

Т. П. Трофимова, А. Н. Пушин<sup>а</sup>, А. Н. Прошин<sup>а</sup>, А. И. Сташ<sup>б</sup>,  
А. А. Мандругин, В. М. Федосеев, С. Я. Проскуряков<sup>в</sup>

### СИНТЕЗ НОВЫХ 2-АМИНО-5-ГИДРОКСИМЕТИЛ-2-ТИАЗОЛИНОВ

Предложен простой и удобный метод синтеза 2-амино-5-гидроксиметилтиазолинов с различными заместителями в аминогруппе, основанный на гидролизе соответствующих 5-галогенметильных производных тиазолина в присутствии оксида двухвалентного свинца.

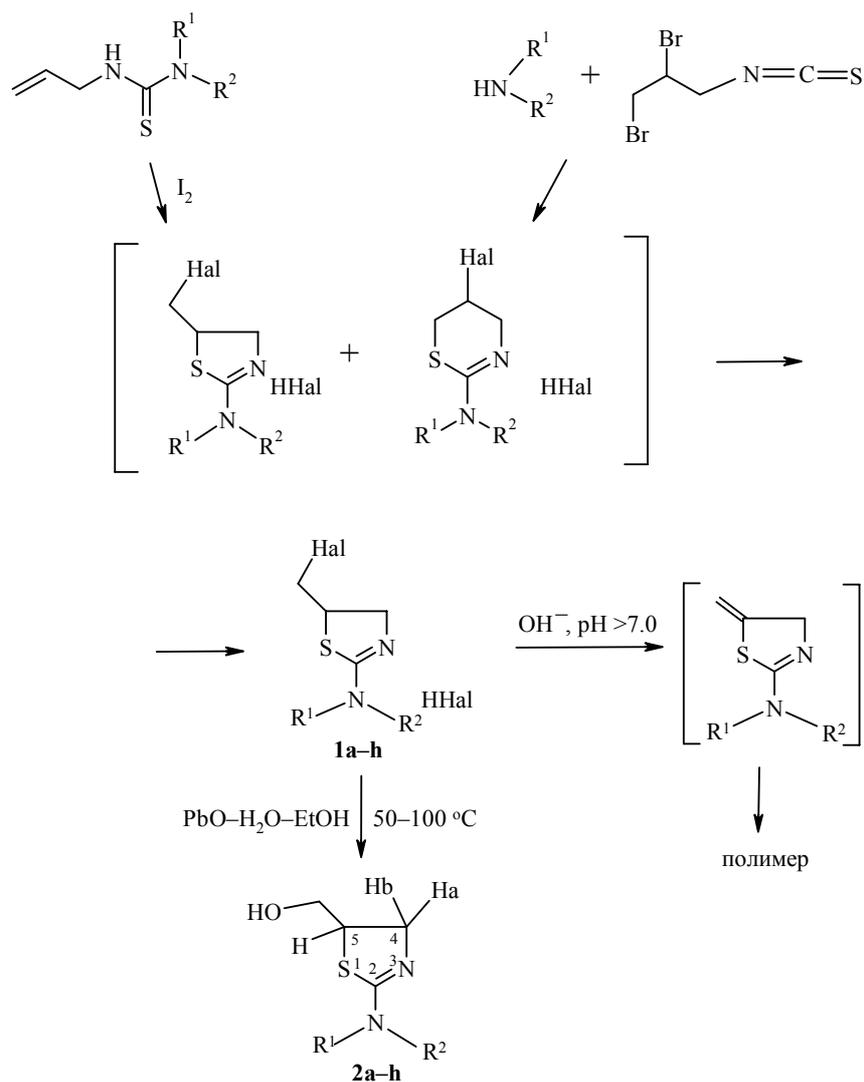
**Ключевые слова:** 2-амино-5-гидроксиметил-2-тиазолины, оксид азота, гидролиз, РСА, ЯМР.

Радиозащитные свойства производных 2-амино-2-тиазолина хорошо известны [1]. В последнее время вызывает интерес их способность селективно воздействовать на некоторые ферменты (например, изоформы NO синтазы) [2, 3]. Это послужило основанием для поиска доступного метода синтеза неизвестных ранее 2-амино-5-гидроксиметилтиазолинов, имеющих алкильные, бензильные, алкилбензильные, дибензильные, гетарильные заместители в аминогруппе. В литературе имеются единичные сведения о синтезе подобных соединений из соответствующих 5-галогенметильных производных тиазолина в присутствии солей серебра [4, 5], но, к сожалению, отсутствуют методики эксперимента и доказательства структуры полученных веществ.

В настоящей работе изучена реакция гидролиза гидрогалогенидов 2-аминозамещенных 5-галогенметил-2-тиазолинов **1a–h**, полученных традиционными методами: иодированием соответствующих N'-производных N-аллилтиомочевины или взаимодействием N-(2,3-дибромпропил)изотиоцианата с аминами [6–8].

Проведенные ранее исследования показали, что в ходе этих реакций кроме тиазолинов образуются и изомерные шестичленные циклы – тиазины [9, 10]. Однако, так как эти реакции обычно проводят в полярных средах при нагревании, из реакционных смесей выделяют только 5-членные тиазолиновые циклы, вследствие легко протекающей в этих условиях дигидротиазин–тиазолиновой перегруппировки [11]. В литературе имеются данные об обратимости данной перегруппировки [12], поэтому установлению структуры полученных гидроксильных производных было уделено особое внимание.

Для выбора условий проведения гидролиза мы изучили поведение соединений **1a–h** при различных рН. Согласно данным [13] и нашим исследованиям, эти соединения неустойчивы в присутствии оснований и могут



**a** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, Hal = I; **b** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Et, Hal = I; **c** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Bn, Hal = I; **d** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bn, Hal = Br; **e** N + R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = пирролидинил, Hal = I; **f** N + R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = пиперидинил, Hal = Br; **g** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = дибензофурил, Hal = I; **h** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Bn, Hal = I

образовывать полимерные соединения переменного состава. Поэтому для проведения гидролиза были предложены системы PbO–H<sub>2</sub>O или PbO–H<sub>2</sub>O–EtOH, в зависимости от растворимости исходных гидрогалогенидов 2-аминотиазолинов **1a–h**. Образующиеся в ходе реакции галогениды свинца практически нерастворимы в воде, т. е. ион галогена выводится из сферы реакции и равновесие сдвигается в сторону образования 2-амино-5-гидроксиметилтиазолинов. Было установлено, что оптимальные условия проведения эксперимента – это pH от 4 до 7.

Использование преимущественно 5-иодметилпроизводных тиазолинов позволило не только уменьшить время реакции, но и упростить очистку конечного соединения, так как растворимость иодида свинца, образующегося в ходе реакции, на порядок меньше растворимости бромида

свинца. В данной реакции кроме воды были использованы водно-спиртовые смеси с различным содержанием спирта из-за различной растворимости исходных гидрогалогенидов 2-амино-5-галогенметилтиазолинов **1a–h**. Изучение устойчивости исходных и конечных соединений при нагревании позволило выбрать оптимальную температуру проведения реакции для каждого вещества и получить 5-гидроксиметильные производные **2a–h** с выходами 60–96% (табл. 1).

Большая часть синтезированных соединений представляет собой труднокристаллизуемые масла. Необходимо отметить, что все 5-гидроксиметилтиазолины **2a–h** были получены в виде оснований. Однако при проведении гидролиза незамещенного гидробромида 2-амино-5-бромметил-2-тиазолина (**1i**) в присутствии оксида свинца PbO нам удалось выделить 2-амино-5-гидроксиметил-2-тиазолин (**2i**) в виде гидробромида с почти количественным выходом. Ранее это соединение было получено с низким (25%) выходом гидролизом гидробромида 5-бромметил-2-аминотиазолина **1i** в присутствии NaHCO<sub>3</sub> [14].

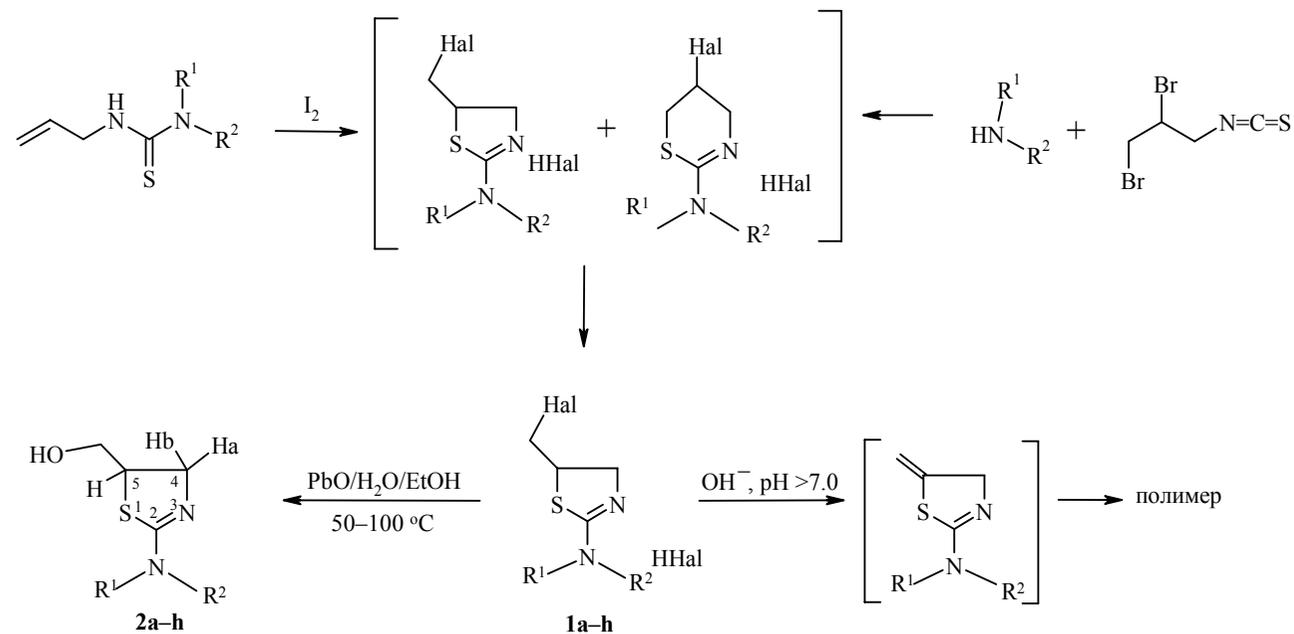
Спектральные данные соединений **2a–h** представлены в табл. 2.

Фрагменты X–CH<sub>2</sub>–CH(S)–CH<sub>2</sub>N всех приведенных в табл. 2 соединений проявляются в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H как две АВХ-системы с общей Х-частью. В отдельных случаях наблюдается перекрывание сигнала СН–S с одним из сигналов протонов группы СН<sub>2</sub>N. Анализ спектров затруднен еще и по причине заторможенного вращения вокруг экзоциклической связи С–N, что приводит к значительному уширению линий в спектрах, поэтому КССВ приведены только для тех групп, где они проявляются в явном виде. В отдельных случаях наблюдались сигналы двух поворотных изомеров (относительно экзоциклической связи С–N). Следует отметить, что, хотя пяти- и шестичленные изомеры имеют общий тип спиновых систем (две АВ-системы с общей Х-частью), вид их спектров различен. В частности, в солях и основаниях шестичленных гетероциклов наблюдается КССВ через четыре связи между протонами Н-6 и Н-4, что не было обнаружено ни в одном из спектров соединений **2a–h**.

Т а б л и ц а 1

Условия проведения реакции

| Продукты реакции | Среда           | Температура реакции, °С | Время, реакции, ч | Выход <b>2</b> , % |
|------------------|-----------------|-------------------------|-------------------|--------------------|
| <b>2a</b>        | Вода            | 50                      | 3                 | 66                 |
| <b>2b</b>        | Вода            | 60                      | 5                 | 64                 |
| <b>2c</b>        | Вода–спирт, 1:1 | 80                      | 6                 | 63                 |
| <b>2d</b>        | Вода–спирт, 5:1 | 60                      | 2                 | 96                 |
| <b>2e</b>        | Вода–спирт, 5:1 | 60                      | 4                 | 77                 |
| <b>2f</b>        | Вода            | 100                     | 2.5               | 60                 |
| <b>2g</b>        | Вода–спирт, 1:1 | 55                      | 10.5              | 64                 |
| <b>2h</b>        | Вода–спирт, 5:2 | 80                      | 4                 | 96                 |



**a**  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Hal} = \text{I}$ ; **b**  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Et}, \text{Hal} = \text{I}$ ; **c**  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Bn}, \text{Hal} = \text{I}$ ; **d**  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Bn}, \text{Hal} = \text{Br}$ ; **e**  $\text{N} + \text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{пирролидин}, \text{Hal} = \text{I}$ ;  
**f**  $\text{N} + \text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{пиперидин}, \text{Hal} = \text{Br}$ ; **g**  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{дифензофурил}, \text{Hal} = \text{I}$ ; **h**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Bn}, \text{Hal} = \text{I}$

Еще одним подтверждением структуры полученных соединений является РСА тиазолина **2d** (рис. 1). Согласно данным РСА, соединение **2d** в кристаллическом состоянии представляет собой 2-аминозамещенный-2-тиазолин, имеющий в положении 5 гидроксиметильный заместитель.

Максимальный выход атома N<sub>(2)</sub> из плоскости, образуемой атомами C<sub>(1)</sub>, C<sub>(2)</sub>, C<sub>(3)</sub>, составляет –0.34, для атома S –0.62 Å, угол между плоскостью гетероцикла и бензольным кольцом составляет 96.7°. Полученные для соединения **2d** длины связей и валентные углы приведены в табл. 3.

Длина эндоциклической связи N<sub>(2)</sub>–C<sub>(1)</sub> равна 1.273(5) Å, что соответствует стандартной двойной связи N(sp<sup>2</sup>)=C(sp<sup>2</sup>) для этих гетероциклов (1.28 Å) [15, 16]. Экзоциклическая связь N<sub>(1)</sub>–C<sub>(1)</sub> (1.346(5) Å) несколько короче одинарной связи C(sp<sup>2</sup>)–N (1.37–1.38 Å) [15, 17, 18]. Следует отметить, что в молекуле присутствуют две одинарные связи S–C(sp<sup>3</sup>) и S–C(sp<sup>2</sup>), причем разница между длинами этих связей всего 0.014 Å. Связь S–C<sub>(3)</sub>, равная 1.794(4) Å, хорошо согласуется с литературными данными (1.79 [15] и 1.803 Å [19]), тогда как связь S–C<sub>(1)</sub> – 1.780(4) Å немного длиннее (1.77 [15], 1.741 Å [19]). Угол C<sub>(1)</sub>–S–C<sub>(3)</sub> равен 88.9°(17), что хорошо коррелирует с данными, полученными для 2-аминотиазолинов (88°) [15].

Наличие гидроксиметильной группы в положении 5 молекулы тиазолина **2d** приводит к образованию слоев димеров в кристалле, объединенных межмолекулярными водородными связями OH...N (рис. 2). Параметры водородной связи: *d* O–H 0.84(7), H...N<sub>(2)</sub> 2.03(7), O...N<sub>(2)</sub> 2.831(5) Å, угол (OH...N<sub>(2)</sub>) 161(6)°.

Полученные соединения были испытаны на NOS-ингибирующую активность *in vivo* на белых мышах. Лучшие результаты были выявлены у соединений **2c,g**.

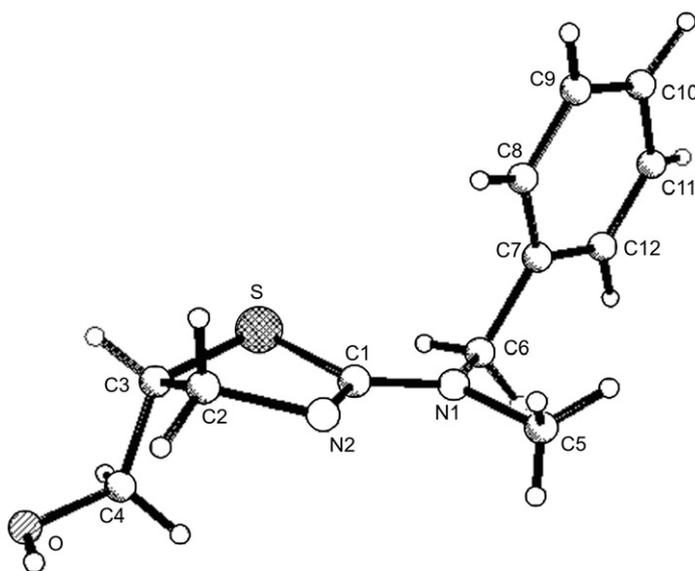


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2d** с нумерацией атомов

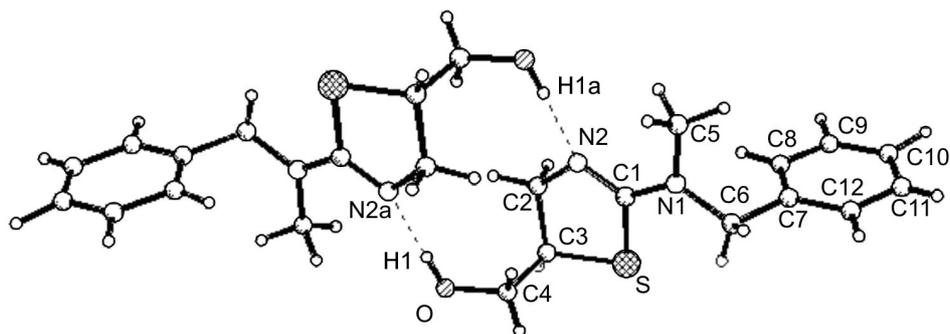


Рис. 2. Образование димеров в кристалле соединения **2d**  
(пунктиром показаны водородные связи)

Т а б л и ц а 3

Длины связей ( $d$ ) и валентные углы ( $\omega$ ) в молекуле соединения **2d**

| Связь                                | $d$ , Å   | Угол  | $\omega$ , град. |
|--------------------------------------|-----------|---|------------------|
| S–C <sub>(1)</sub>                   | 1.78,0(4) | C <sub>(1)</sub> –S–C <sub>(3)</sub>                    | 88.6(17)         |
| S–C <sub>(3)</sub>                   | 1.794(4)  | C <sub>(1)</sub> –N <sub>(1)</sub> –C <sub>(6)</sub>    | 124.0(4)         |
| O–C <sub>(4)</sub>                   | 1.411(5)  | C <sub>(1)</sub> –N <sub>(1)</sub> –C <sub>(5)</sub>    | 119.6(4)         |
| N <sub>(1)</sub> –C <sub>(1)</sub>   | 1.346(5)  | C <sub>(6)</sub> –N <sub>(1)</sub> –C <sub>(5)</sub>    | 116.4(4)         |
| N <sub>(1)</sub> –C <sub>(6)</sub>   | 1.439(5)  | C <sub>(1)</sub> –N <sub>(2)</sub> –C <sub>(2)</sub>    | 110.1(3)         |
| N <sub>(1)</sub> –C <sub>(5)</sub>   | 1.453(6)  | N <sub>(2)</sub> –C <sub>(1)</sub> –N <sub>(1)</sub>    | 124.1(4)         |
| N <sub>(2)</sub> –C <sub>(1)</sub>   | 1.273(5)  | N <sub>(2)</sub> –C <sub>(1)</sub> –S                   | 117.1(3)         |
| N <sub>(2)</sub> –C <sub>(2)</sub>   | 1.472(5)  | N <sub>(1)</sub> –C <sub>(1)</sub> –S                   | 118.9(3)         |
| C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub>   | 1.509(6)  | N <sub>(2)</sub> –C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub>    | 109.3(3)         |
| C <sub>(3)</sub> –C <sub>(4)</sub>   | 1.521(6)  | C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub> –C <sub>(4)</sub>    | 113.6(4)         |
| C <sub>(6)</sub> –C <sub>(7)</sub>   | 1.520(6)  | C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub> –S                   | 103.6(3)         |
| C <sub>(7)</sub> –C <sub>(8)</sub>   | 1.370(6)  | C <sub>(4)</sub> –C <sub>(3)</sub> –S                   | 111.1(3)         |
| C <sub>(7)</sub> –C <sub>(12)</sub>  | 1.375(6)  | O–C <sub>(4)</sub> –C <sub>(3)</sub>                    | 111.0(4)         |
| C <sub>(8)</sub> –C <sub>(9)</sub>   | 1.380(6)  | N <sub>(1)</sub> –C <sub>(6)</sub> –C <sub>(7)</sub>    | 113.5(4)         |
| C <sub>(9)</sub> –C <sub>(10)</sub>  | 1.348(7)  | C <sub>(8)</sub> –C <sub>(7)</sub> –C <sub>(12)</sub>   | 118.8(4)         |
| C <sub>(10)</sub> –C <sub>(11)</sub> | 1.372(8)  | C <sub>(8)</sub> –C <sub>(7)</sub> –C <sub>(6)</sub>    | 121.6(4)         |
| C <sub>(11)</sub> –C <sub>(12)</sub> | 1.383(7)  | C <sub>(12)</sub> –C <sub>(7)</sub> –C <sub>(6)</sub>   | 119.6(4)         |
|                                      |           | C <sub>(7)</sub> –C <sub>(8)</sub> –C <sub>(9)</sub>    | 120.6(4)         |
|                                      |           | C <sub>(10)</sub> –C <sub>(9)</sub> –C <sub>(8)</sub>   | 120.6(5)         |
|                                      |           | C <sub>(9)</sub> –C <sub>(10)</sub> –C <sub>(11)</sub>  | 119.5(5)         |
|                                      |           | C <sub>(10)</sub> –C <sub>(11)</sub> –C <sub>(12)</sub> | 120.4(5)         |
|                                      |           | C <sub>(7)</sub> –C <sub>(12)</sub> –C <sub>(11)</sub>  | 120.0(5)         |

Таким образом, для поиска соединений с NO-модулирующей активностью нами был разработан метод синтеза неизвестных ранее 5-гидроксиметильных производных тиазолина **2a–h** гидролизом соответствующих 5-галогенметильных производных **1a–h** в присутствии оксида двухвалентного свинца. Предложенный метод позволил получить гетероциклические аминоспирты **2a–h** в препаративных количествах и с хорошим выходом. Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров и РСА надежно подтвердили структуру полученных соединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Bruker CXP-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бутанол–ацетон–муравьиная кислота, 1:1:1.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 2d.** Кристаллы соединения **2d**, полученного из спирта, пластинчатые, при температуре 293 К:  $a = 6.1070(10)$ ,  $b = 8.996(2)$ ,  $c = 11.367(2)$  Å,  $\alpha = 99.79(3)$ ,  $\beta = 103.05(3)$ ,  $\gamma = 95.60(3)^\circ$ ,  $V = 593.45(19)$  Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{выч}} = 1.323\text{г/см}^3$ , пространственная группа  $P-1$ ,  $Z = 2$ . Съемка была проведена на автоматическом дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 методом  $\theta/2\theta$ -сканирования с использованием излучения MoK $\alpha$  с длиной волны 0.71073 Å. Интенсивности 3 стандартных отражений, измеряемые каждые 60 мин, оставались стабильными в пределах 0.3%. Введена поправка на поглощение рентгеновских лучей образцом, коэффициент поглощения 0.253 мм<sup>-1</sup>. Обработка экспериментальных данных и последующие расчеты выполнены по программе SHELXT. В расчете использовано 1002 отражения с  $I > 2\sigma(I)$ . Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении для неводородных атомов. Все атомы водорода включены в уточнение с фиксированными параметрами в изотропном приближении. Окончательное значение фактора расходимости  $R = 0.0401$ . Полные данные РСА депонированы в Кембриджской базе данных: депонент CCDC 297910.

**Гидрогалогениды 2-аминозамещенных 5-галогенметил-2-тиазолинов 1a–i** получают иодированием N'-производных N-аллилтиомочевины (соединения **1a,b,c,e,g,h**), бромиро-ванием N-аллилтиомочевины (соединение **1i**) или взаимодействием N-(2,3-дибром-пропил)изотиоцианата с соответствующими аминами (соединения **1d,f**) [6–8].

**5-Гидроксиметил-2-метиламино-2-тиазолин (2a).** Растворяют 1.0 г (2.6 ммоль) гидро-иодида 5-иодметил-2-метиламино-2-тиазолина (**1a**) при 50 °С в 75 мл воды и постепенно добавляют 0.87 г (3.9 ммоль) оксида свинца. Перемешивают при данной температуре 3 ч. Осадок отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме, к образовавшемуся маслу добавляют эфир и выдерживают на холоду. Через 1–3 сут оно кристаллизуется, получают 0.25 г тиазолина **2a**, т. пл. 102–104 °С. Найдено, %: С 41.09; Н 6.99; N 19.01. C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 41.07; Н 6.89; N 19.16.

**Соединения 2b–2h** получают аналогично с внесением некоторых изменений в методики (табл. 1).

**5-Гидроксиметил-2-этиламино-2-тиазолин (2b).** Т. пл. 81–83 °С. Найдено, %: С 45.24; Н 7.76; N 17.80. C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NOS. Вычислено, %: С 44.97; Н 7.55; N 17.48.

**5-Гидроксиметил-2-(N-бензил)амино-2-тиазолин (2c).** Т. пл. 151–153 °С. Найдено, %: С 59.57; Н 6.13; N 12.98. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 59.43; Н 6.35; N 12.60.

**5-Гидроксиметил-2-(N,N-метилбензил)амино-2-тиазолин (2d).** Т. пл. 117–119 °С. Найдено, %: С 60.97; Н 6.57; N 11.88. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 60.99; Н 6.82; N 11.85.

**5-Гидроксиметил-2-пирролидино-2-тиазолин (2e).** Т. пл. 104–106 °С. Найдено, %: С 51.65; Н 7.28; N 15.35. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 51.58; Н 7.58; N 15.04.

**5-Гидроксиметил-2-пиперидино-2-тиазолин (2f).** Т. пл. 82–84 °С. Найдено, %: С 53.89; Н 8.17; N 14.12. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 53.97; Н 8.05; N 13.99.

**5-Гидроксиметил-2-(N-дibenзофуран)амино-2-тиазолин (2g).** Т. пл. 181–183 °С. Найдено, %: С 64.32; Н 5.69; N 9.14. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 63.98; Н 5.37; N 9.33.

**5-Гидроксиметил-2-(N,N-добензил)амино-2-тиазолин (2h)**. Т. пл. 112–113 °С. Найдено, %: С 69.23; Н 6.48; N 9.01. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 69.20; Н 6.45; N 8.97.

**Гидробромид 5-гидроксиметил-2-амино-2-тиазолина (2i)** получают аналогично соединению **2a**. Реакцию проводят 14 ч при 80 °С. Получают 3.53 г (91%) тиазолина **2i**. Т. пл. 85–86 °С (т. пл. 84 °С [14]).

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 05-04-48794 и № 05-03-08140 офи-а).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Г. Владимиров, И. И. Красильников, О. В. Арапов, *Радиопротекторы: структура и функции*, под ред. В. Г. Владимирова, Наукова думка, Киев, 1989, с. 241.
2. С. L. M. Goodyer, E. Chinje, M. Jaffar, I. J. Stratford, M. D. Threadgill, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 4189 (2003).
3. С. Я. Проскуряков, А. Г. Конопляников, В. Г. Скворцов, А. А. Мандругин, В. М. Федосеев, *Биохимия*, **70**, 14 (2005).
4. E. Fromm, R. Kapeller-Adler, W. Friedenthal, L. Stangel, J. Edlitz, E. Braumann, J. Nissbaum, *Ann. Chem.*, **467**, 240 (1928).
5. P. I. Creek, J. M. Mellor, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4435 (1989).
6. E. Dixon, *J. Chem. Soc.*, **69**, 17 (1896).
7. В. М. Федосеев, Ю. М. Евдокимов, *ЖОХ*, **34**, 1551 (1964).
8. А. Н. Прошин, Дис. канд. хим. наук, Москва, 2004.
9. С. Е. Ткаченко, А. Н. Пушин, В. М. Федосеев, *ЖОХ*, **57**, 2400 (1987).
10. В. Н. Зонтова, Т. И. Королева, Н. Н. Мельников, А. Ф. Грапов, *ЖОХ*, **60**, 798 (1990).
11. В. М. Федосеев, В. С. Чурилин, С. Е. Ткаченко, *ДАН*, **197**, 1351 (1971).
12. В. М. Федосеев, В. С. Чурилин, С. Е. Ткаченко, А. В. Камаев, *ХТС*, 997 (1978). [*Chem.Heterocycl. Comp.*, **14**, 805 (1978)].
13. А. Н. Пушин, С. Е. Ткаченко, В. М. Федосеев, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 733 (1986).
14. В. М. Федосеев, В. С. Чурилин, Я. И. Лыс, *Вестн. МГУ, Сер. 2, Химия*, **5**, 611 (1971).
15. R. A. L. Miller, J. M. Robertson, G. A. Sim, R. C. Clap, L. Long jun., T. Hasselstrom, *Nature*, **202**, 287 (1964).
16. E. Shuter, H. R. Hoveyda, V. Karunaratne, S. G. Retting, C. Orvig, *Inorg. Chem.*, **35**, 368 (1996).
17. M. Remko, O. A. Walsh, W. G. Richards, *Chem. Phys. Lett.*, **336**, 156 (2001).
18. F. B. Stocker, P. Fadden, S. Dreher, D. Britton, *Inorg. Chem.*, **38**, 3251 (1999).
19. L. D'Ornelas, T. Castrillo, B. L. de Hernandez, A. Narayan, R. Atencio, *Inorg. Chim. Acta*, **342**, 1 (2003).

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,  
Москва 119992, Россия  
e-mail: trof@radio.chem.msu.ru

Поступило 22.11.2005

<sup>a</sup>Институт физиологически активных соединений  
РАН, Черноголовка 142432

<sup>b</sup>Научно-исследовательский физико-химический  
институт им. Л. Я. Карпова, Москва 105064, Россия  
e-mail: center@cc.nifhi.ac.ru

<sup>в</sup>Медицинский радиологический научный центр  
РАМН, Обнинск 249036  
e-mail: noo@mrrc.obninsk.ru