з протипухлинною, антидіабетичною, метаболічною дією [1–4]. Виділення гуанідинових метаболітів допомагає у визначенні перебігу та прогнозі ракових і кардіоваскулярних захворювань, діабету [6], прояву антимікробної активності [6], інгібування тромбіну [7], транспортуванні протиракових [8] та протигрипозних [9] агентів. Відоме також використання гуанідинів в якості лужних каталізаторів [10, 11]. Серед цукрозамінників виявлені речовини з гуанідиновим фрагментом [12–16]. З іншого боку, серед похідних 9,10-антрахінону [6], амінокислот та їх похідних знайдено ряди сполук з практично корисними властивостями.

Тому, враховуючи практичну цінність гуанідинових похідних, 9,10-антрахіноїдних сполук та амінокислот, цікавими з погляду пошуку біологічно активних сполук є синтез і дослідження нових гуанідинів на основі N-[(9,10-антрахінон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду.

Мета роботи. Синтез нових гуанідинів 9,10-антрахінону з амінокислотним фрагментом та компютерний скринінг ймовірної біологічної дії для визначення напрямків експериментальних досліджень даних сполук.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше одержано нові перспективні біологічно активні сполуки, які в своїй структурі поєднують відомі фармакофорні фрагменти: антрахіноїдний, амінокислотний та гуанідиновий.

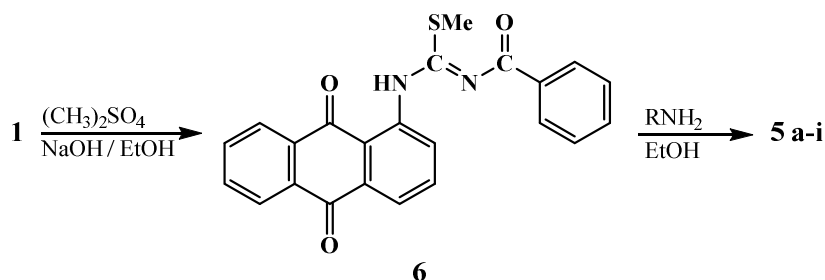
Обговорення результатів. Одержання гуанідинів проводилось взаємодією бензоїлтіосечовини, одержаної раніше у роботі [17], з рядом амінокислот: гліцином, α -аланіном, β -аланіном, валіном, лейцином, метіоніном, фенілаланіном, глутаміновою кислотою та γ -аміномасляною (схема 1).



де R = -CH₂COOH (a); -CH(CH₃)COOH (b); -(CH₂)₂COOH (c);
 -CH(CH(CH₃)₂)COOH (d); -CH(CH₂(C₆H₅))COOH (e); -CH(CH₂CH₂SCH₃)COOH (f);
 -CH(CH₂CH(CH₃)₂)COOH (g); -CH(CH₂CH₂COOH)COOH (h); -(CH₂)₃COOH (i)

Першою стадією взаємодії N-[(9,10-антрахінон-1-іл)карбомотиюіл]бензаміду **1** з хлоридом ртуті (II) в ДМФА за кімнатної температури є активація атому сірки бензоїлтіосечовини з утворенням проміжного комплексу **2**. На наступній стадії відбувається утворення проміжного карбодіміду **3** та виділення з реакційної суміші сульфиду ртуті (II). Подальша нуклеофільна атака аміногрупою амінокислоти на електрофільний атом вуглецю в інтермедіаті **4** приводить до одержання нових гуанідинів 9,10-антрахінону **5 a-i**.

Сполуки **5 a-i** були також одержані зустрічним синтезом, який полягав у взаємодії метил N'-бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамімідотіату **6** з рядом вищезгаданих амінокислот під час нагрівання в етиловому спирті в присутності бікарбонату калію (Схема 2) за методикою [18]:



де R = -CH₂COOH (a); -CH(CH₃)COOH (b); -(CH₂)₂COOH (c);
 -CH(CH(CH₃)₂)COOH (d); -CH(CH₂(C₆H₅))COOH (e); -CH(CH₂CH₂SCH₃)COOH (f);
 -CH(CH₂CH(CH₃)₂)COOH (g); -CH(CH₂CH₂COOH)COOH (h); -(CH₂)₃COOH (i)

У спектрах ¹H ЯМР гуанідинових похідних **5 a-i** присутні синглетні сигнали протонів карбоксильної групи амінокислотного фрагменту в межах 12.31-13.10 м.ч., а також вторинної аміногрупи у положенні 1 антрахіноїдного кільця при 8.91-8.93 м.ч. Сигнали аміногрупи амінокислотного залишку накладаються з мультиплетними сигналами протонів антрахіноїдного та бензоїльного фрагментів.

В ІЧ спектрах синтезованих 1,2,3-заміщених гуанідинів наявні характеристичні смуги поглинання C=O групи COOH та CON в межах 1718–1725 см⁻¹ та 1639–1652 см⁻¹, відповідно. Коливання двох C=O груп хіноїдного фрагменту лежать в межах 1623–1685 см⁻¹. У ділянці 3337–3375 см⁻¹ є смуга поглинання NH групи антрахіноїдного фрагменту та при 3422–3430 см⁻¹ смуга поглинання вторинної аміногрупи амінокислотного залишку. Валентні коливання C=N групи спостерігаються в межах 1620-1633 см⁻¹.

Для одержаних гуанідинів був здійснений комп'ютерний скринінг за допомогою програми PASS [19] (P_a>0.5), який показав перспективність експериментальних досліджень передусім на такі види активності, як антиангінальну, антиішемічну, кардіотонічну, церебральну, протипухлинну, антимукозитну тощо.

Сумарні результати прогнозу спектра ймовірної біологічної активності наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Прогнозована біологічна активність гуанідинових похідних 5 a-i за умови P_a> 0.5

Сполука Дія	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	5i
Antianginal	0,773	0,767	0,766	0,736	0,756	0,737	0,724	0,748	0,746
Proteasome ATPase inhibitor	0,740	0,566	0,562	0,619	0,587	0,515	0,582	0,572	0,548
Antiischemic, cerebral	0,737	0,560	0,657	0,601	0,579	0,573	0,620	0,586	0,649
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,711	0,771	0,697	0,703	0,678	0,576	0,691	0,737	0,726
Cardiotonic	0,629	0,575	0,601	0,579	0,533	0,573	0,572	0,578	0,589
Mucositis treatment	0,508	0,558	0,567	0,588	0,620	0,819	0,558	0,635	0,642
Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor	0,572	0,500	0,529	0,590	0,567	0,664	0,539	0,844	0,505
4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor	0,613	0,541	0,589	0,551	0,545	-	0,501	0,542	0,547
NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor	0,556	0,517	0,546	0,544	0,553	-	-	0,533	0,515

Експериментальна частина. Спектри ¹H ЯМР одержані на приладі Varian Mercury-400 (399.9601 МГц) в розчинах ДМСО-d₆, внутрішній стандарт ТМС. Індивідуальність отриманих сполук контролювалась методом ТШХ на пластинах Silufol в системах розчинників бензол-ацетонітрил, 6:1. ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі "Specord IR-80" в таблетках з КВг.

N-[(9,10-антрахінон-1-іл)карбомотіоїл]бензамід **1** [17].

Метил-N'-бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамідоїат **6.** До 0.3 г (0.776 ммоль) N-[(9,10-антрахінон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду **1** в 40 мл етилового спирту прикрапають 0.736 мл (7.764 ммоль) свіжоперегнаного диметилсульфату та розчин гідроксиду натрію в етиловому спирті так, щоби рН реакційної суміші було нейтральне. Після закінчення реакції (контроль за ТШХ) реакційну суміш фільтрують, осад промивають водою, сушать, перекристалізують з ДМФА.

Вихід 42 %. $T_{пл}$ 217-218 °С. $C_{23}H_{16}N_2O_5S$. Розраховано, %: С 68.98; Н 4.03; N 7.00; S 8.01. Знайдено, %: С 69.08; Н 4.15; N 7.08; S 8.01. Спектр 1H ЯМР, м. д: 8.93 (с, 1H, NH); 8.24 (с, 2H, CHarom); 8.16 (д, J 12.60 Гц, 2H, CHarom); 8.06 (с, 1H, CHarom); 7.87-7.93 (м, 2H, CHarom); 7.78-7.52 (м, 5H, CHarom); 2.53 (с, 3H, CH₃).

Загальна методика одержання гуанідинових похідних **5 а-і**

Метод А. До 0.2 г (0.518 ммоль) N-((9,10-антрахінон-1-іл)карбомотіоїл)бензаміду **1** в 40 мл ДМФА при кімнатній температурі та перемішуванні додають відповідну амінокислоту (0.569 ммоль), 0.154 г (0.569 ммоль) хлориду ртуті (II) та 0.115 г (1.139 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш витримують при перемішуванні протягом 4 год при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контроль ТШХ) реакційну суміш розбавляють 40 мл бутилацетату, після чого відфільтровують від сульфід ртуті, фільтрат обробляють ацетонітрилом. Осад фільтрують та сушать.

Метод Б. До 0.2 г (0.499 ммоль) метил-N'-бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамідоїату **6** в етанолі додають відповідну амінокислоту (0.499 ммоль) та 0.069 г (0.499 ммоль) бікарбонату калію при нагріванні та перемішуванні протягом 8 год. Після завершення реакції (контроль за ТШХ) реакційну масу охолоджують, фільтрують, осад промивають водою та сушать.

(N'-Бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамідоїл)гліцин (5a**).** Вихід 45 % (метод А) / 23 % (метод Б). $T_{пл}$. 346-348 °С. $C_{24}H_{17}N_3O_5$. Розраховано, %: С 67.44; Н 4.01; N 9.83. Знайдено, %: С 67.49; Н 4.03; N 9.85

(N'-Бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамідоїл)аланін (5b**).** Вихід 54 % (метод А) / 19 % (метод Б). $T_{пл}$. 158-160 °С. $C_{25}H_{19}N_3O_5$. Розраховано, %: С 68.02; Н 4.34; N 9.52. Знайдено, %: С 68.00; Н 4.37; N 9.54

3-(2-Бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)гуанідино)пропанова кислота (5c**).** Вихід 48 % (метод А) / 18 % (метод Б). $T_{пл}$. > 350 °С. $C_{25}H_{19}N_3O_5$. Розраховано, %: С 68.02; Н 4.34; N 9.52. Знайдено, %: С 68.01; Н 4.33; N 9.54

(N'-Бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамідоїл)валін (5d**).** Вихід 52 % (метод А) / 20 % (метод Б). $T_{пл}$. > 350 °С. $C_{27}H_{23}N_3O_5$. Розраховано, %: С 69.07; Н 4.94; N 8.95. Знайдено, %: С 69.04; Н 4.92; N 8.91

(N'-Бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамідоїл)фенілаланін (5e**).** Вихід 40 % (метод А) / 18 % (метод Б). $T_{пл}$. 255-256 °С. $C_{31}H_{23}N_3O_5$. Розраховано, %: С 71.94; Н 4.48; N 8.12. Знайдено, %: С 71.90; Н 4.45; N 8.09

(N'-Бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамідоїл)метіонін (5f**).** Вихід 43 % (метод А) / 21 % (метод Б). $T_{пл}$. 267-268 °С. $C_{27}H_{23}N_3O_5S$. Розраховано, %: С 64.66; Н 4.62; N 8.38; S 6.39. Знайдено, %: С 64.64; Н 4.59; N 8.41; S 6.37

(N'-Бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамідоїл)лейцин (5g**).** Вихід 51 % (метод А) / 23 % (метод Б). $T_{пл}$. > 350 °С. $C_{28}H_{25}N_3O_5$. Розраховано, %: С 69.55; Н 5.21; N 8.69. Знайдено, %: С 69.53; Н 5.19; N 8.71

(N'-Бензоїл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамідоїл)глутамінова кислота (5h**).** Вихід 37 % (метод А) / 16 % (метод Б). $T_{пл}$. 315-315 °С. $C_{27}H_{21}N_3O_7$. Розраховано, %: С 64.93; Н 4.24; N 8.41. Знайдено, %: С 64.90; Н 4.21; N 8.38

4-(2-Бензоїл-3-(9,10-антрахінон-1-іл)гуанідино)бутанова кислота (5i**).** Вихід 56 % (метод А) / 22 % (метод Б). $T_{пл}$. > 350 °С. $C_{26}H_{21}N_3O_5$. Розраховано, %: С 68.56; Н 4.65; N 9.23. Знайдено, %: С 68.55; Н 4.62; N 9.25

Дані 1H ЯМР та ІЧ синтезованих сполук наведені в табл. 2.

Спектральні дані 1,2,3-заміщених гуанідинових похідних 9,10-антрахінону 5 а-і

№	¹ H ЯМР, м.ч.	ІЧ, см ⁻¹
5a	12.98 (с, 1H, OH); 8.92 (с, 1H, NH); 8.38-8.41 (м, 2H, CHarom); 8.21-8.23 (м, 2H, CHarom); 8.07-8.09 (м, 1H, CHarom); 7.32-7.87 (м, 8H, CHarom, NH); 3.96 (д, 2H, J 17.2 Гц, CH ₂)	1639 (CON), 1678, 1628 (C=O хіноїдне кільце), 1620 (C=N), 1723 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3340 (AQNH), 3428 (NH)
5b	13.10 (с, 1H, OH); 8.93 (с, 1H, NH); 8.37-8.41 (м, 2H, CHarom); 8.20-8.22 (м, 2H, CHarom); 8.06-8.08 (м, 1H, CHarom); 7.66-7.86 (м, 3H, CHarom); 7.32-7.58 (м, 5H, CHarom, NH); 4.25 (с, 1H, CH); 1.36 (с, 3H, CH ₃)	1648 (CON), 1681, 1623 (C=O хіноїдне кільце), 1632 (C=N), 1725 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3337 (AQNH), 3424 (NH)
5c	12.84 (с, 1H, OH); 8.92 (с, 1H, NH); 8.35-8.40 (м, 2H, CHar); 8.21-8.23 (м, 2H, CHar); 8.07-8.08 (м, 1H, CHar); 7.09-7.89 (м, 8H, CHar, NH); 3.42 (д, 1H, J 13.8 Гц, CH ₂); 2.89 (д, 1H, J 11.7 Гц, CH ₂)	1643 (CON), 1685, 1627 (C=O хіноїдне кільце), 1633 (C=N), 1721 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3368 (AQNH), 3423 (NH)
5d	13.04 (с, 1H, OH); 8.93 (с, 1H, NH); 8.37-8.40 (м, 2H, CHar); 8.19-8.22 (м, 2H, CHar); 8.06-8.08 (м, 1H, CHar); 7.32-7.85 (м, 8H, CHar, NH); 3.05-3.07 (м, 1H, CH); 2.19-2.31 (м, 1H, CH); 0.92-0.99 (м, 6H, CH ₃)	1640 (CON), 1680, 1629 (C=O хіноїдне кільце), 1622 (C=N), 1719 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3375 (AQNH), 3425 (NH)
5e	12.67 (с, 1H, OH); 8.92 (с, 1H, NH); 8.36-8.41 (м, 2H, CHar); 8.21-8.23 (м, 2H, CHar); 8.07-8.09 (м, 1H, CHar); 7.66-7.86 (м, 3H, CHar); 7.30-7.58 (м, 5H, CHar, NH); 7.23-7.29 (м, 5H, Car); 4.05-4.10 (м, 1H, CH); 1.06-1.31 (м, 2H, CH ₂)	1640 (CON), 1685, 1622 (C=O хіноїдне кільце), 1631 (C=N), 1723 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3368 (AQNH), 3422 (NH)
5f	12.78 (с, 1H, OH); 8.91 (с, 1H, NH); 8.37-8.39 (м, 2H, CHar); 8.20-8.22 (м, 2H, CHar); 8.06-8.09 (м, 1H, CHar); 7.33-7.87 (м, 8H, CHar, NH); 4.06-4.12 (м, 1H, CH); 2.67-2.71 (т, 2H, J -14.1 Гц, CH ₂); 2.03 (с, 3H, CH ₃); 1.94-2.01 (дд, 2H, J 14.6 Гц, J 4.5 Гц, CH ₂)	1642 (CON), 1683, 1624 (C=O хіноїдне кільце), 1620 (C=N), 1718 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3358 (AQNH), 3428 (NH)
5g	12.83 (с, 1H, OH); 8.92 (с, 1H, NH); 8.37-8.39 (м, 2H, CHar); 8.20-8.22 (м, 2H, CHar); 8.06-8.09 (м, 1H, CHar); 7.33-7.87 (м, 8H, CHar, NH); 4.09 (м, 2H, CH ₂); 3.43-3.49 (м, 1H, CH); 1.43-1.49 (м, 1H, CH); 0.86 (с, 6H, CH ₃)	1649 (CON), 1675, 1622 (C=O хіноїдне кільце), 1622 (C=N), 1721 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3370 (AQNH), 3430 (NH)
5h	12.52 (с, 1H, OH); 10.67 (с, 1H, OH); 8.91 (с, 1H, NH); 8.38-8.41 (м, 2H, CHar); 8.19-8.22 (м, 2H, CHar); 8.07-8.09 (м, 1H, CHar); 7.32-7.86 (м, 8H, CHar, NH); 3.33-3.37 (дд, 2H, J 14.5 Гц, J 6.7 Гц, CH ₂); 3.40-3.47 (м, 1H, CH); 2.13-2.17 (т, 2H, J 16.8 Гц, CH ₂)	1652 (CON), 1685, 1628 (C=O хіноїдне кільце), 1630 (C=N), 1718 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3353 (AQNH), 3429 (NH)
5i	12.31 (с, 1H, OH); 8.93 (с, 1H, NH); 8.37-8.41 (м, 2H, CHar); 8.20-8.23 (м, 2H, CHar); 8.07-8.10 (м, 1H, CHar); 7.33-7.89 (м, 8H, CHar, NH); 3.07-3.12 (дд, 2H, J 13.3 Гц, J 5.8 Гц, CH ₂); 2.08-2.12 (м, 2H, CH ₂); 1.66-1.74 (м, 2H, CH ₂)	1650 (CON), 1683, 1625 (C=O хіноїдне кільце), 1621 (C=N), 1722 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3348 (AQNH), 3429 (NH)

Висновки. У результаті проведеної роботи були синтезовані нові гуанідинові похідні реакцією N-[(9,10-антрахінон-1-іл)карбомотіол]бензаміду з α -, β -, γ -амінокислотами в присутності дисульфуризуючого агента хлориду ртуті (II) та триетиламіну. Гуанідини 9,10-антрахінону також були одержані зустрічним синтезом взаємодією метил-N'-бензоіл-N-(9,10-антрахінон-1-іл)карбамімідогіат з відповідними амінокислотами. Визначено, що метод одержання гуанідинових похідних з використанням хлориду ртуті є більш зручним, оскільки виходи продуктів є значно вищими та тривалість перебігу реакції є меншою порівняно з іншим методом.

Комп'ютерний скринінг за програмою PASS показав перспективні напрямки експериментальних досліджень нових гуанідинових похідних 9,10-антрахінону, зокрема на антиангінальну, протипухлинну та антимукозну дію.

Робота виконується за підтримки ДФФД України (договір Ф53/97-2013).

1. Dickerson R. E. *Sequence and structure homologies in bacterial and mammalian-type cytochromes* / *J. Mol. Biol.* – Vol. 57. – 1971. – P. 1–15. 2. Ojima I. and Chakravarty S. *Antithrombotic agents: From RGD to peptide mimetics* / *S. Org. Bionorg Med. Chem.* – Vol. 3. – 1995. – P. 337–360. 3. Vlassara H. *Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging* / H. Vlassara, R. Bucala and L. Streker // *Lab Invest.* – Vol. 70. – 1994. – P. 138–151. 4. Kovacevic B. and Maksic Z. *An Approach to the Total Synthesis of the Marine Ascidian Metabolite Perophoramidine via a Halogen-Selective Tandem Heck/Carbonylation Strategy* / *Org. Lett.* – Vol. 3. – 2003. – P. 1523–1526. 5. Berlinck R. *Neosiphoniamolide A, a Novel Cyclodepsipeptide, with Antifungal Activity from the Marine Sponge Neosiphonia superstes* / *Progr. Chem, Org. Nat. Prod.* – Vol. 66. – 1995. – P. 119–125. 6. Kumar S. *A fast and new route to synthesis of guanidine derivatives using HgCl₂ as a promotor* *Orient.* / S. Kumar, L. Singh, U. Singh // *Oriental J. Chem.* – Vol. 24 (1). – 2008. – P. 223–228. 7. Masereel B. and Laeekman D. *An overview of inhibitors of Na⁺/H⁺ exchanger* / *Eur. J. Med. Che.* – Vol. 38. – 2003. – P. 547–554. 8. Kralova J. and Kral V. *Novel Cationic Transport Agents for Oligonucleotide Delivery into Primary Leukemic Cells* / *Medicinal Che.* – Vol. 46. – 2003. – P. 2049–2056. 9. Glaser D. *Solvent extraction separation of vanadium(V) from multivalent metal chloride solutions using 2-ethylhexyl phosphonic acid mono-2-ethylhexyl ester* / *Appl. Chem.* – Vol. 74. – 2002. – P. 1153–1157. 10. Ishikawa T. and Tsoké T. *Modified Guanidines as Chiral Auxiliaries* / *Chem. Euro J.* – Vol 8. – 2002. – P. 552–557. 11. McManus J., Carey J. *Modified Guanidines as Chiral Auxiliaries* / *Synthes.* – Vol. 8. – 2003. – P. 365–369. 12. Tinti, J.-M. and Nofre C. *Design of Sweeteners In Sweeteners: Discovery / Molecular Design and Chemorespection.* – Vol. 4. – 1991. – P. 88–112. 13. Glaser D. *Solvent extraction separation of vanadium (V) from multivalent metal chloride solutions using 2-ethylhexyl phosphonic acid mono-2-ethylhexyl ester* / *Appl. Chem.* – Vol. 74. – 2002. – P. 1153–1159. 14. Katritzky A. Desai, A *QSPR Study of Sweetness Potency Using the CODESSA Program* / A. Katritzky, R. Petrukhi, S. Perumal, M. Karelson, I. Prakash // *N. Croat. Chem. Acta.* – Vol. 75. – 2002. – P. 475–502. 15. Nagarajan S. *Understanding the Mechanism of Sweet Taste: □ Synthesis of Ultrapotent Guanidinoacetic Acid Photoaffinity Labeling Reagents* / S. Nagarajan, M. Kellogg, G. DuBois // *J. Med. Chem.* – Vol. 39. – 1996. – P. 4167–4172. 16. Droupadi, P. R.; Linthicum, D. S. *Absorption spectroscopy of the complexation between superpotent guanidinium sweeteners and specific monoclonal antibodies* / P. Droupadi, D. Linthicum // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – Vol. 27. – 1995. – P. 351–357. 17. Stasevych M. *Synthesis of n-benzoyl-n'-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-thioureas and quantum-chemical analysis of the reaction passing* / M. Stasevych, V. Zvarych, R. Musyanovych, V. Novikov, M. Vovk // *Chemistry & Chemical Technology.* – Vol. 2. – 2014. – P. 195–202. 18. Machemer H. *Polysaccharides. Part X. Molecular structure of cellulose* / *J. Chem. Soc.* – 1932. – P. 2270–2277. 19. URL [<http://pharmaexpert.ru/passonline>].