

А. Я. Беспалов<sup>1</sup>, Т. Л. Горчакова<sup>1</sup>, А. Ю. Иванов<sup>2</sup>,  
 М. А. Кузнецов<sup>2\*</sup>, Л. М. Кузнецова<sup>2</sup>, А. С. Панькова<sup>2</sup>,  
 Л. И. Прокопенко<sup>1</sup>, М. С. Авдонцева<sup>3</sup>

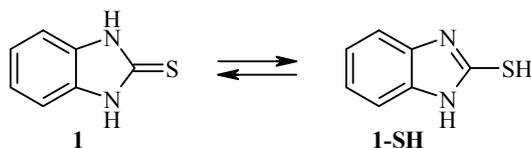
### АЛКИЛИРОВАНИЕ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ 1,3-ДИГИДРО-2*H*-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ТИОНА

Алкилирование 1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тиона (2-меркаптобензимидазола) бромэтаном и производными хлоруксусной кислоты проходит по атому серы, приводя к соответствующим производным 2-сульфанилбензимидазола. Аминометилирование 1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тиона пиперидином и 4-метилпиперидином даёт продукты реакции по обоим атомам азота, а с морфолином образуется производное только по одному атому, которое в растворе ДМСО находится в равновесии с исходным соединением и диаддуктом.

**Ключевые слова:** 1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тион, 2-меркаптобензимидазол, 2-сульфанилбензимидазол, алкилирование, аминометилирование.

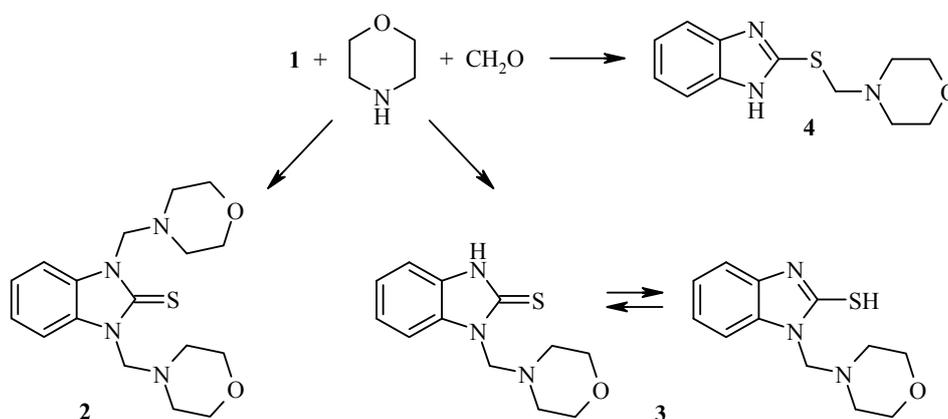
Производные бензимидазола привлекают постоянное внимание исследователей вследствие разнообразного биологического действия и широкого использования в клинике [1–7]. Поскольку эти соединения являются биоизостерами природных нуклеотидов, это позволяет им легко взаимодействовать с биополимерами живых систем, что и обуславливает их многочисленные биологические функции. Это полностью относится к соединениям ряда 2-меркаптобензимидазола, которые проявляют антимикробную [8–10], антигельминтную [11], антигистаминную [12], противоязвенную [13], нейротропную [14] и противосудорожную [15] активность. 2-[(2-Пиридилметил)сульфинил]бензимидазолы, такие как омепразол, лансопразол и пантопразол, способны подавлять секрецию желудочной соляной кислоты [16], наличие которой является основным фактором в патогенезе язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагита и поражений, вызванных действием нестероидных противовоспалительных препаратов [17]. Противотревожный препарат афобазол [18], действующим веществом которого является 2-(2-морфолиноэтил)сульфанил-5-этоксibenзимидазол, даёт также положительные результаты в терапии желчнокаменной болезни [19] и в раннем предупреждении раковых заболеваний [20]. Кроме того, производные 2-меркаптобензимидазола широко используются для обнаружения и удаления следов меди [21], ртути [22–24] и свинца [25] в сточных водах, а также для антикоррозийной защиты металлов [26–29].

В связи с поиском новых фармпрепаратов, содержащих фрагмент 2-меркаптобензимидазола, пристальный интерес вызывают такие, казалось бы, простые, но синтетически важные реакции, как алкилирование и аминометилирование производных 2-меркаптобензимидазола (точнее 1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тиона (**1**)). Однако оказывается, что строение продуктов



алкилирования и аминотилирования соединения **1** не всегда надёжно доказано, а литературные данные иногда решительно противоречат друг другу.

Так, ещё в 1957 г. было показано, что при аминотилировании соединения **1** в метаноле целым рядом вторичных аминов даже при введении в реакцию эквимольных количеств реагентов во всех случаях образуются только бисаддукты по обоим атомам азота [30], что подтверждалось данными элементного анализа. Наиболее устойчивым оказался бисаддукт с морфолином **2**, который даже удалось перекристаллизовать из этанола. Однако недавно появилось сообщение [31] о том, что при аминотилировании бензимидазол-2-тиона **1** в этаноле 1 экв. морфолина, цитизина или анабазина образуются продукты реакции только по одному из атомов азота, в частности, соединение **3**. Доказательством и здесь служат данные элементного анализа (!), а также определённая методом РСА структура моноаддукта бензимидазолтиона **1** с анабазином. Любопытно, что приведённые в этих статьях температуры плавления двух вроде бы разных продуктов аминотилирования соединения **1** морфолином очень близки (т. пл. 213–214 °С [30], т. пл. 211–212 °С [31]).

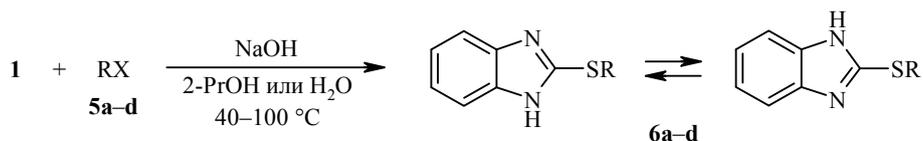


Между тем автор несколько более ранней работы [32] утверждает, что в этилацетате при эквимольном соотношении реагентов с выходом 80% образуется моноаддукт **3** (т. пл. 205 °С), а при удвоении количества морфолина и формальдегида – диаддукт **2** (т. пл. 135 °С). При этом приведённые в статье [32] спектры ЯМР  $^1\text{H}$  обоих полученных продуктов практически тождественны (различается лишь относительная интенсивность сигналов), а форма сигнала при 5.1 м. д. (дублет дублетов!), который автор относит к протонам группы  $\text{NCH}_2\text{N}$ , явно не согласуется с предлагаемыми структурами **2** и **3**. Наконец, по утверждению авторов статьи [15], в реакции с морфолином и целым рядом вторичных аминов в метаноле образуются продукты моноаминотилирования, но... по атому серы (структура **4**)! Примечательно, что здесь температура плавления продукта конденсации с морфолином (130–132 °С [15]) намного ниже, чем в статьях [30–32], а его спектр ЯМР  $^1\text{H}$  плохо согласуется с предлагаемой структурой. В заключение можно отметить, что согласно литературным данным аминотилирование 5-замещённых бензимидазол-2-тионов вторичными аминами обычно проходит сразу по обоим атомам азота [33–36], а в реакции с ароматическими аминами получали как ди- [35], так и моноаддукты [37].

По нашему мнению, в основе наблюдающихся несоответствий могут лежать по меньшей мере три причины. Первая – возможная таутомерия исходного соединения (с миграцией подвижного протона между тремя гетероатомами), а также некоторых продуктов аминотетилирования. Вторая – способность соединения **1** реагировать с электрофилами как по атому серы, так и по одному или двум атомам азота. Третья – невысокая устойчивость продуктов аминотетилирования, которые способны распадаться до исходных соединений, особенно в присутствии кислот или щелочей. Для выяснения причин наблюдаемых расхождений мы провели алкилирование и аминотетилирование соединения **1** уже использовавшимися ранее реагентами, а также исследовали структуру соединения **1** и продуктов его аминотетилирования современными инструментальными методами.

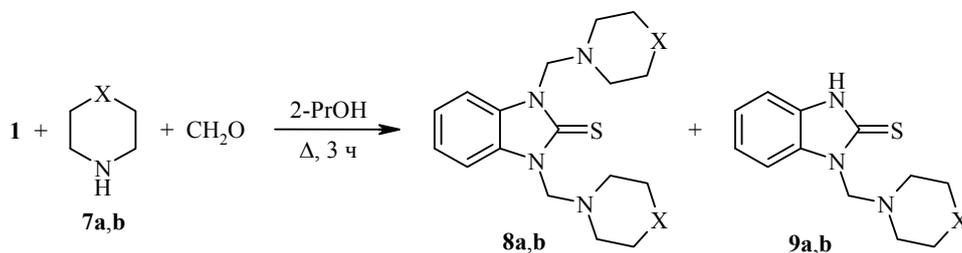
Прежде всего надо отметить, что полученные нами спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  раствора исходного соединения **1** в ДМСО- $d_6$  соответствуют структуре 1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тиона (**1**), но не 2-меркаптобензимидазола (1*H*-бензимидазол-2-тиола) (**1-SH**). Так, в его спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в области 7.06–7.15 м. д. виден симметричный мультиплет ароматических протонов, образующих систему AA'BB', а два эквивалентных протона NH дают один уширенный сигнал при 12.5 м. д.; спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  содержит только 4 сигнала: 109.3 (C-4,7), 122.1 (C-5,6), 132.2 (C-3a,7a) и 168.1 (C=S) м. д. В принципе, такая картина в обоих спектрах могла бы наблюдаться и для структуры **1-SH** при условии быстрой в шкале времени ЯМР миграции протона между двумя атомами азота. Однако с тиольной структурой не согласуется положение сигнала атома C-2 в углеродном спектре. Как будет видно ниже, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений типа **6**, содержащих алкилированный атом серы и ароматический бензимидазольный фрагмент, сигнал атома C-2 находится около 150 м. д., в то время как для продуктов бисаминоалкилирования по обоим атомам азота, которые однозначно имеют симметричную тионную структуру **8**, – выше 170 м. д. В ИК спектре соединения **1**, записанном в таблетке KBr, наряду с сильной полосой валентных колебаний NH при 3170  $\text{cm}^{-1}$  имеется лишь очень слабая полоса при 2570  $\text{cm}^{-1}$ , которую можно отнести к валентным колебаниям связи S–H тиольной формы, но для суспензии в нуйоле и она исчезает [38]. Таким образом, даже если допустить наличие быстрой тион–тиольной таутомерии, то можно констатировать, что и в растворе ДМСО, и в твёрдой фазе положение равновесия этого процесса практически нацело сдвинуто в сторону тионной формы. Этот вывод хорошо согласуется с данными о строении моноциклических производных имидазол-2-тиона, которые также существуют преимущественно или исключительно в тионной форме [39], и с результатами квантово-химических расчётов таутомерного равновесия **1**  $\rightleftharpoons$  **1-SH** [40].

С целью получения спектральных характеристик "закреплённой" тиольной формы производных 2-меркаптобензимидазола **1-SH** мы провели алкилирование бензимидазол-2-тиона **1** в присутствии NaOH этилбромидом, хлорацетатом натрия, этиловым эфиром и амидом хлоруксусной кислоты. В соответствии с литературными данными [41–45], эти реакции идут исключительно или в основном по атому серы с образованием 2-(этилсульфанил)-1*H*-бензимидазола (**6a**) или производных [(1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфанил]-уксусной кислоты **6b–d**.



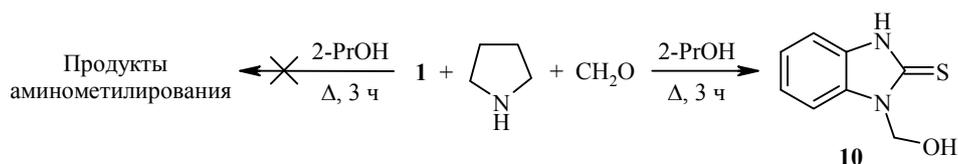
**a** R = Et, **b** R = CH<sub>2</sub>COOH, **c** R = CH<sub>2</sub>COOEt, **d** R = CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; **5 a** X = Br, **b-d** X = Cl

Возможная миграция протона между двумя атомами азота в соединениях **6a-d** является довольно быстрой в шкале времени ЯМР и приводит к заметному упрощению их спектров. Быстрее всего она происходит для [(1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфанил]уксусной кислоты (**6b**), в спектре ЯМР <sup>1</sup>H которой имеются два чётких симметричных мультиплета системы AA'XX' ароматических протонов при 7.07–7.13 (H-5,6) и 7.38–7.44 м. д. (H-4,7), а сигналы NH, OH и протонов воды просто сливаются с базовой линией. Однако в спектре ЯМР <sup>13</sup>C этого соединения сигналы самых близких к таутомерному фрагменту атомов C-3a,7a и C-4,7 уже сильно уширены. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H остальных продуктов алкилирования **6a,c,d** сигнал слабopольного мультиплета ароматических протонов H-4,7 заметно уширен (спектр амида **6d**) или вообще лишён тонкой структуры (соединения **6a,c**), и, в соответствии с этим, в их углеродных спектрах имеются широкие сигналы атомов углерода C-4,7 и особенно C-3a,7a, которые для 2-(этилсульфанил)-1*H*-бензимидазола (**6a**) уже почти сливаются с базовой линией. В завершение можно отметить, что в спектрах ЯМР продукта взаимодействия бензимидазол-2-тиона **1** с этилхлорацетатом (**5c**) присутствуют слабые сигналы минорного компонента (около 8%), возможно, результата двойного алкилирования – не только по атому серы, но и по атому азота.



**7-9 a** X = CH<sub>2</sub>, **b** X = CHMe

Наиболее интересные результаты получены при изучении аминометилирования бензимидазол-2-тиона **1**, которое мы проводили в изопропиловом спирте. В согласии с данными работы [30], при взаимодействии даже с 1 экв. пиперидина (**7a**) или 4-метилпиперидина (**7b**) основными продуктами являются бисаддукты **8a,b** по обоим атомам азота. Их симметричная структура, в которой сохраняется тионный фрагмент, однозначно следует из данных спектроскопии ЯМР. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **8a,b** ароматические протоны дают два хорошо разрешённых мультиплета системы AA'XX' при 7.20 и 7.45 м. д. – в чуть более слабом поле, чем в продуктах алкилирования по атому серы. В их углеродных спектрах характерным является положение сигнала атома C-2 тионной группы при 171 м. д. При этом, согласно спектрам ЯМР <sup>1</sup>H, в обоих случаях в выделенных соединениях имеется примесь продуктов моноаминометилирования **9a,b** (10–16%).



Однако при введении в реакцию в тех же условиях пирролидина вместо продукта аминометилирования удалось выделить только монометилольное производное **10**. Возможно, оно являлось промежуточным соединением и в предыдущих случаях, но здесь реакция на нём почему-то останавливается. Кроме того, в спектре полученного продукта имеются слабые сигналы, которые, скорее всего, отвечают диметилольному производному. Интересно, что ранее в работе [30] было описано только диметилольное производное бензимидазол-2-тиона **1** и его разнообразные превращения.

Основные трудности представило выяснение состава и строения продуктов реакции аминометилирования бензимидазол-2-тиона **1** морфолином, для которой и в литературе приведены самые противоречивые результаты. Выделенный нами продукт, имеющий ту же температуру плавления (215–216 °С), что и в работах [30, 31], в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 1*a, b*) и  $^{13}\text{C}$  раствора в ДМСО даёт двойной комплект попарно очень близко расположенных сигналов, то есть он явно представляет смесь сходных соединений. В его спектре ЯМР  $^1\text{H}$ : два узких мультиплета морфолинового кольца при 2.63 ( $\text{NCH}_2$ ) и 3.52 ( $\text{OCH}_2$ ) м. д. (сигналы моно- и диаддуктов **2** и **3** здесь точно совпадают), синглеты фрагмента  $\text{NCH}_2\text{N}$  моно- (5.02 м. д.) и диаддукта (5.11 м. д.), которые также очень близки, мультиплеты трёх ароматических протонов моноаддукта **3** при 7.14–7.20 м. д. ( $\text{H-4,5,6}$ ) и его четвертого протона  $\text{H-7}$  при 7.42–7.48 м. д., два характерных мультиплета системы  $\text{AA'XX'}$  диаддукта **2** (7.23–7.29 и 7.49–7.55 м. д.), а также симметричный мультиплет системы  $\text{AA'BB'}$  ароматических протонов исходного бензимидазол-2-тиона **1** при 7.06–7.14 м. д. Методом 1D TOCSY показано, что все эти три ароматические системы не связаны между собой (рис. 1*c, d, e*).

В спектре 2D NOESY этого продукта виден кросс-пик синглета протонов  $\text{NCH}_2\text{N}$  при 5.11 м. д. со слабопольным мультиплетом ароматических протонов диаддукта, что подтверждает его отнесение именно к диаддукту. Сигнал протонов  $\text{NCH}_2\text{N}$  при 5.02 м. д. коррелирует со слабопольным мультиплетом одного ароматического протона моноаддукта при 7.45 м. д., что позволяет отнести последний к протону  $\text{H-7}$ . В слабом поле находятся широкие синглеты протонов  $\text{NH}$  исходного бензимидазол-2-тиона **1** (12.50 м. д.) и моноаддукта **3** (12.80 м. д.). Отнесение сигналов углерода группы  $\text{NCH}_2\text{N}$  и атомов  $\text{C-4-C-7}$  в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  обоих продуктов следует из спектра HSQC  $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ , отнесение сигналов группы  $\text{C=S}$  – из спектра HMBC  $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ , где наблюдается их корреляция с соответствующими сигналами протонов  $\text{NCH}_2\text{N}$ .

Спектр HSQC  $^1\text{H-}^{15}\text{N}$  позволяет связать сигнал протона  $\text{NH}$  моноаддукта **3** при 12.80 м. д. с сигналом его атома  $\text{N-3}$  при 159 м. д. В спектре HMBC  $^1\text{H-}^{15}\text{N}$  при 159.5 м. д. наблюдается сигнал атома  $\text{N-1}$ , который коррелирует с сигналами протона  $\text{H-7}$  (через 3 связи) и протонов  $\text{NCH}_2\text{N}$  (через 2 связи). Кроме этого видна корреляция сигнала морфолинового атома азота около 50 м. д. с протонами соседних метиленовых групп гетероцикла  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$  (через 2 связи) и групп  $\text{OCH}_2$  – через 3 связи. Но любопытно, что его корреляции с сигналом протонов соседнего метиленового фрагмента  $\text{NCH}_2\text{N}$  через 2 связи не наблюдается, вероятно, вследствие малой  $\text{KCCB}$ .

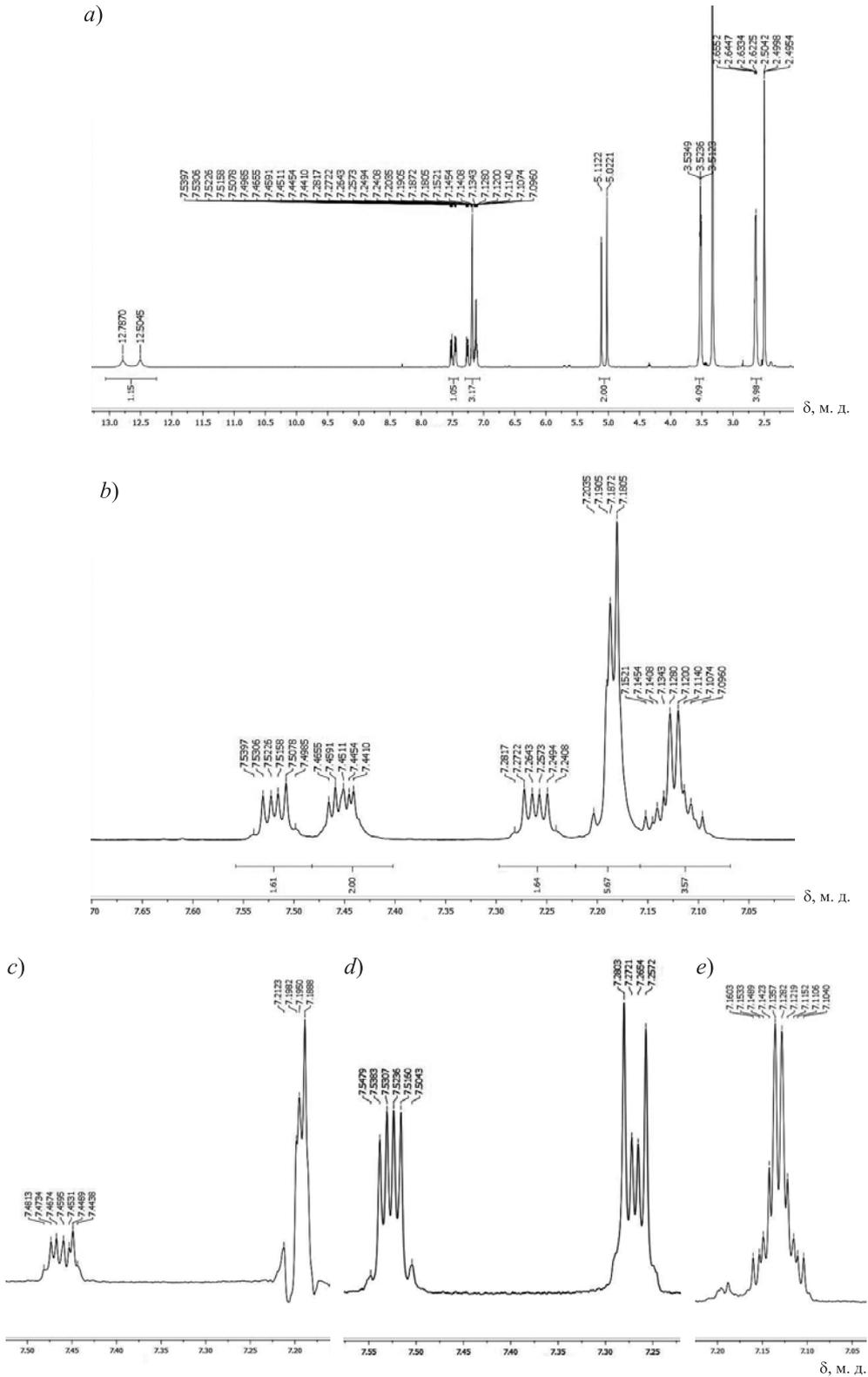


Рис. 1. Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  раствора в ДМСО- $d_6$  продукта аминотилирования бензимидазол-2-тиона **1** морфолином (a) и разложение его ароматической части (b) на вклады соединений **3** (c), **2** (d) и **1** (e) методом 1D TOCSY

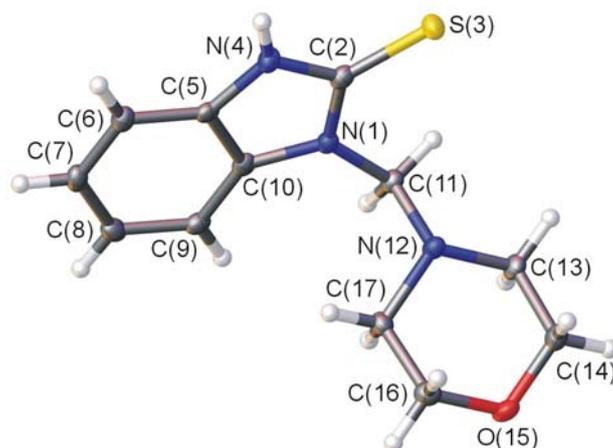


Рис. 2. Структура соединения **3** в кристалле по данным РСА

Таким образом, мы установили, что основным компонентом полученной смеси является продукт моноаминотетилирования **3**, который в растворе находится в равновесии с бисаддуктом **2** и исходным соединением **1** (рис. 1). Перекристаллизацией нам удалось получить чистый моноаддукт **3**, строение которого было доказано методом РСА (рис. 2), однако при растворении в ДМСО он, по данным спектроскопии ЯМР, довольно быстро превращается в равновесную смесь с продуктами своего диспропорционирования: диаддуктом **2** и исходным бензимидазол-2-тионом **1**. Равновесное соотношение **3** : (**2**+**1**) при 26 °С составляет около 2.4 : 1 и лишь незначительно и обратимо меняется (до 2.9 : 1) при повышении температуры до 120 °С. При этом необходимо отметить, что спектры ЯМР  $^1\text{H}$  моно- и диаддукта хорошо различаются в области сигналов ароматических протонов (рис. 1), но практически совпадают в сильнополюной области, а комплект сигналов смеси **2**+**1** и по числу сигналов, и по соотношению их интенсивностей мало чем отличается от набора сигналов моноаддукта **3**. Более того, очень близки почти все соответствующие сигналы продукта **3** и смеси **2**+**1** и в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

Наконец, вопреки данным работы [30], оказалось, что диаддукт **2** не удаётся получить даже при аминотетилировании бензимидазол-2-тиона **1** 2 экв. морфолина и формальдегида. При этом образуется осадок, температура плавления и спектр ЯМР  $^1\text{H}$  которого тождественны таковым продукта реакции при эквимолярном соотношении реагентов.

По данным РСА, длина связи C=S в соединении **3** составляет 1.682(2) Å, связь C(2)–N(1) имеет длину 1.374(3) Å, связь C(2)–N(4) – 1.352(3) Å, а не участвующие в сопряжении связи N(1)–C(11) (1.447 (3) Å) и N(12)–C(11) (1.460 (3) Å) заметно длиннее. Эти значения наглядно иллюстрируют влияние *n*– $\pi$ -сопряжения на порядки связей C=S и C–N и хорошо согласуются с литературными данными. Так, длина связи C=S в тиоацетоне равна 1.636 Å [46], в тиобензамиде – 1.665 Å [46], в диметиламиде тиоуксусной кислоты – 1.674 Å [46], а в тиомочевине она уже достигает 1.720 Å, причём длина связей C–N в тиомочевине составляет всего 1.340 Å [47]. Видно, что сопряжение связи C=S с неподелёнными парами электронов соседних атомов азота приводит к её последовательному удлинению (для сравнения: в метилмеркаптани простая связь C–S имеет длину 1.830 Å [46]), а соответствующие

связи C–N при этом заметно укорачиваются. Таким образом, и в кристалле соединение **3** существует в тионной форме, что дополнительно подтверждается отсутствием в его ИК спектре полос в интервале 2600–2550 см<sup>-1</sup>, а его фрагмент >N–C(=S)–N< очень близок по структуре к молекуле тиомочевины.

В итоге можно констатировать, что и в растворе ДМСО, и в твёрдой фазе соединение, традиционно называемое 2-меркаптобензимидазолом, существует в тионной форме и представляет собой 1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тион. Его алкилирование проходит по атому серы, приводя к производным 2-сульфанилбензимидазола, а аминотетилирование – по атомам азота. При этом в зависимости от природы амина, могут образовываться как диаддукты по обоим атомам азота, так и моноаддукты, но реакция с пирролидином неожиданно останавливается на стадии образования монометилольного производного. Аминотетилирование бензимидазол-2-тиона пиперидином и 4-метилпиперидином даёт преимущественно бисаддукты, но в реакции с морфолином главным продуктом является производное только по одному атому азота, которое в растворе ДМСО легко и обратимо диспропорционирует на смесь диаддукта и исходного соединения.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 (400 и 100 МГц, соответственно) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – сигнал остаточных протонов (2.50 м. д. для ядер <sup>1</sup>H) и сигнал атомов углерода растворителя (39.5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Для отнесения сигналов атомов углерода дополнительно использовали спектры DEPT и HSQC <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C. Значения химических сдвигов атомов азота определены с помощью инверсных методик HSQC <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N и HMBC <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N и даны в "аммиачной" шкале (за начало отсчёта условно принято положение сигнала жидкого аммиака). В экспериментах 2D NOESY время смешения составляло 700 мс, в экспериментах 1D TOCSY – 40–70 мс. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре Bruker micrOTOF, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Чистоту выделенных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254 фирмы Imid Ltd. (Россия). В работе использовали 1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тион (**1**) фирмы Lancaster (98% чистоты), коммерчески доступные реагенты и растворители.

**1,3-Дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тион (1).** ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3158 (с), 3112 (с), 2984, 2879, 2762, 2571 (сл), 1625 (сл), 1513, 1467, 1357, 1179, 744, 709, 659, 600. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 7.06–7.15 (4H, м, H Ar); 12.50 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 109.3 (C-4,7); 122.1 (C-5,6); 132.2 (C-3a,7a); 168.1 (C=S).

**Аминотетилирование 1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тиона (1) морфолином.** В 30 мл 2-PrOH растворяют 1.50 г (10 ммоль) бензимидазол-2-тиона **1** и 0.87 мл (0.87 г, 10 ммоль) морфолина, добавляют 0.90 мл (12 ммоль) 37% водного раствора формальдегида и кипятят в течение 3 ч (практически сразу выпадает осадок). Осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из EtOH. Получают смесь, основной компонент которой – соединение **3**, частично диспропорционирующее в растворе на бисаддукт **2** и исходное соединение **1**. Выход 1.70 г (68%).

**1,3-Бис(морфолин-4-илметил)-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тион (2).** Параметры спектров ЯМР этого соединения определены по спектрам его смесей с моноаддуктом **3** и исходным бензимидазол-2-тионом **1**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.63 (8H, м, 2CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 3.52 (8H, м, 2CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 5.11 (4H, с, 2NCH<sub>2</sub>N); 7.23–7.29 (2H, AA'XX'-система, H-5,6); 7.49–7.55 (2H, AA'XX'-система, H-4,7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 51.0 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 65.4 (NCH<sub>2</sub>N); 66.0 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 110.7 (C-4,7); 122.9 (C-5,6); 132.1 (C-3a,7a); 171.4 (C-2).

**1-(Морфолин-4-илметил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тион (3).** Бесцветные кристаллы, т. пл. 215–216 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3463 (ш), 3146, 3096, 3055, 2989, 2949, 2933, 2869, 2830, 2804, 2748, 2709, 1516, 1470, 1438, 1110, 1000, 739. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полученного вещества приведён на рис. 1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.63 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ); 3.52 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ); 5.02 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ); 7.14–7.20 (3H, м, H-4,5,6); 7.42–7.48 (1H, м, H-7); 12.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 51.0 ( $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ); 64.5 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ); 66.0 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ); 109.5 и 110.7 (C-4,7); 122.2 и 123.0 (C-5,6); 130.6 и 133.1 (C-3a,7a); 169.7 (C-2). Найдено,  $m/z$ : 250.1009  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено,  $m/z$ : 250.1009.

**Реакцию бензимидазол-2-тиона 1 с 2 экв. морфолина** проводят аналогично описанной выше методике аминометилирования, используя в два раза меньшее количество бензимидазол-2-тиона **1** (0.75 г, 5 ммоль). Выход 0.75 г (60%), белые кристаллы, т. пл. 215–216 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полученного соединения тождественен спектру продукта реакции с 1 экв. морфолина.

**2-(Этилсульфанил)-1H-бензимидазол (6a).** В 30 мл 2-PrOH растворяют 1.2 г (30 ммоль) NaOH, добавляют 4.5 г (30 ммоль) бензимидазол-2-тиона **1**, а затем при перемешивании и охлаждении – 2.3 мл (3.3 г, 30 ммоль) бромэтана, после чего смесь нагревают при 40 °С в течение 1 ч (практически сразу образуется осадок). После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$  и сушат. Выход 5.0 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 175–177 °С (т. пл. 168–170 °С [41], т. пл. 170 °С [42]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.38 (3H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.26 (2H, к,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.06–7.10 (2H, м, H-5,6); 7.40 (2H, уш. с, H-4,7); 12.43 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.2 ( $\text{CH}_3$ ); 25.5 ( $\text{CH}_2$ ); 113.7 (уш. с, C-4,7); 121.2 (C-5,6); 139.0 (уш. с, C-3a,7a); 150.0 (C-2). Найдено,  $m/z$ : 179.0636  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 179.0639.

**(1H-Бензимидазол-2-илсульфанил)уксусная кислота (6b).** В 30 мл  $\text{H}_2\text{O}$  растворяют 1.2 г (30 ммоль) NaOH, добавляют 4.5 г (30 ммоль) бензимидазол-2-тиона **1**, а затем 3.5 г (30 ммоль) хлорацетата натрия. Смесь кипятят в течение 3 ч, охлаждают и подкисляют разбавленной HCl до слабокислой реакции. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из MeOH. Выход 5.05 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 214–216 °С (т. пл. 214 °С [42], т. пл. 212–213 °С [43]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.11 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.07–7.13 (2H, м, H-5,6); 7.38–7.44 (2H, м, H-4,7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 33.6 ( $\text{CH}_2$ ); 113.8 (уш. с, C-4,7); 121.4 (C-5,6); 139.5 (уш. с, C-3a,7a); 149.6 (C-2); 169.8 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 209.0378  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 209.0379.

**Этиловый эфир (1H-бензимидазол-2-илсульфанил)уксусной кислоты (6c).** В 40 мл 2-PrOH растворяют 1.6 г (40 ммоль) NaOH, добавляют 6.0 г (40 ммоль) бензимидазол-2-тиона **1**, а затем 4.3 мл (4.9 г, 40 ммоль) этилхлорацетата. Реакционную смесь кипятят в течение 5 ч, охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из  $\text{CCl}_4$ . Выход 7.2 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 94–96 °С (т. пл. 92–93 °С [43], т. пл. 105 °С [46]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.13 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.18 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 7.08–7.13 (2H, м, H-5,6); 7.41 (2H, уш. с, H-4,7); 12.55 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.9 ( $\text{CH}_3$ ); 33.3 ( $\text{SCH}_2$ ); 61.1 ( $\text{OCH}_2$ ); 110.3 (уш. с) и 117.3 (уш. с, C-4,7); 121.4 (уш. с, C-5,6); 136.6 (уш. с) и 143.4 (уш. с, C-3a,7a); 149.1 (C-2); 168.5 (C=O). В спектрах видна также часть сигналов примеси, возможно, продукта дополнительного алкилирования по атому азота. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.55 (2H, с); 7.28–7.36 (на фоне широкого сигнала основного продукта, ~2H, м); 7.57 (1H, д,  $J = 7.8$ ); 7.87 (1H, д,  $J = 7.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 111.8; 118.5; 123.4; 125.4. Найдено,  $m/z$ : 237.0694.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Вычислено,  $m/z$ : 237.0692.

**Амид (1H-бензимидазол-2-илсульфанил)уксусной кислоты (6d).** В 70 мл 2-PrOH растворяют 1.60 г (40 ммоль) NaOH, добавляют 6.00 г (40 ммоль) бензимидазол-2-тиона **1**, а затем порциями 3.75 г (40 ммоль) хлорацетамида. Реакционную смесь

кипятят в течение 3 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 6.75 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 206–208 °С (т. пл. 206–207 °С [47]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.99 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.08–7.13 (2H, м, H-5,6); 7.21 (1H, уш. с) и 7.72 (1H, уш. с,  $\text{CONH}_2$ ); 7.38–7.44 (2H, м, H-4,7); 11.50–13.50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 35.1 ( $\text{CH}_2$ ); 113.8 (уш. с, C-4,7); 121.4 (C-5,6); 139.4 (уш. с, C-3a,7a); 150.0 (C-2); 169.3 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 208.0542  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено,  $m/z$ : 208.0539.

### 1,3-Бис(пиперидин-1-илметил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тион (8a).

В 30 мл 2-PrOH растворяют 1.50 г (10 ммоль) бензимидазол-2-тиона **1** и 1.0 мл (0.86 г, 10 ммоль) пиперидина (**7a**), добавляют 0.9 мл (12 ммоль) 37% водного раствора формальдегида и кипятят в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из водного EtOH. Выход 0.31 г (18%), бесцветные кристаллы, т. пл. 115–117 °С (т. пл. 124–125 °С [13]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30–1.42 (4H, м, 4,4'- $\text{CH}_2$  пиперидин); 1.42–1.55 (8H, м, 3,3',5,5'- $\text{CH}_2$  пиперидин); 2.55–2.70 (8H, м, 2,2',6,6'- $\text{CH}_2$  пиперидин); 5.05 (4H, с,  $2\text{NCH}_2\text{N}$ ); 7.18–7.25 (2H, AA'XX'-система, H-5,6); 7.42–7.49 (2H, AA'XX'-система, H-4,7); видны также сигналы примеси (15–16%), возможно, продукта моноаминометилирования **9a**: 2.30–2.40 (4H, м, 2,6- $\text{CH}_2$  пиперидин); 4.97 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ); 7.12–7.18 (3H, м, H Ar); 7.38–7.42 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.6 (C-4 пиперидин); 25.3 (C-3,5 пиперидин); 51.7 (C-2,6 пиперидин); 66.0 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ); 110.7 (C-4,7); 122.7 (C-5,6); 132.2 (C-3a,7a); 171.2 (C-2). Найдено,  $m/z$ : 345.2113  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 345.2107.

**1,3-Бис[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тион (8b)** получают аналогично соединению **8a** из 1.2 мл (1.00 г, 10 ммоль) 4-метилпиперидина (**7b**). Выход 0.65 г (35%), бесцветные кристаллы, т. пл. 118–119 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.86 (6H, д,  $J = 7.5$ ,  $2\text{CH}_3$ ); 1.00–1.13 (4H, м, 3,3',5,5'- $\text{CH}_{ax}$  пиперидин); 1.20–1.35 (2H, м, 4,4'- $\text{CH}_2$  пиперидин); 1.50–1.60 (4H, д, м,  $J_{gem} \approx 11.5$ , 3,3',5,5'- $\text{CH}_{eq}$  пиперидин); 2.15–2.26 (4H, м, 2,2',6,6'- $\text{CH}_{ax}$  пиперидин); 3.00–3.08 (4H, д, м,  $J_{gem} \approx 11.3$ , 2,2',6,6'- $\text{CH}_{eq}$  пиперидил); 5.06 (4H, с,  $2\text{NCH}_2\text{N}$ ); 7.17–7.24 (2H, AA'XX'-система, H-5,6); 7.41–7.48 (2H, AA'XX'-система, H-4,7); видны также сигналы примеси (~10%), возможно, продукта моноаминометилирования **9b**: 4.98 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ); 7.13–7.17 (3H, м, H Ar); 7.37–7.41 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.7 ( $\text{CH}_3$ ); 29.9 (C-4 пиперидин); 33.7 (C-3,5 пиперидин); 51.1 (C-2,6 пиперидин); 65.7 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ); 110.6 (C-4,7); 122.6 (C-5,6); 132.2 (C-3a,7a); 171.2 (C-2). Найдено,  $m/z$ : 395.2240  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaS}$ . Вычислено,  $m/z$ : 395.2240.

**1-(Гидроксиметил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тион (10)**. В 30 мл 2-PrOH растворяют 1.5 г (10 ммоль) бензимидазол-2-тиона **1** и 0.8 мл (0.7 г, 10 ммоль) пирролидина, добавляют 0.9 мл (12 ммоль) 37% водного раствора формальдегида и кипятят смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, растворитель упаривают. При обработке петролевым эфиром остаток кристаллизуется, его отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из EtOAc. Выход 0.55 г (31%), белые кристаллы, т. пл. > 270 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.62 (2H, д,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6.55 (1H, т,  $J = 7.3$ , OH); 7.14–7.18 (3H, м, H Ar); 7.39–7.44 (1H, м, H Ar); 12.70 (1H, уш. с, NH); видны слабые сигналы примесей, возможно, диметилольного производного и исходного бензимидазолтиона **1**: 5.69 (4H, д,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6.63 (2H, т,  $J = 7.4$ , OH); 7.23–7.28 (2H, м, H Ar); 7.46–7.51 (2H, м, H Ar); 12.50 (1H, уш. с, NH соединения **1**). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 66.3 ( $\text{CH}_2$ ); 109.6 и 110.1 (C-4,7); 122.2 и 123.0 (C-5,6), 130.7 и 132.0 (C-3a,7a), 168.4 (C=S). Найдено,  $m/z$ : 203.0253  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{NaOS}$ . Вычислено,  $m/z$ : 203.0250.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 3** выполнен на монокристалльном дифрактометре Agilent Technologies Supernova Atlas с монохроматическим  $\text{CuK}\alpha$ -излучением ( $\lambda$  1.54184 Å) при температуре 100 К. Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры представлены в таблице.

**Кристаллографические данные и параметры уточнения соединения 3**

Параметр	Соединение 3
Брутто-формула	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS
<i>M</i>	249.33
Температура, К	100(2)
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> , Å	8.5892(7)
<i>b</i> , Å	7.3899(3)
<i>c</i> , Å	10.0730(8)
α, град.	90.00
β, град.	115.222(10)
γ, град.	90.00
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	578.41(7)
<i>Z</i>	2
ρ, г/см <sup>3</sup>	1.432
μ, мм <sup>-1</sup>	2.379
<i>F</i> (000)	264.0
Размер кристалла, мм	0.15 × 0.12 × 0.08
Область измерений 2θ, град.	9.7–145
Диапазон значений <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	–10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, –6 ≤ <i>k</i> ≤ 9, –12 ≤ <i>l</i> ≤ 12
Всего отражений	3481
Независимых отражений	1477
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0499
<i>R</i> <sub>1</sub> ( <i> F</i> <sub>o</sub>   ≥ 4σ <sub>F</sub> )	0.0330
<i>wR</i> <sub>2</sub> ( <i> F</i> <sub>o</sub>   ≥ 4σ <sub>F</sub> )	0.0774
<i>R</i> <sub>1</sub> (все данные)	0.0378
<i>wR</i> <sub>2</sub> (все данные)	0.0803
<i>S</i>	1.029
Максимум/минимум остаточной электронной плотности, е·Å <sup>-3</sup>	0.29/–0.22

$$R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)]} \right\}^{1/2};$$

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP], \text{ где } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3; s = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)]}{(n - p)} \right\}^{1/2},$$

где *n* – число рефлексов, *p* – число уточняемых параметров.

Структура соединения **3** расшифрована прямым методом и уточнена по МНК в анизотропном приближении при помощи комплекса программ SHELXS [48], включённых в комплекс программ OLEX2 [49]. Поправка на поглощение введена эмпирически с использованием программного комплекса CrysAlisPro [50] с помощью сферических гармоник, реализованных в алгоритме шкалирования SCALE3 ABSPACK. Позиции атомов водорода рассчитаны по алгоритмам, заложенным в программном комплексе SHELXS: для групп CH<sub>3</sub> – *U*<sub>iso</sub>(H) = 1.5*U*<sub>eq</sub>(C), длина связи C–H 0.96 Å; для групп CH<sub>2</sub> – *U*<sub>iso</sub>(H) = 1.2*U*<sub>eq</sub>(C), длина связи C–H 0.97 Å; для групп CH – *U*<sub>iso</sub>(H) = 1.2*U*<sub>eq</sub>(C), длина связи C–H 0.93 Å; для групп NH<sub>2</sub> – *U*<sub>iso</sub>(H) = 1.2*U*<sub>eq</sub>(N), длина связи N–H 0.86 Å. Полные данные по структуре соединения **3** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1013456).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-13-00126). Эксперименты проведены с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ "Магнитно-резонансные методы исследования", "Рентгенодифракционные методы исследования", "Методы анализа состава вещества".*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K.-L. Yu, Y. Zhang, R. L. Civiello, A. K. Trehan, B. C. Pearce, Z. Yin, K. D. Combrink, H. B. Gulgeze, X. A. Wang, K. F. Kadow, C. W. Cianci, M. Krystal, N. A. Meanwell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1133 (2004).
2. D. L. Evers, G. Komazin, D. Shin, D. D. Hwang, L. B. Townsend, J. C. Drach, *Antiviral Res.*, **56**, 61 (2002).
3. A. D. Jordan, A. H. Vaidya, D. I. Rosenthal, B. Dubinsky, C. P. Kordik, P. J. Sanfilippo, W. N. Wu, A. B. Reitz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 2381 (2002).
4. A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeaga, R. Rodes, *J. Med. Chem.*, **40**, 586 (1997).
5. A. P. Thomas, C. P. Allot, K. H. Gibson, J. S. Major, B. B. Masek, A. A. Oldham, A. H. Ratchiffe, D. A. Russell, D. A. Thomason, *J. Med. Chem.*, **35**, 877 (1992).
6. F. R. Basford, F. H. S. Curd, F. L. Rose, GB Pat. Appl. 593499.
7. J. L. H. van Gelder, A. H. M. Raeymaekers, L. F. C. Roevens, DE Pat. Appl. 2029637.
8. K. M. Hosamani, R. V. Shingalapur, *Arch. Pharm.*, **344**, 311 (2011).
9. V. A. Mauro, H. C. Silvia, V. A. Joao, V. N. S. Marcus, *J. Sulfur Chem.*, **28**, 17 (2007).
10. M. Andrzejewska, L. Yepez-Mulia, A. Tapia, R. Cedillo-Rivera, A. E. Laudy, B. J. Starosciak, Z. Kazimierzczuk, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **21**, 323 (2004).
11. R. Dahiya, R. Kaur, *Biosci., Biotechnol. Res. Asia*, **4**, 561 (2007).
12. M. Marco, B. F. S. Claudia, S. Rivara, Z. Valentina, V. Federica, R. Mirko, B. Elisabetta, B. Simona, B. Vigilio, M. Francesca, I. Mariannina, V. P. Pier, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 663 (2004).
13. M. S. Reddy, R. N. Anisetti, K. D. Prasad, S. Sannigrahi, P. A. Reddy, *Pharm. Chem. J.*, **44**, 642 (2011).
14. E. V. Bakhareva, M. G. Voronkov, M. S. Sorokin, V. A. Lopyrev, S. B. Seredenin, G. M. Gaidarov, *Pharm. Chem. J.*, **30**, 89 (1996). [*Хим.-фарм. журн.*, № 2, 20 (1996).]
15. K. Anandrajagopal, R. N. Tiwari, K. G. Bothara, J. A. J. Sunilson, C. Dineshkumar, P. Promwichit, *Adv. Appl. Sci. Res.*, **1**, 132 (2010).
16. G. Sach, *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, **21**, 1 (1986).
17. D. Carcanague, Y. K. Shue, M. A. Wuonola, M. U. Nickelsen, C. Joubran, J. K. Abedi, J. Jones, T. C. Kuhler, *J. Med. Chem.*, **45**, 4300 (2002).
18. E. V. Ryaskina, M. V. Voronin, S. B. Seredenin, *Pharm. Chem. J.*, **46**, 334 (2012). [*Хим.-фарм. журн.*, № 6, 12 (2012).]
19. Я. М. Вахрушев, Н. А. Хохлачева, *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.*, № 4, 105 (2010).
20. I. Szanyi, L. Lujber, I. Gerlinger, J. Pytel, M. Bauer, A. Csejtey, E. Szele, K. Gombos, I. Kiss, S. Seredenin, M. Yarkova, I. Ember, *In Vivo*, **21**, 1059 (2007).
21. G. Absalan, A. Aghaei Goudi, *J. Korean Chem. Soc.*, **51**, 141 (2007).
22. H. Bagheri, A. Gholami, *Talanta*, **55**, 1141 (2001).
23. D. M. Manohar, K. Anoop Krishnan, T. S. Anirudhan, *Water Res.*, **36**, 1609 (2002).
24. N. Pourreza, K. Ghanemi, *J. Hazard. Mater.*, **161**, 982 (2009).
25. F. Zavarise, D. Merli, A. Profumo, *Anal. Chim. Acta*, **668**, 177 (2010).
26. O. L. Humenyuk, O. I. Syza, O. M. Krasovs'kyi, *Mater. Sci.*, **43**, 91 (2007).
27. M. Finšgar, *Corros. Sci.*, **72**, 90 (2013).
28. L. Wang, J.-X. Pu, H.-C. Luo, *Corros. Sci.*, **45**, 677 (2003).
29. M. Mahdavian, S. Ashhari, *Electrochim. Acta*, **55**, 1720 (2010).
30. H. Zinner, O. Schmitt, W. Schmitt, G. Rembarz, *Chem. Ber.*, **90**, 2852 (1957).
31. A. M. Gazaliev, M. K. Ibraev, M. B. Isabaeva, Zh. A. Ibataev, *Russ. J. Gen. Chem.*, **83**, 1098 (2013). [*Журн. общ. химии*, **83**, 967 (2013).]
32. W. S. Hamama, *J. Chem. Res., Synop.*, 269 (2000).
33. B. Stanovnik, M. Tišler, *Arch. Pharm.*, **298**, 357 (1965).
34. R. S. Varma, D Chatterjee, *J. Ind. Chem. Soc.*, **60**, 1077 (1983).
35. R. S. Varma, S. Chauhan, C. R. Prasad, *Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **22B**, 705 (1983).

36. R. S. Varma, S. Chauhan, C. R. Prasad, *Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **27B**, 438 (1988).
37. A. A. Hassan, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **106**, 55 (1995).
38. [http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre\\_index.cgi](http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi).
39. V. Yu. Vvedenskii, E. D. Shtefan, *Russ. Chem. Rev.*, **65**, 307 (1996). [*Успехи химии*, **65**, 326 (1996).]
40. Y.-M. Guo, B.-Z. Li, *Acta Chim. Sinica*, **65**, 1561 (2007).
41. S. Vijayaraghavan, R. R. Somani, P. Y. Shirodkar, V. J. Kadam, *Int. J. PharmTech. Res.*, **1**, 811 (2009).
42. H. P. Narkhede, U. B. More, D.S. Dalal, P. P. Mahulikar, *J. Sci. Ind. Res.*, **67**, 374 (2008).
43. S. Ram, D. S. Wise, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1269 (1985).
44. S. A. Nevade, S. G. Lokapure, N. V. Kalyane, *J. Korean Chem. Soc.*, **57**, 755 (2013).
45. A. L. Misra, *J. Org. Chem.*, **23**, 897 (1958).
46. K. B. Wiberg, Y. Wang, *ARKIVOC*, v, 45 (2011).
47. M. R. Truter, *Acta Crystallogr.*, **22**, 556 (1967).
48. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
49. O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.*, **42**, 339 (2009).
50. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.36.20 (release 27-06-2012).

<sup>1</sup> Институт токсикологии ФМБА РФ,  
ул. Бехтерева, 1, Санкт-Петербург 192019, Россия  
e-mail: [albsp2011@yandex.ru](mailto:albsp2011@yandex.ru)

Поступило 21.07.2014

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
Университетский пр., 26, Санкт-Петербург 198504, Россия  
e-mail: [m.kuznetsov@spbu.ru](mailto:m.kuznetsov@spbu.ru)

<sup>3</sup> Ресурсный центр  
"Рентгенодифракционные методы исследования",  
Санкт-Петербургский государственный университет,  
Университетский пр., 26, Санкт-Петербург 198504, Россия  
e-mail: [margarita.avdontceva@spbu.ru](mailto:margarita.avdontceva@spbu.ru)