

УДК 547.563

n-Тирозол: синтез и свойства

А. П. КРЫСИН, В. С. КОБРИН, И. В. СОРОКИНА

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: Sorokina@nioch.nsc.ru

(Поступила 05.11.09; после доработки 14.12.09)

Аннотация

Дана характеристика *n*-тирозола как профилактического и лекарственного средства для ветеринарии и медицины. Рассмотрены природные источники и способы получения синтетического *n*-тирозола. Приведены сведения о его токсичности, фармакологической активности и физико-химических свойствах

Ключевые слова: *n*-тирозол, синтез, токсичность, фармакологические свойства, профилактика социально опасных заболеваний

ВВЕДЕНИЕ

Растительные *para*-замещенные гидроксипара-алкилфенолы – лигнины, флавоноиды, таннины и их мономеры – обладают полифункциональными химическими и биологическими свойствами. Многие представители этой группы издавна применяются в медицине в качестве биоантиоксидантов. Возросший в последнее время интерес к этим фенольным соединениям связан с проблемой профилактики здоровья и уменьшения воздействия неблагоприятных экологических факторов и стресса различной этиологии [1]. Важнейший представитель *para*-замещенных гидроксипара-алкилфенолов – *n*-тирозол (2-(4-гидроксибензил)этиловый спирт) [2], на основе которого создан отечественный препарат Ауrol [3]. Большой вклад в изучение фармакологической активности и разработку синтетических способов получения *n*-тирозола (аурола) внесли ученые из Томска, Новосибирска и Иркутска. Установлено, что он обладает выраженным стресс-протекторным эффектом, центральным стимулирующим действием, антиабстинентными свойствами, иммуномодулирующей и кардиопротекторной активностью, заметным антиканцерогенным и противовос-

палительным действием [4, 5]. В целом этот продукт можно рассматривать как одно из эффективных средств профилактики и лечения социально значимых заболеваний, уровень которых в России высок [6]. С другой стороны, *n*-тирозол может применяться и здоровыми людьми для повышения мнестических функций и концентрации внимания, например, для усиления внимания и улучшения реакций водителями транспортных средств.

ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ *n*-ТИРОЗОЛА

n-Тирозол широко представлен в растениях, произрастающих в различных климатических зонах, и поступает в пищу с продуктами их переработки. Например, он встречается во многих сортах винограда и, соответственно, в коньяках и в виноградных винах [7]; в оливах и оливковом масле [8], в черной смородине [9]. В основном *n*-тирозол присутствует в растениях в гликозидной форме, чаще всего в виде салидрозида **2**.

Растения, содержащие *n*-тирозол, салидрозид и другие производные *n*-тирозола (бонгардол, гидрокситирозол и многие флавоноиды) издавна используются как универсаль-

ные средства лечения в китайской, тибетской, японской медицине. В народной медицине Алтая широкое применение нашел экстракт золотого корня (*Rhodiola rosea* L.). Основные действующие вещества экстракта – *n*-тирозол и салидрозид – впервые были выделены и охарактеризованы в Новосибирском институте органической химии [10]. “Экстракт родиолы жидкий” (*Extractum Rhodiolae fluidum*) широко используется как стимулирующее средство при астенических состояниях, повышенной утомляемости, при неврастенических истощениях, вегетососудистой дистонии, после перенесенных соматических или инфекционных заболеваний, при нарушениях нервной системы, при акинетико-гипотоническом синдроме, шизофрении [11, 12]. С 1969 г. этот экстракт включен в список официальных лекарственных средств России. Опубликован обзор физиологических свойств и данных по изучению состава экстрактов корней *Rhodiola rosea* и *Rhodiola quadrifida* [13].

Другая лекарственная форма препарата – таблетки с экстрактом *Rhodiola rosea* L. – оказалась стабильнее по составу и устойчивее при хранении. Производство этих таблеток более технологично, чем изготовление жидкого экстракта [14].

Кроме перечисленных выше препаратов, в Российской Федерации освоено промышленное производство содержащего *n*-тирозол экстракта биомассы *Rhodiola rosea* L. Он используется в качестве биологически активной добавки в косметике (например, в креме “Золотой корень” и др.) [15].

Помимо нативного вещества были разработаны методы получения синтетического *n*-тирозола, который в настоящее время успешно прошел клинические испытания [16]. Разрабатывается также инъекционная форма препарата в виде 1 % водного раствора. В Китае также запатентована инъекционная форма содержащего *n*-тирозол экстракта золотого корня, предназначенная для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [17].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В экспериментах на животных и людях доказано стимулирующее работоспособность

действие *n*-тирозола и содержащих его экстрактов *Rhodiola rosea* L., которое выражалось в снижении утомляемости при повышенном объеме физической работы. При выполнении умственной работы *n*-тирозол оптимизировал внимание и увеличивал объем кратковременной памяти. Сравнительные испытания показали, что индивидуальное соединение **1** в ряде случаев действует более эффективно, чем экстракт [5]. Доза *n*-тирозола в 15 мг усиливает в 1.5–2 раза способность к запоминанию, благотворно действует на общее физическое состояние человека [6, 11]. Заблаговременный прием *n*-тирозола водителями транспортных средств позволяет благополучно выходить из экстремальных ситуаций, способствуя увеличению внимания, ускорению ответной реакции и снижению сонливости в длительных маршрутах. *n*-Тирозол проявляет анксиолитические свойства, что проявляется в более адекватном поведении людей в стрессовых ситуациях, а также повышает работоспособность при тяжелой физической или напряженной умственной работе (например, у шахтеров, альпинистов, спортсменов, преподавателей и студентов в период сессии). Перечисленные выше свойства *n*-тирозола указывают на его психотропную активность.

Иммуномодулирующая активность *n*-тирозола в опытах на животных проявлялась в повышении функциональной активности лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и естественных киллеров [5].

n-Тирозол как антиоксидант препятствует усилению пероксидного окисления липидов в клеточных мембранах [18].

n-Тирозол применяется за рубежом в качестве пищевой добавки общеукрепляющего и тонизирующего действия. В Японии его добавляют в напитки, японскую водку саке, национальные блюда, муку и т. д. [19].

Примером лекарственных композиций служит совместное применение йодсодержащих препаратов и *n*-тирозола для профилактики заболеваний щитовидной железы. В этом случае *n*-тирозол выступает в качестве исходного продукта синтеза самим организмом его йодсодержащего гормона [19].

Установлено, что *n*-тирозол тормозит рост спонтанных и перевиваемых опухолей, сни-

жает риск возникновения рака. Кроме того, при применении в комбинации с цитостатическими препаратами он ослабляет их токсичность и усиливает их противоопухолевое и противометастатическое действие [5]. Курсовое введение соединения в течение 6–10 сут внутримышечно или с кормом мышам и крысам с перевиваемыми опухолями замедляет их рост на 40–75 %, а также тормозит патологическое изменение показателей крови. Кроме того, *n*-тирозол оказывает стресс-регулирующее действие на животных, предрасположенных к спонтанным опухолям, что в целом приводит к увеличению продолжительности их жизни [5].

Известно, что тирозолсодержащие экстракты растений обладают антитоксическим действием по отношению к лекарствам и другим токсичным веществам [21], повышают сопротивляемость организма к инфекции [21, 22]. На ряде штаммов патогенных бактерий обнаружено антимикробное действие *n*-тирозола [23].

На модели “дыхательного взрыва фагоцитов” была показана высокая противовоспалительная активность ауrola [24].

n-Тирозол обладает также высокой адаптивной активностью, которая не носит повреждающего характера. Выявлен широкий диапазон доз (0.1–5 мг/кг массы тела), в пределах которого в течение длительного времени можно регулировать адаптационные процессы. Это действие *n*-тирозола может быть успешно использовано для повышения неспецифической устойчивости организма и его защиты от неблагоприятных факторов внешней среды [5].

Известно, что действие высоких доз препаратов *Rhodiola rosea* L., содержащих *n*-тирозол, оказывает угнетающее действие на центральную нервную систему [20]. В Национальном центре наркологии МЗ РФ (Москва) было установлено, что применение *n*-тирозола в дозах от 20 до 100 мг однократно облегчает протекание абстинентного синдрома при опийной наркомании. При введении агента в этих условиях наблюдается устранение соматических нарушений, что связано, по мнению авторов, с его влиянием на активность ферментов плазмы крови и нитрергическую медиаторную систему мозга при синдроме отмены морфина [25]. В качестве по-

бочного действия у некоторых пациентов с коронарной патологией отмечалось повышение артериального давления в конце курсового лечения [5].

Выявлены два уровня использования *n*-тирозола [25] и экстрактов родиолы розовой [26] – низкодозный стимулирующий и высокодозный седативный. В последнем случае требуется применять *n*-тирозол в дозах до 200 мг/кг, что эквивалентно 100 мл спиртового экстракта золотого корня. Очевидно, что в этом случае единственно приемлемым оказывается использование *n*-тирозола, а не содержащего его экстракта золотого корня. Далее рассмотрены другие примеры использования больших доз тирозола в медицинской практике.

Известно, что в основе эффективной терапии острого периода инфаркта миокарда лежат два метода: тромболитическая терапия и стентирование, приводящие к удалению тромба. Это сопровождается притоком крови в ишемизированные области, в которых накапливаются токсичные продукты метаболизма. Их поступление в организм сопровождается рециркуляцией, реоксигенацией, оксидативным стрессом и аритмиями. *n*-Тирозол, обладающий антиоксидантной, антитромбоцитарной, гемореологической и мембраностабилизирующей активностью, позволяет заметно снизить степень указанных выше неблагоприятных проявлений. В частности, у пациентов отмечалось уменьшение частоты возникновения тяжелых форм аритмий по сравнению с контрольной группой [27]. Способность *n*-тирозола снижать агрегационную активность тромбоцитов и улучшать деформируемость эритроцитов ведет к усилению кровотока и стимулирует сократительную функцию сердца, что, по-видимому, является определяющим фактором в процессе реабилитационного лечения ишемий [28].

В дальнейшем при изучении свойств *n*-тирозола в качестве гемореологического и антитромботического средства было установлено, что в дозе 100 мг/кг *n*-тирозол, введенный однократно внутривенно, обладает действием, сравнимым по выраженности с известным препаратом Пентоксифиллином, который применяется для улучшения реологии крови в эффективной дозе 400 мг/кг

[29]. Это расширяет область применения для инъекционной формы *n*-тирозола при нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда, профилактике повторного инфаркта, тромбозов и эмболий после операциях на сосудах.

ТОКСИЧНОСТЬ *n*-ТИРОЗОЛА

В хроническом эксперименте на крысах показано, что синтетический *n*-тирозол (аурол) дозах 20–200 мг/кг не оказывает токсического влияния на показатели жизнедеятельности животных. По данным Томского института фармакологии СО РАМН, при хроническом введении Аурол (*n*-тирозол) не оказывает влияния на общее состояние, динамику массы тела, гемограмму, сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, функциональное состояние печени и почек крыс, а также массу тела, показатели периферической крови и морфологию внутренних органов собак.

В результате исследования острой токсичности *n*-тирозола, проведенного в Новосибирском институте органической химии СО РАН, установлено, что LD₅₀ для мышей составляет 1750 мг/кг, для крыс – 7079 мг/кг; LD₁₀₀ для мышей – 5000 мг/кг, для крыс – 7500 мг/кг. На основании этого *n*-тирозол отнесен к малоопасным веществам.

Проведено сопоставление основных результатов по токсичности синтетического 99 % *n*-тирозола с данными по токсичности экстрактов золотого корня, где *n*-тирозол является действующим началом. Полученные данные позволяют сделать следующее заключение: наличие примесей, родственных по структуре тирозолу, в сумме 1 %, не увеличивают его токсичность и не меняют картину действия экстракта.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ И ПТИЦЕВОДСТВЕ

Известно, что адаптогены используются в ветеринарии и животноводстве с целью профилактики и лечения стрессов у животных. На практике используют препараты элеутерококка, женьшеня и экстракты родиолы розовой. Их назначают для коррекции технологических стрессов на протяжении 2–3 недель

[31]. Введение в практику животноводства и птицеводства препарата Аурол позволяет получать более выраженный иммунный ответ организма на стрессы, вызываемые технологическими причинами, и, в конечном итоге, снижать затраты на содержание и доращивание молодняка. При применении Ауrolа в виде 1 % водного раствора в дозе 10 мл/сут до и после перегруппировки животных (или в дозе 5 мл подкожно за 14 и 7 сут до перегруппировки животных) наблюдается повышение показателей неспецифической резистентности у поросят и у молодняка крупного рогатого скота [32].

Положительный эффект применения малых доз Ауrolа отмечен также для молодняка птицы [32, 33]. Установлено, что привесы в опытной группе гусят начинаются на 3-и сутки после перегруппировки, а в контрольной группе позднее – на 4-е сутки. За весь период откорма привесы в экспериментальной группе достигают двукратных значений по сравнению с контрольной группой. Достоверно различается сохранность птиц в опытной и контрольной группах, тогда как до перегруппировки сохранность птиц в этих группах обычно одинаковая. В эксперименте в 1-е сутки после перегруппировки сохранность птиц в обеих группах снижалась на 16,1 %; к 6-м суткам сохранность птиц в опытной группе восстанавливалась до технологически допустимой нормы, а в контрольной группе продолжала падать и стабилизировалась лишь к 10-м суткам.

Уровень иммунного ответа птиц при вакцинации проводили на курах, у которых был определен уровень антигемагглютининов (АГА) до вакцинации. Вакцина содержала антигены вируса ньюкаслской болезни (НБ), инфекционного бронхита, болезни Гамборо и Реовируса. Уровень иммунного ответа контролировали в реакции задержки геагглютинации (РЗГА) по титру АГА через 14 сут после вакцинации.

В результате исследования установлено, что средний геометрический титр АГА в сыворотке крови птиц из опытной и контрольных групп до вакцинации составил $(2.4 \pm 0.6) \log_2$, а через 14 сут после вакцинации в опытной – $(7.9 \pm 0.8) \log_2$, в контрольной – $(5.2 \pm 0.4) \log_2$. Таким образом, при внутримышечном введении вакцины предварительное назначение

Аурола птицам, намеченным для вакцинации, позволяет в последующем получить более выраженный иммунный ответ, что снижает вероятность заболеваний и увеличивает почти в два раза период ревакцинации птиц, сокращая тем самым затраты на их вакцинацию.

КОММЕРЧЕСКИЙ *n*-ТИРОЗОЛ

Опытные партии продукта выпускаются в ОХП НИОХ СО РАН по технологическому регламенту, утвержденному в установленном порядке. Продукт представляет собой порошок с массовой долей основного вещества не меньше 99.0 % и температурой плавления не ниже 90 °С [3]. *n*-Тирозол соответствует ТУ по внешнему виду, цветности, температуре начала плавления и зольности, а также по содержанию токсичных элементов: свинца, мышьяка, кадмия и ртути, пестицидов и радионуклеотидов. К препарату медицинского применения предъявляются дополнительные требования по восьми микробиологическим показателям.

Коммерческий *n*-тирозол, 2-(4-гидрокси-фенил)этанол, содержит 98 % основного вещества, $T_{пл} = 89-92$ °С [34]. Такой реактив может применяться для технических целей. В известных способах получения *n*-тирозола высокая чистота с содержанием основного вещества 99 % и более достигается либо путем очистки, либо путем повышения селективности отдельных стадий его синтеза.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Эмпирическая формула: $C_8H_{10}O_2$, молекулярная масса 138.17; внешний вид: бесцветные иглы или кристаллический порошок с запахом золотого корня (или розы), вкус горький; температура кипения 168–173 °С/4 мм рт. ст. Температура плавления продукта с содержанием 99.7 % составляет 92–93 °С.

Фотоустойчивость: устойчив при хранении в течение 6 мес. при естественном освещении. УФ-спектр (этанол): $\lambda_{max} = 278$ нм, $lg \epsilon = 3.23$.

Спектр ПМР в CD_3OD , δ : 2.74 (триплет, $J = 7.5$ Гц) 2H $Ar\text{---}CH_2\text{---}CH_2\text{---}OH$; 3.71 (триплет, $J = 7.5$ Гц) 2H $Ar\text{---}CH_2\text{---}CH_2\text{---}OH$; 6.7–7.1 (система АА'ББ') 4H.

Растворимость при 20 °С (г/мл): легко растворим в изопропанол (0.12) и 95 % этиловом спирте (0.16); растворим в воде (0.044), ацетоне (0.047) и диэтиловом эфире (0.048); соляной кислоте (0.05); труднорастворим в бензоле (0.012), толуоле (0.015) и хлороформе (0.01); очень малорастворим в гексане (0.0002). Ауrol – горючее вещество. Ориентировочное значение предельно-допустимой концентрации *n*-тирозола в воздухе рабочей зоны составляет 0.05 мг/м³ [17].

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Извлечение из растений

Суммарное содержание в корнях золотого корня *n*-тирозола и его гликозидов составляет около 1 % и в значительной степени зависит от многих факторов произрастания растения. Экстракцией удается получить одну десятую указанного количества [10]. Предложено извлекать соединение **1** из барды коньячного производства [35]. Указанные методы его получения малопродуктивны.

Синтетические методы

Разработан ряд способов синтеза *n*-тирозола. Известен многостадийный способ, по которому фенетилацетат нитруют (в продукте преобладает *n*-нитроизомер), восстанавливают до амина, который диазотируют и полученное диазосоединение гидролизуют [36]. Выход *n*-тирозола составил 34 %. Другой малоселективный способ его получения заключается в оксиэтилировании анизола оксидом этилена в присутствии $AlCl_3$ с образованием соединения **1** в смеси с *m*- и *o*-изомерами [37].

Более эффективны способы получения соединения, основанные на использовании эфиров *n*-галогенфенолов. Так, из *n*-броманизола получают магнийорганическое соединение, на которое при температуре –10 °С действуют оксидом этилена. После гидролиза получают метиловый эфир соединения **1**, который далее гидролизуют, выделяя продукт **1** с выходом 31 %. Низкий выход продукта обусловлен сложностью гидролиза метоксильной группы [38].

Известен способ получения *n*-тирозола из *n*-бромфенола бензилированием, алкилированием оксидом этилена магниорганического соединения и дебензилированием продукта оксиэтилирования. К недостаткам данного метода относится невысокий (54.5 %) выход продукта [39].

Этот недостаток устранен в японском патенте [40], где в качестве исходного соединения использован 4-*трет*-бутоксихлорбензол. На его основе получают магниорганическое соединение с последующим оксиэтилированием и гидролизом. Выход *n*-тирозола составляет 90 %. Авторы отмечают высокую чистоту продукта, полученного этим методом.

Усовершенствование этого метода достигнуто за счет использования не эфиров, а самих фенолов. Так, действуя на эфирный раствор *n*-бромфенола избытком бутиллития, получено дилитиевое соединение, которое в процессе взаимодействия с оксидом этилена и последующего гидролиза дает тирозол с выходом 80 % [41]. При усовершенствовании этого метода удалось получить *n*-тирозола **1** из фенола реакцией его с оксидом этилена в присутствии BuLi и Al(Bu-*iso*)₃ в толуоле при 5 °С в течение 1 ч с получением 95 % *n*-тирозола [42]. Указанный подход очень эффективен, но

его трудно реализовать на практике ввиду пожароопасности производства, поэтому актуальны и другие подходы, использующие доступные реагенты.

Известен способ получения *n*-тирозола окислением соединения 4-НОС₆H₄СОСН₃ алкилнитритом при температуре -5 °С в присутствии соответствующего алканола и раствора HCl с получением 4-НОС₆H₄СОСН(OAlk)₂. Из этого продукта в две стадии получают *n*-тирозола с выходом 50–56 % [43].

Исследователи из Китая предложили [44] метод получения тирозола, основанный на использовании *n*-нитротолуола. Это соединение при взаимодействии с формальдегидом дает 4-нитрофенетиловый спирт **5**, который далее восстанавливают, аминопродукт диазотируют и гидролизуют с получением соединения **1**.

Известен довольно сложный синтетический подход для получения соединения **1** с использованием 4-ацетоксистирола [45].

По-нашему мнению, наиболее приемлемым техническим решением для получения высокочистого продукта представляется использование доступного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола **6** с получением 4-(2-гидроксиэтил)-2,6-ди-*трет*-бутилфенола **7** и последующим его де-*трет*-бутилированием. Соединение **6** окси-

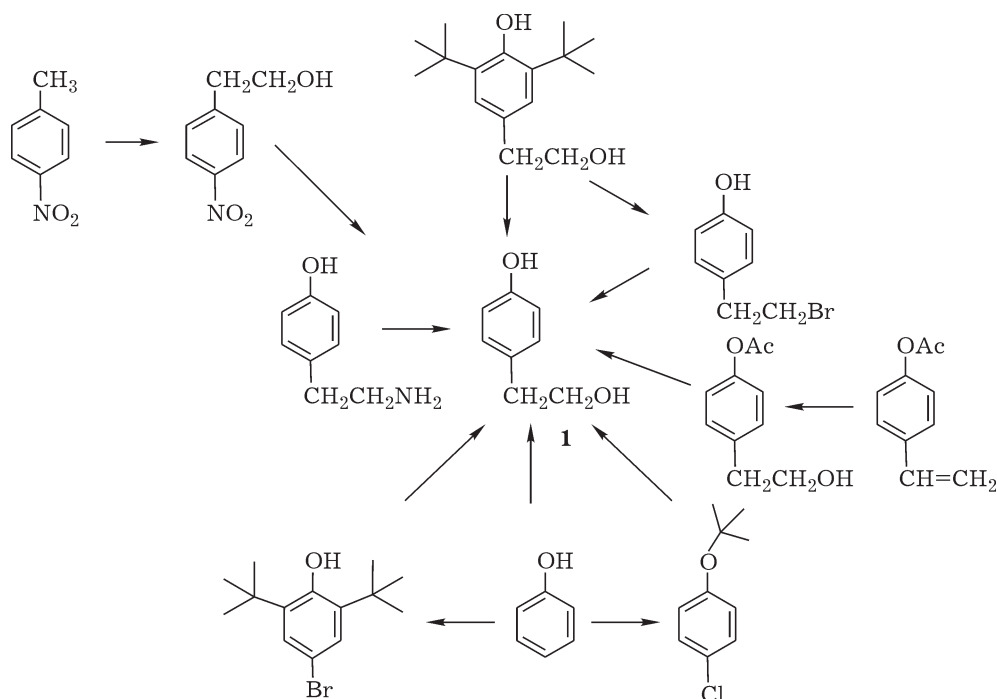


Схема 1.

этилируется этиленоксидом в присутствии бутиллития и триизобутилалюминия в толуоле при 5 °С с получением соединения **7** с выходом 95 % и чистотой 99 %, которое далее деалкилируется с использованием *n*-толуолсульфоновой кислоты при 220 °С. Удаление примесей производится экстракцией этилацетатом и перекристаллизацией с получением соединения **1** 95 % чистоты с выходом 95 % [46], однако воспроизвести стадию де-*трет*-бутилирования соединения **7** по этому патенту нам не удалось. Технологически более приемлемым представляется термоллиз соединения **6** с получением *n*-тирозола с выходом 50–60 % [47]. К настоящему времени решены задачи превращения в *n*-тирозол побочных продуктов, образующихся при термоллизе соединения **6**, что повышает выход очищенного соединения **1** до 70 % [48]. Меньшее количество побочных продуктов образуется при предварительном превращении соединения **6** в бромид **7**, который в две стадии дает *n*-тирозол с выходом 75 % и чистотой 99,5 %. Продукт **1**, полученный этим способом, оказался наиболее пригоден для изготовления его инъекционной формы [49].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Коптлуг В. А. Конференция ООН по окружающей среде и развитию (Рио-де-Жанейро, июнь 1992 г.): Информ. обзор. Новосибирск, 1992. 62 С.
- 2 Тирозол. Технические условия (на опытные партии) ТУ 88-15326-54-97.
- 3 Аурул. Технические условия ТУ 9369-073-15326-01.
- 4 Куркин В. А., Запесочная Г. Г. // Хим.-фарм. журн. 1986. Т. 20, №10. С. 1231.
- 5 Саратиков А. С., Краснов Е. А. Родиола розовая (Золотой корень). Томск: Изд-во Томск. ун-та. 2004. 292 С.
- 6 Ларченко Д. От чего умирают и болеют россияне // Мегаполис. 2003. № 14 (244). С. 12.
- 7 Archier P., Goen S., Reggero J. // J. Sci. Aliments. 1992. Vol. 12, No. 3. P. 453.
- 8 Ruiz-Barba J. L., Rios-Sanchez R. M., Fedriani-Iriso C., Olias J. M., Rois J. L., Jimener-Diaz R. // Syst. Appl. Microbiol. 1990. Vol. 13. P. 199.
- 9 Комисаренко Н. Ф., Криворучко Е. В., Кисличенко В. С., Ковалев В. Н. // Химия природ. соед. 1997. Т. 33, №1. С. 97.
- 10 Трощенко А. Т., Кутикова Г. А. // Химия природ. соед. 1967. № 4. С. 244.
- 11 Машковский М. В. Лекарственные средства. Ч. I, II. М. Медицина, 1994.
- 12 Фармацевтическая статья 42-2163-84. Экстракт родиолы жидкий.
- 13 Wiedenfeld H., Duma M., Malinowski M., Furmanowa M., Narantuya S. // Pharmazie. 2007. Vol. 62. P. 308–311.
- 14 Прищеп Т. П., Хорунжая Т. Г., Хныкина Л. А. // Фармация. 1980. Т. 29, № 4. С. 31–33.
- 15 Быкова В. А., Запесочная Г. Г., Куркин В. А. // Хим.-фарм. журн. 1999. № 1. С. 28–39.
- 16 Саратиков А. С. // Эксп. клин. фарм. 1996. Т. 6. С. 71–72.
- 17 Пат. Китая 1 569196, 2005. // Chem. Abstr. 2006. Vol. 144, No. 4. P. 57377z.
- 18 Сторожок Н. М., Гуреева Н. В., Крысин А. П., Далюхина Е. Н., Долгих М. П., Попова Л. П. // Хим.-фарм. журн. 2002. Т. 36, №2. С. 14–18.
- 19 Pat. 0549465 JP, 1993. // Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. P. 253818w.
- 20 Морина Т. Ф., Алексеева Л. П. Стимуляторы центральной нервной системы. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1968. Вып. 2. С. 22–26.
- 21 Елкин Л. И. Лекарственные средства Дальнего Востока. Хабаровск, 1970. Вып. 10. С. 39–59.
- 22 Минкина Н. А., Люблина Е. И. // “Гигиена применения, токсикология пестицидов и кинетика отравлений”: Сб. Киев: Здоровье, 1968. № 6. С. 7–12.
- 23 Chowdhury B., Bhattacharyu D., Mukhopadhyay S. // Biomed. Lett. 1996. Vol. 213, No. 54. P. 45–49.
- 24 Зенков Н. К., Крысин А. П. // Науч. вестн. Тюмен. мед. академии. 2003. № 1. С. 48–49.
- 25 Панченко Л. Ф., Перегуд Д. И., Боронец В. Ю., Онуфриев М. В., Гуляева Н. В. // Материалы Междунар. симп. “Молекулярные механизмы регуляции функции клетки”. Тюмень, 2005. С. 3–5.
- 26 Куркин В. А., Дубищев А. В., Титова И. Н., Володьева А. В., Петрова Е. С., Жесткова Н. В., Климова И. Ю. // Раст. ресурсы. 2003. Вып. 3. С. 115–121.
- 27 Чернышева Г. А., Плотников М. Б., Смольякова В. И., Голубева И. В., Алиев О. И., Толстикова Т. Г., Крысин А. П., Сорокина И. В. // Бюлл. экп. биологии и медицины. 2007. Т. 143, №6. С. 631–633.
- 28 Голубева И. В. Механизмы кардиопротекторного действия и параметры фармакинетики *n*-тирозола: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2007.
- 29 Плотников М. Б., Маслов М. Ю., Чернышева Г. А., Смольякова В. И., Алиев О. И., Васильев А. С., Крысин А. П., Сорокина И. В., Салахутдинов Н. Ф., Толстикова Г. А., Толстикова Т. Г. // Гемореологическое и антитромбоцитарное средство. Пат. 2239423 РФ, 2003. Бюл. № 31. 10. 11. 2004.
- 30 Толстикова Т. Г., Долгих М. П., Сорокина И. В., Крысин А. П. // Науч. вестн. Тюмен. мед. академии. 2003. № 1. С. 48–49.
- 31 Бузлама В. С. Общая резистентность животных при стрессе и ее регуляция адаптогенами. // Докл. Рос. сельхозакадемии. 1996. №1. С. 36.
- 32 Пат. 2181587 РФ, 2002.
- 33 Крысин А. П., Кусов С. З., Донченко О. А., Юшков Ю. Г., Толстикова Т. Г., Егорова Т. Г. // Наука – производству. 2004. №5. С. 24–25.
- 34 Алдрич. Каталог-справочник химических реактивов. 2007–2008. С. 1450.
- 35 А. с. 662101 СССР, 1979.
- 36 Ferber E. // Berichte 1929. Vol. 62. S. 182–185.
- 37 By Chio Shing, Ferbir C., Sashford R. I. // J. Amer. Chem. Soc. 1951. Vol. 73. P. 4081–4085.
- 38 Slotta K. H., Heller H. // Berichte 1930. Vol. 63. S. 3029–3044.
- 39 Zheng Hong, Gao Wenfang, Ji Xueshi. // Zhongguo Yaomu Huaxue Zazhi. 2002. Vol. 12, No. 3. P. 166–167.
- 40 Pat. 01 156 939 JP, 1990.
- 41 Пат. 2151137 РФ, 2000.
- 42 Pat. 2000 327610 JP, 2000.

43 Int. Pat. 9316975 WO, 1993.

44 Пат. 85 102267 Китай, 1985.

45 Pat. 5003115 US, 1991.

46 Pat. 2000 319213 JP, 2000.

47 Пат. 2063395 РФ, 1996.

48 Крысин А. П., Егорова Т. Г., Васильев В. Г. // ЖОрХ.
2010. Т. 80, № 2. С. 250.

49 Пат. 2385858 РФ, 2010.