

Ю. Т. Лень, М. С. Курка, Р. Я. Мусянович  
Національний університет "Львівська політехніка",  
кафедра технології біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології

## СИНТЕЗ 2,3-ФТАЛОЇЛПІРОКОЛІН-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ НОВИХ ПОХІДНИХ

© Лень Ю. Т., Курка М. С., Мусянович Р. Я., 2015

Синтезовано нові амідні й ефірні похідні 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти. Модернізовано одержання 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти. Синтезовані гетероцикли дуже важливі в органічному синтезі для пошуку нових біологічно активних сполук із широким спектром дії. Проведений прогноз біологічної активності з використанням комп'ютерної програми PASS C&T показав доцільність подальших досліджень нових синтезованих сполук.

**Ключові слова:** 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонова кислота, нафтохінон, прогнозування біологічної активності.

New amide and ester derivatives of 2,3-phthaloylpirokolin-1-carboxylic acid were synthesized. The process of obtaining the 2,3-phthaloylpirokolin-1-carboxylic acid was modernized. The synthesized heterocycles are very important in organic synthesis, namely for searching of new broad-spectrum biologically active compounds. A prediction experiment of biological activity using the PASS C&T computer program has justified further studies of new synthesized compounds.

**Key words:** 2,3-phthaloylpirokolin-1-carboxylic acid, naphthoquinone, prediction of biological activity.

**Постановка проблеми.** Більшість недавніх робіт з реакційної здатності атомів галогену 2,3-дигало-1,4-нафтохінону присвячені моно- і дизаміщеним сполукам заміною одного або обох з атомів галогену. Циклізацію з утворенням гетероциклічного кільця, що містить обидва галогени, описав на початку 1899 р. Ліберман [1], який одержав 3-гідроксибензо [b] нафто [2,3-d] фуран-6,11-діон.

Проте від 1899 та майже до 1940 дуже малим був інтерес до реакцій циклізації 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону. Відкриття, що деякі гетероциклічні хінони володіють цінними властивостями як барвники [2–4], каталізатори [5, 6] і лікарські препарати [7–9], привернуло увагу до їх синтезу з 2,3-дигало-1,4-нафтохінону.

Циклізація, яка залучає галогени 2,3-дигало-1,4-нафтохінону, може призводити до 5- і 6-членних гетероциклічних кілець [10]. Огляд [11] стосується хімії багатоядерних хінонів, що містять 5- і 8-членні гетероциклічні кільця, поєднані з нафтохіноїдним радикалом.

Наша робота присвячена синтезу нових амідних і естерних похідних 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Вперше досліджувати реакції 2,3-дихлоро-нафтохінону з СН-кислотами за активною метиленою групою, зокрема з етилціаноацетатом, розпочав ще у 1899 році Ліберман. Незважаючи на те, що з того часу минуло багато років, на численні публікації на цю тему, що з'явилися протягом минулого сторіччя, дані щодо перебігу цієї реакції не є однозначними. Як виявилось на практиці, результат реакції дуже сильно залежить від

таких факторів, як структура метиленової компоненти, природа розчинника і основи, що використовується як каталізатор, умов реакції (наприклад, температура, час реакції, кількість розчинника). Отже, дуже важко підібрати оптимальні умови реакції для певної метиленової компоненти (в нашому випадку – для етилціаноацетату), тобто такі умови, за яких можливе одержання чистого продукту реакції з максимальним виходом.

Враховуючи вищесказане, актуальною є розробка зручних препаративних методів синтезу нових конденсованих систем 1,4-нафтохінону з моно- та полігетероциклами дуже привабливим і цікавим напрямком хімії 1,4-нафтохінону. Поєднання хіноїдного і гетероциклічного, зокрема тіофенового, фрагментів в одній молекулі призведе до нових гетероциклічних сполук - потенційних біологічно активних речовин.

**Експериментальна частина.** Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записано на спектрометрі “Varian VXR 300”, в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутрішній стандарт ТМС, інфрачервоні спектри – на “Specord M80”, в таблетках КВг.

**Методики одержання. Синтез 1-карбетокси-2,3-фталойлпіроколіну 4.** До суспензії 5 г (0,022 моль) 2,3-дихлорнафтохінону-1,4 в 70 мл етилового спирту, при перемішуванні і кімнатній температурі, додали 2 мл (0,022 моль) етилацетоацетату і 0,022 моль піридину. Кип’ятили протягом 4 год. Охолоджену до  $250\text{ }^\circ\text{C}$  реакційну масу вміщували в холодильник на 12 год. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили при кімнатній температурі. Вихід продукту 4,26 г (63 %) з  $T_{\text{пл}}=157\text{-}158\text{ }^\circ\text{C}$ . (що відповідає літературним даним [55]). Знайдено %: С 71.40; Н 4.15; N 4.56.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ . Обчислено %: С 71.47; Н 4.10; N 4.39.

#### **Синтез 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти 6**

*Метод А.* До суспензії 13,71 г (0,043 моль) 1-карбетокси-2,3-фталойлпіроколіну в 50 мл етилового спирту, при кімнатній температурі і перемішуванні, прикапували розчин етилату натрію в сухому етанолі, який був приготовлений попередньо додаванням 3 г (0,13 моль) натрію, до 50 мл етилового спирту. Реакційну масу кип’ятили протягом 0,5 год. Охолоджували до  $20\text{ }^\circ\text{C}$  і фільтрували. Осад підкислювали надлишком соляної кислоти, фільтрували, промивали водою, висушували при кімнатній температурі. Вихід продукту: 11,13 г (89 %). Знайдено %: С 70.03; Н 3.18; N 4.90.  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{NO}_4$ . Обчислено %: С 70.10; Н 3.12; N 4.81.

*Метод Б.* До суспензії 13,71 г (0,043 моль) 1-карбетокси-2,3-фталойлпіроколіну в 60 мл ізопропілового спирту, при кімнатній температурі і перемішуванні, додавали розчин КОН, який був приготовлений попередньо, додаванням 9,89 г (0,215 моль) КОН, до 40 мл ізопропілового спирту. Реакційну масу кип’ятили протягом 1 год. Охолоджували до  $20\text{ }^\circ\text{C}$  і фільтрували. Осад підкислювали надлишком соляної кислоти, фільтрували, промивали водою, сушили при кімнатній температурі. Вихід продукту: 11,24 г (90 %).

**Синтез хлорангідриду 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти 7.** До суспензії 3,20 г (0,011 моль) 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти у 80 мл сухого бензолу, при перемішуванні і кімнатній температурі, додавали 1,043 мл (0,0143 моль) тіоніл хлориду і 0,005 мл ДМФА. Нагрівали при  $60\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 3 год. Охолоджували до кімнатної температури і випарювали у вакуумі водоструменевого насосу. Перекристалізовували із хлорбензолу, висушували у вакуумі. Вихід продукту: 3,37 г (99 %). Знайдено, %: N 4.78; Cl 11.61.  $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ . Обчислено, %: С 65.93; Н 2.60; N 4.52; Cl 11.45.

**Загальна методика синтезу амідних та амінокислотних похідних 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти 8a-h.** До суспензії 5,57 г (0,018 моль) хлорангідриду 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти в 100 мл хлорбензолу, при перемішуванні і кімнатній температурі, додавали розчин 1,65 мл (0,018 моль) аніліну і 2,76 мл (0,018 моль) триетиламіну в 20 мл хлорбензолу. Реакційну масу витримували при температурі  $80\text{ }^\circ\text{C}$  дві години. Охолоджували до кімнатної температури, випарювали у вакуумі, промивали водою, фільтрували. Сушили при кімнатній температурі, перекристалізовували з ДМФА або хлорбензолу (табл. 2).

Таблиця 1

Аміди **8 a-h**, одержані з хлорангідриду **2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти**

	Вихід, %	Розраховано, <u>знайдено</u> , %					
		C	H	N	Cl	F	S
<b>8a</b>	73	75.40 <u>75.29</u>	3.85 <u>3.93</u>	7.65 <u>7.81</u>			
<b>8b</b>	73	71.87 <u>71.60</u>	3.41 <u>4.80</u>	7.29 <u>7.55</u>		4,94 <u>3.57</u>	
<b>8c</b>	70	69.99 <u>69.75</u>	4.48 <u>4.41</u>	7.77 <u>7.95</u>			
<b>8d</b>	75	69.57 <u>69.75</u>	3.29 <u>4.41</u>	8.14 <u>7.95</u>			
<b>8e</b>	73	71.06 <u>69.80</u>	4.36 <u>4.17</u>	6.37 <u>6.55</u>			
<b>8f</b>	72	63.47 <u>63.32</u>	2.78 <u>2.39</u>	6.44 <u>6.61</u>	16.29 <u>16.13</u>		
<b>8h</b>	73	64.34 <u>64.12</u>	2.97 <u>2.63</u>	6.37 <u>6.57</u>			8.59 <u>8.76</u>

Таблиця 2

Естери **9a,b** з хлорангідриду **2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти**

	Вихід, %	Розраховано, <u>знайдено</u> , %			
		C	H	N	Br
<b>9a</b>	70	65.34 <u>65.26</u>	2.84 <u>2.90</u>	2.82 <u>2.98</u>	16.10 <u>16.26</u>
<b>9b</b>	71	72.63 <u>72.35</u>	4.63 <u>4.30</u>	3.39 <u>3.70</u>	

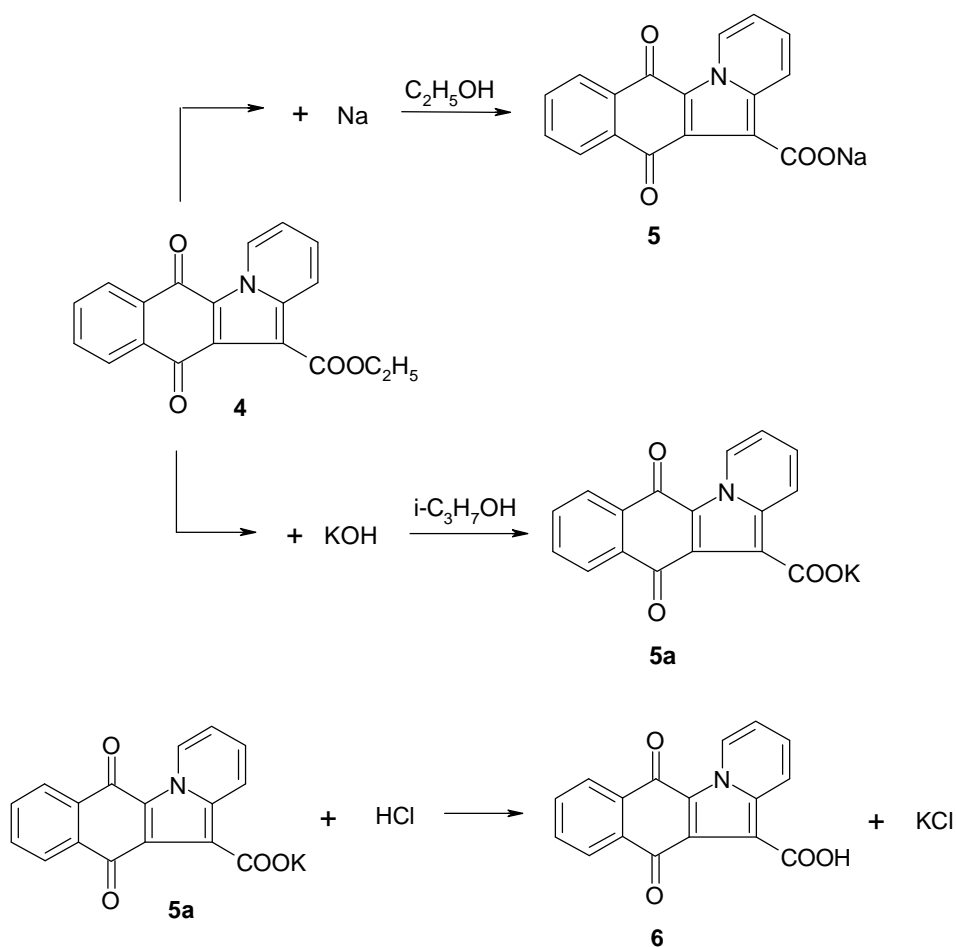
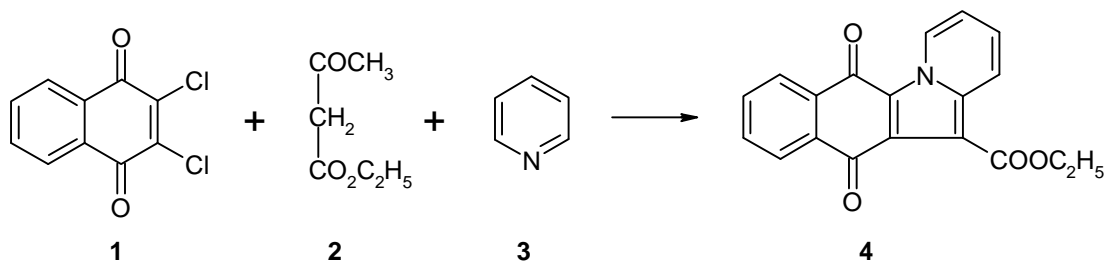
**Загальна методика синтезу естерів 2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти 9a,b.** До розчину 5,57 г (0,018 моль) хлорангідриду 2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти в 100 мл хлорбензолу, при перемішуванні і кімнатній температурі, додавали попередньо приготовлений розчин 4,04 мл (0,018 моль) 1-бромнафталін-2-ол і 2,76 мл (0,018 моль) триетиламіну в 20 мл хлорбензолу. Реакційну суміш витримували при температурі 60 °С дві години. Охолоджували до кімнатної температури, упарювали у вакуумі водоструменевого насосу, промивали водою, фільтрували. Сушили, перекристалізували з хлорбензолу (табл. 3).

**Обговорення результатів. Синтез хлорангідриду 2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти.** Як вихідну сполуку використовували технічний 2,3-дихлорнафтохінон-1,4. Синтез 1-карбетокси-2,3-фталоліпіроколіну **4** був проведений взаємодією 2,3-дихлорнафтохінону-1,4 **1** з етиловим ефіром ацетооцтової кислоти (**2**) і піридином **3** при кімнатній температурі (Схема 1), в якості розчинника використовували етиловий спирт.

При гідролізі 1-карбетокси-2,3-фталоліпіроколіну **4** розчином етилату натрію в етиловому спирті нами було отриману натрієву сіль 2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти **5**, яка при підкисленні надлишком соляної кислоти давала 2,3-фталоліпіроколін-1-карбонову кислоту **6**.

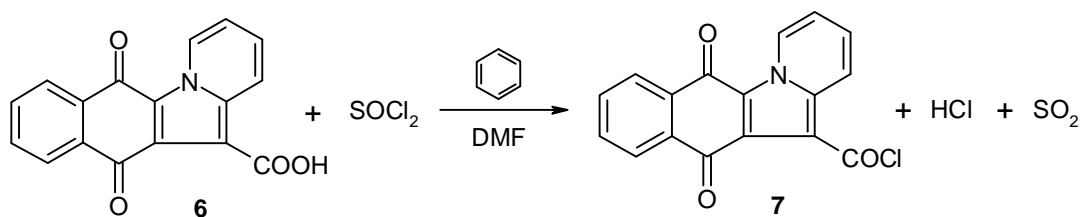
## Експериментальні дані синтезованих сполук

	Формула, T <sub>пл</sub> °C	<sup>1</sup> H ЯМР (δ, ppm)	ІЧ, см <sup>-1</sup>
<b>4</b>	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 157-158	10,16(1H, m, CH); 7,89-8,10 (2H,m,CH <sub>Ar</sub> ); 7,58-7,8 (2H,m, CH <sub>Ar</sub> ); 7,46(1H,m,CH); 7,23 (1H,m, CH); 6,54(1H,m, CH); 4,35(2H,m, CH <sub>2</sub> ); 1,37(3H,s, CH <sub>3</sub> )	1650 (C=O)
<b>6</b>	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> 313-314	10,14(1H, m, CH); 7,87-8,06 (2H,m,CH <sub>Ar</sub> ); 7,58-7,75 (2H,m, CH <sub>Ar</sub> ); 7,56(1H,m, CH); 7,24(1H, m, CH); 6,69(1H,m, CH)	3500 (OH);1670 (C=O)
<b>7</b>	C <sub>17</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>3</sub> 130-131	12,64(1H, s, OH); 10,23(1H, m, CH); 8,04- 8,88(2H,m,CH <sub>Ar</sub> ); 7,57-8,14(2H,m,CH <sub>Ar</sub> ); 7,69(1H,m, CH); 7,23(1H,m, CH); 6,67(1H,m, CH)	1680 (C=O)
<b>8a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> >300	10,01(1H, m, CH); 9,44(1H, s, NH); 7,89- 7,98(2H,m,CH <sub>Ar</sub> ); 7,58-7,67(2H,m,CH <sub>Ar</sub> ); 7,45(1H,m, CH); 7,36-7,29(5H,m,Ar); 7,23-7,24(1H,m, CH); 6,65-6,67(1H,m, CH)	1655 (C=O), 3300 (NH <sub>2</sub> )
<b>8b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> >300	10,00(1H, m, CH); 9,76(1H, s, NH); 7,89- 7,98(2H,m,CH <sub>Ar</sub> ); 7,57-7,67(2H,m,CH <sub>Ar</sub> ); 7,15-7,21(3H,m, CH); 6,56-6,65(2H,m, CH)	3400 (NH <sub>2</sub> ); 1650 (C=O)
<b>8c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> >300	10,01(1H, m, CH); 7,65-7,89(2H, m,CH <sub>Ar</sub> ); 7,58-7,68(2H,m, CH <sub>Ar</sub> ); 7,42-7,45(1H,m, CH); 7,23-7,25 (1H,m, CH); 6,65-6,67(1H,m, CH); 3,96-4,04(4H, m,2CH <sub>2</sub> ); 3,86-3,95 (4H,m,2CH <sub>2</sub> )	1670 (C=O)
<b>8d</b>	C <sub>27</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> >300	10,01(1H, m, CH); 9,83(1H, s, NH); 8,3- 8,32(1H, m, CH); 7,16- 7,97(10H,mm,CH);6,89-6,91 (1H, m, CH); 6,63-6,67(1H,m, CH);	3300 (NH <sub>2</sub> ); 1680 (C=O)
<b>8e</b>	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> >300	10,01-10,04(2H, m, OH+CH); 7,9- 7,98(2H,m,CH); 7,58-7,68(2H,m, CH <sub>Ar</sub> ); 7,45-7,47(1H,m, CH); 6,66-7,42(7H,m,CH); 6,63-6,67(1H,m, CH); 5,8(1H, d, NH); 4,97- 5,01 (1H,m, CH); 3,35-3,38(2H,m,CH <sub>2</sub> )	3400 (NH <sub>2</sub> ); 1650 (C=O)
<b>8f</b>	C <sub>23</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> >300	10,00-10,02(1H,m,CH); 8,63(1H, s, NH); 8,12-8,14(1H,m,CH); 7,89- 7,97(2H,dd,CH <sub>Ar</sub> ); 7,58-7,69(2H, m, CH <sub>Ar</sub> ); 7,45-7,47(1H,m,CH); 7,22-7,24(1H,m, CH); 6,93-6,95 (1H,m, CH); 6,64-6,67(2H,m,CH <sub>2</sub> )	3300 (NH <sub>2</sub> ); 1655 (C=O)
<b>8h</b>	C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S >300	10,01-10,04(1H, m, CH); 8,54(1H, s, NH); 7,89-7,98(2H,m,CH); 7,58-7,68(3H,m,CH); 7,45-7,47(1H,m, CH); 7,34-7,36(1H,m, CH); 7,22-7,24(1H,m, CH); 6,63-6,67(1H,m, CH)	3400 (NH <sub>2</sub> ); 1680 (C=O); 1608 (thiazol)
<b>9a</b>	C <sub>27</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>4</sub> >270	10,17(1H, m, CH); 8,35-8,37(1H, m, CH); 8,13-8,15(1H,m,CH); 7,88- 8,12(2H,dd,CH <sub>Ar</sub> );7,56-7,8 (3H,m, CH); 7,45-7,47(1H,m, CH); 7,35-7,37(1H,m, CH); 7,22-7,25 (1H,m, CH); 6,53-6,56(1H,m, CH)	3400 (OH); 1670 (C=O)
<b>9b</b>	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> >270	10,16(1H, m, CH); 7,89-8,10(2H, dd,CH <sub>Ar</sub> ); 7,58-7,81(2H,m, CH <sub>Ar</sub> ); 7,22-7,25(1H,m, CH); 6,53-6,56 (1H,m, CH); 6,15-6,17(1H,m, CH); 2,11-2,43(4H,m, 2CH <sub>2</sub> ); 1,07 (6H, d,2CH <sub>3</sub> )	3300 (OH); 1650 (C=O)



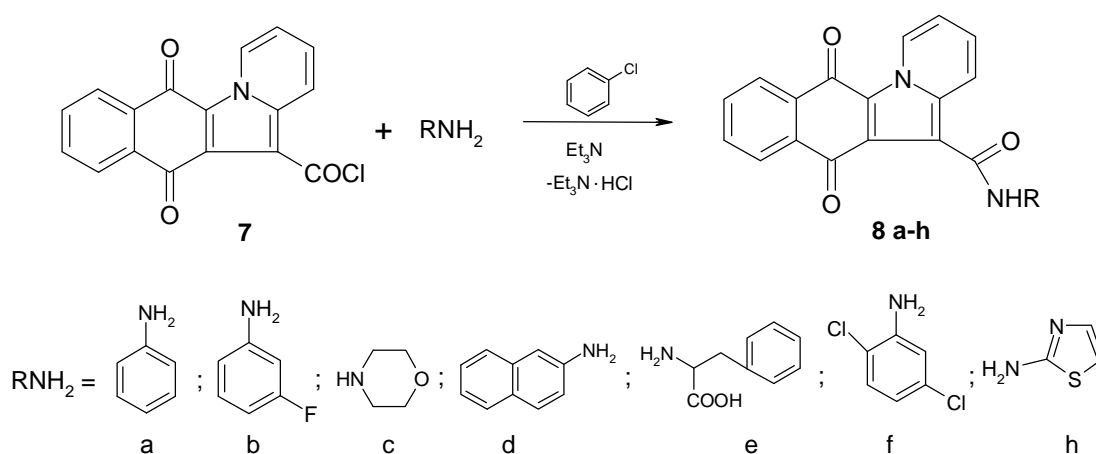
Нами було проведено оптимізацію реакції гідролізу сполуки **4** з метою збільшення економічного ефекту. В нашому випадку ми використовували розчин KOH у водному ізопропанолі – таким чином було зменшено собівартість кінцевих продуктів і збільшено безпеку проведення синтезу (Схема 2).

Синтез хлорангідриду 2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти **7** було проведено взаємодією 2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти **6** з невеликим надлишком хлористого тіонілу, як розчинник використовували сухий бензол. Реакційну масу витримували при температурі, не вищій за  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , до припинення виділення газів. Як каталізатор використовували ДМФА (Схема 3). Вихід реакції становить 99 % сирого продукту, за потреби сполуку **7** перекристалізували з хлорбензолу.

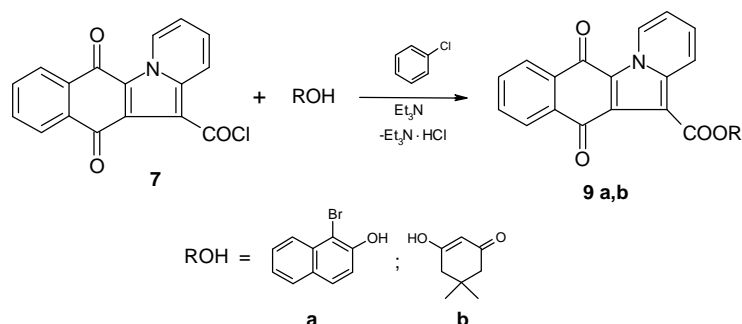


**Синтез амідних та амінокислотних похідних 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти.** З хлорангідриду 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти **7** було отримано цілий ряд амідних, амінокислотних та естерних похідних 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти **6**.

Реакцію хлорангідриду 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти **7** з амінами і амінокислотами проводили за температури, не вищої за 100 °С, у хлорбензолі. Як акцептор хлороводню використовували триетиламін. Були отримані амідні **8a-h** (Схема 4).



**Синтез естерів 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти.** Реакцію хлорангідриду 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти **7** зі спиртами проводили при кімнатній температурі в хлорбензолі. Як і для амінів в якості основи використовували триетиламін. Були отримані естери **9a,b** (Схема 5).



Прогноз спектра біологічної активності амідів **8a-h** був оцінений на основі їх структурної формули комп'ютерною програмою *PASS C&T* [17,18] за умови Pa > 0,5 (табл. 4).

Результати прогнозу за умови  $P_a > 0,5$  для амідів 8a-h

Сполука	$P_a$	Ефекти
8a	0,606	Протипухлинний ефект
	0,519	Інгібітор медіатора вивільнення
	0,516	ХДЛ-холестирол збільшення
8b	0,680	Протипухлинний (проктологічний рак)
	0,539	ХДЛ-холестирол збільшення
	0,518	Інгібітор медіатора вивільнення
8c	0,576	Кардіоваскулярний аналептик
	0,572	Протипухлинний (проктологічний рак)
	0,508	Аритмогенний ефект
8d	0,604	Протипухлинний ефект
	0,601	Інгібітор кінази
	0,505	ХДЛ-холестирол збільшення
8e	0,652	Протисеборейний ефект
	0,615	Лікування анемії Герріка
	0,565	Антигіпоксичний ефект
8f	0,543	ХДЛ-холестирол збільшення
	0,511	Стимулятор вивільнення ацетилхоліну
	0,511	Інгібітор медіатора вивільнення
8h	0,550	Інгібітор медіатора вивільнення
	0,500	Протитромбозний ефект

**Висновки.** Оптимізовано реакції гідролізу 1-карбетокси-2,3-фталоліпіроколіну 4 для підвищення економічної ефективності. Саме використання розчину КОН у водному ізопропанолі дало можливість скоротити собівартість кінцевої продукції і збільшити безпеку виконання синтезу. Одержані амідні і естерні похідні 2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти – стійкі кристалічні сполуки. Структури отриманих сполук підтверджені ПМР, ІЧ і елементним аналізом. Попередній комп'ютерний скринінг амідів вказує на необхідність подальших досліджень сполук цього ряду.

1. Liebermann, C., *Ber.*, 32, 923, 1899. 2. R. S. Long, R. J. Boyl. *US Patent 2.863.714 (1958)*; *Chem. Abstracts*, 53, 6633, 1959. 3. M. F. Sartori. *US Patent 2.995.578 (1961)*. 4. B. Suryanarayana, B. D. Tilak. *Proc. Indian Sci.*, 37-A, 81, 1953. 5. Allied Chemical and Dye Corp., *British Patent 776.716 (1957)*; *Chem. Abstracts*, 52, 10198, 1958. 6. A. W. Song. *US Patent 2.831.893 (1958)*; *Chem. Abstracts*, 53, 15590, 1958. 7. J. R. Hoover, A. R. Day. *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4148, 1954. 8. C. W. Schellhammer, S. Peterson, G. Domagk. *Naturwissenschaften*, 46, 81, 1959; *Chem. Abstracts*, 53, 15211, 1959. 9. N. K. Sundholm. *US Patent 2.547.724 (1951)*; *Chem. Abstracts*, 48, 13260, 1951. 10. M. F. Sartori. *J. Org. Chem.*, 27, 279, 1962. 11. M. V. Stasevych, S. I. Trotsenko, B. Yu. Nunkin, M. Yu. Plotnikov, R. Ya. Musyanovych, N. E. Stadnytska, V. P. Novikov. *Visnyk of National university "Lviv polytechnic" (in Ukraine)*, 497, P.74, 2004. 12. E. F. Pratt, R. W. Luckenbaugh, R. L. Erickson. *J. Org. Chem.*, 19, 176, 1954. 13. L. M. Yagupolsky. *Aromatic and heterocyclic compounds with fluor substitutes. Naukova dumka. Kiev. 1988.* 14. A. Yu. Sizov, A. F. Kolomietcs, A. V. Fokin. *Uspekhi khimii (in Russian)*, 1992, 61, 940. 15. Michel F. Dasselbe gilt fur das 2,3-Dichlornaphtochinon. *Ber.*, 33, S.2402, 1900. 16. M. V. Stasevych, V. G. Chervetsova, R. Ya. Musyanovych, V. P. Novikov. *Visnyk of National university "Lviv polytechnic" (in Ukraine)*, № 536, P. 97, 2005. 17. Poroikov V. V., Filimonov D. A. // *J. Comput. Aid. Molec. Des.* – 2002 – V.11. – P.819–824. 18. Poroikov V., Filimonov D. *PASS: Prediction of Biological Activity Spectra for Substances. In: Predictive Toxicology. Ed. by Christoph Helma. N.Y.: Marcel Dekker. – 2005. – P. 459–478.*