

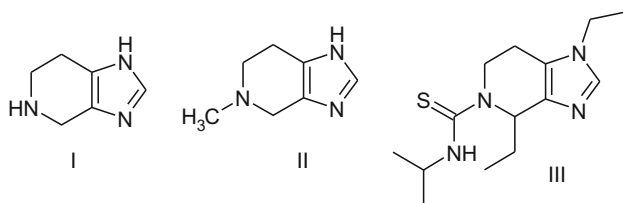
## СИНТЕЗ ТИОМОЧЕВИН РЯДА 4-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)СПИНАЦЕАМИНОВ

Институт физико-органической химии и углекислотной им. Л. М. Литвиненко Национальной академии наук Украины, Донецк, Украина, e-mail: abramyanz@ua.fm

С целью исследования биологической активности синтезированы 5-(N-изопропилтиокарбамоил)- и 5-(N-аллилтиокарбамоил)производные 4-арил(гетарил)спинацеамина. Взаимодействием гистамина с различными арил- и гетарилальдегидами получены 4-арил(гетарил)спинацеамины. Последние при нагревании с изопропилизотиоцианатом или аллилзотиоцианатом в спиртовой среде образуют 5-(N-изопропилтиокарбамоил)- или 5-(N-аллилтиокарбамоил)-4-арил(гетарил)спинацеамины.

**Ключевые слова:** 4-арил(гетарил)спинацеамин; тиомочевин; синтез.

Спинацеамины — вещества, физиологически и структурно близкие к таким биогенным аминам как гистамин, гистидин и пурины, которые играют важнейшую роль в процессах жизнедеятельности. Так, спинацеамин — 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пирин (I) и его 5-метилпроизводное (II) были обнаружены в коже некоторых амфибий [1]. Обладая бактериостатическими свойствами, они выполняют защитные функции кожных покровов земноводных [2].

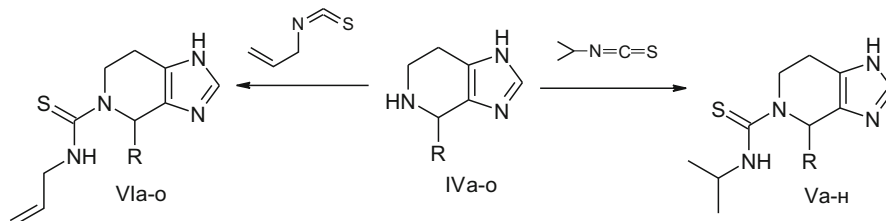


Для спинацеаминов характерен широкий спектр биологической активности. Производные спинацеамина проявляют антивирусную [3], антиконвульсивную [4], антимикробную и фунгистатическую активность [5, 6]. Известны спинацеамины с высоким анальгетическим и противовоспалительным эффектом [7, 8].

Производные спинацеамина обладают также выраженными гипотензивными, спазмолитическими, нейротропными, антигипоксическими, антигипертензивными и седативными свойствами [9 – 11].

В ряду производных 5-(N-метилтиокарбамоил)-, 5-(N-изопропилтиокарбамоил)- и 5-(N-аллилтиокарбамоил)спинацеамина выявлены вещества с высокой противоязвенной и антисекреторной активностью [12]. Наиболее активный среди них — 1,4-диэтил-5-(N-изопропилтиокарбамоил)-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пирин (III) — имеет низкую токсичность и может быть успешно использован в терапии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [13]. Поиску веществ с аналогичной активностью посвящены работы по синтезу тиомочевин 1,2-дизамещенных спинацеамина и спинацина [14], а также 2-азаналога спинацеамина — 1,4-диалкил-2-азаспинацеамина [15].

Для расширения круга потенциально биологически активных соединений нами синтезированы 5-(N-изопропилтиокарбамоил)- и 5-(N-аллилтиокарбамоил)-



R = фенил (а); 4-хлорфенил (б); 4-метоксифенил (в); 4-бромфенил (г); 2,4-дихлорфенил (д); 2,3-диметоксифенил (е); 2,5-диметоксифенил (ж); 2-гидрокси-3-аллилфенил (з); тиенил-2 (и); 1,3-диметил-2-оксо-бензимидазол-5 (к); хинолил-8 (л); 1,3-дифенилпирозолил-4 (м); 3-метил-1-фенилпиразолил-4 (н); пиридил-4 (о).

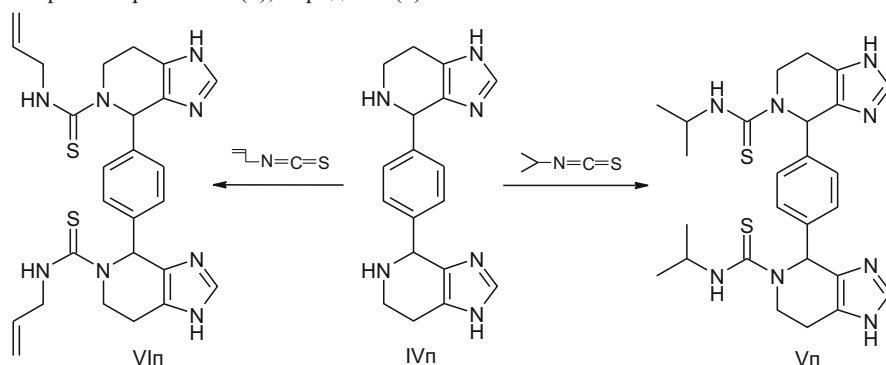


Таблица 1  
Физико-химические характеристики синтезированных соединений Va – н, п и VIa – п

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С (растворитель для кристаллизации)	Брутто-формула
Va	97	206 – 209 (этанол)	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S
Vб	85	144 – 145 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> S
Vв	85	116 – 118 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS
Vг	98	185 – 187 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> S
Vд	79	205 – 207 (этанол)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S
Ve	86	196 – 197 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
Vж	80	214 – 216 (этанол)	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
Vз	86	153 – 155 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS
Vi	80	210 – 212 (этанол)	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
Vк	82	218 – 220 (этанол)	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OS
Vл	83	232 – 234 (этанол)	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> S
Vм	90	215 – 217 (этанол)	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> S
Vн	83	148 – 152 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> S
Vп	95	262 (разл.) (этанол)	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> S <sub>2</sub>
VIa	94	138 – 141 (этанол)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S
VIб	82	175 – 178 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> S
VIв	94	100 – 102 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS
VIг	73	180 – 182 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> S
VIд	87	194 – 195 (2-пропанол)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S
VIe	86	186 – 187 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
VIж	70	210 – 212 (этанол)	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
VIз	78	137 – 140 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS
VIи	73	188 – 190 (этанол)	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
VIк	85	210 – 212 (этанол)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> OS
VIл	89	244 – 246 (этанол)	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> S
VIм	98	202 – 203 (этанол)	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> S
VIн	74	187 – 189 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S
VIо	97	195 – 196 (этанол — вода, 1:3)	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S
VIп	90	274 (разл.) (этанол)	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> S <sub>2</sub>

спинацеамины, содержащие в положении 4 различные арильные и гетарильные заместители.

Для этого взаимодействием гистамина с различными арил- и гетарилальдегидами получены 4-арил- и 4-гетарилзамещенные спинацеамины (IVa – п). При нагревании соединений IVa – п с изопропилизотиоцианатом или аллиллизотиоцианатом в спиртовом растворе образуются с высокими выходами 5-(N-изопропилтиокарбамоил)- или 5-(N-аллилтиокарбамоил)производные спинацеамины (Va – н, п, VIa – п).

Бифункциональный спинацеамин IVп при взаимодействии с изопропилизотиоцианатом или аллиллизотиоцианатом превращается в тиомочевину Vп или VIп соответственно.

Полученные 5-(N-изопропилтиокарбамоил)- и 5-(N-аллилтиокарбамоил)спинацеамины (Va – н, п и VIa – п) представляют собой белые кристаллические вещества, нерастворимые в воде, слабо растворимые в спирте и хорошо растворимые в уксусной кислоте, диметилсульфоксиде и диметилформамиде. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектров ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 1, 2). Так, спектры ЯМР <sup>1</sup>H полученных тиомочевин, по сравнению со спектрами исходных 4-арил-(гетарил)спинацеаминов, характеризуются появлением дублета метильных и мультиплета метиновых протонов изопропильного радикала, или 2 дублетов и мультиплета протонов аллильного радикала тиокарбамоильного фрагмента при N<sup>5</sup>-атоме. Например, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H тиомочевины Vi, по сравнению со спектром исходного соединения IVи, кроме сигналов про-

Таблица 2

Характеристики спектров ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений Va – н, п и VIa – п

Соединение	ЯМР <sup>1</sup> H спектры, δ, м.д., КССВ (J), Гц
Va	1,16 (д, J 6,5 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,71 (т, J 12,9 Гц (2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 2,98 (т, J 12,9 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,58 – 4,68 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,21 – 7,54 (м, 5H, аром. H), 7,58 с (1H, 2-H)
Vб	1,16 (д, J 6,7 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,77 (т, J 8,9 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 2,96 (т, J 8,9 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,59 – 4,66 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,35 (с, 1H, 4-H), 7,36 – 7,56 (м, 4H, аром. H), 7,59 (с, 1H, 2-H)
Vв	1,16 (д, J 6,5 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,90 (т, J 8,9 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,32 (т, J 8,9 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,69 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,60 – 4,67 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6,87 (д, J 8,0 Гц, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,25 (д, J 8,0 Гц, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,47 (с, 1H, 4-H), 7,56 (с, 1H, 2-H)
Vг	1,22 (д, J 7,4 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,81 (т, J 8,9 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,00 (т, J 8,9 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,64 – 4,73 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,38 (д, J 7,5 Гц, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,61 (д, J 11,4 Гц, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,65 (с, 1H, 2-H), 7,60 (с, 1H, 4-H)
Vд	1,12 (д, J 6,9 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,70 (т, J 11,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,05 (т, J 11,8 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,50 – 4,60 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,70 (с, 1H, 4-H), 6,81 (д, J 7,1 Гц, 1H, 6'-H), 7,33 (д, J 7,5 Гц, 1H, 5'-H), 7,56 (с, 1H, 2-H), 7,61 (с, 1H, 3'-H)
Ve	1,23 (д, J 6,5 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,87 (т, J 7,8 Гц, 2H, 7CH <sub>2</sub> ), 3,31 (т, J 7,8 Гц, 2H, 6CH <sub>2</sub> ), 3,90 (д, J 9,3 Гц, 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 4,48 – 4,58 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 5,12 (уш.с, 1H, 4-H), 7,01 – 7,12 (м, 2H, 6'-H, 5'-H), 7,59 (д, J 11,8 Гц, 1H, 4'-H), 7,58 (с, 1H, 2-H)
Vж	1,19 (д, J 10,8 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,88 (т, J 11,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,19 (т, J 11,8 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,61 (д, J 2,2 Гц, 3H, C <sup>2</sup> -OCH <sub>3</sub> ), 3,87 (д, J 2,3 Гц, 3H, C <sup>3</sup> -OCH <sub>3</sub> ), 4,45 – 4,52 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6,31 (с, 1H, 4-H), 6,90 (д, J 8,8 Гц, 1H, 3'-H), 7,05 (д, J 6,1 Гц, 1H, 5'-H), 7,46 (уш.с, 1H, 6'-H), 7,53 (с, 1H, 2-H)
Vз	1,14 (д, J 8,8 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,81 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,26 (т, J 10,8 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,30 (дд, J 13,8 Гц, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH CH <sub>2</sub> ), 4,50 – 4,60 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 5,01 (дд, J 12,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH CH <sub>2</sub> ), 5,07 (с, 1H, 4-H), 5,88 – 6,02 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH CH <sub>2</sub> ), 6,56 – 7,03 (м, 3H, 6'-H, 5'-H, 4'-H), 7,66 (с, 1H, 2-H)
Vi	1,15 (д, J 6,0 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,95 (т, J 12,7 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,35 (т, J 11,8 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,55 – 4,64 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6,84 (с, 1H, 4-H), 6,93 (д, J 6,8 Гц, 1H, 3'-H), 7,40 (с, 1H, 4'-H), 7,54 (д, J 12,7 Гц, 1H, 5'-H), 7,56 (с, 1H, 2-H)
Vк	1,22 (д, J 7,8 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,92 (т, J 11,7 Гц, 2H, 7CH <sub>2</sub> ), 3,35 (т, J 11,5 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,65 – 4,72 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,25 – 7,60 (м, 3H, 4'-H, 6'-H, 7'-H), 7,65 (с, 1H, 2-H)

Соединение	ЯМР <sup>1</sup> H спектры, δ, м.д., КССВ (J), Гц
Vл	1,22 (д, J 8,8 Гц, 3H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1,34 (д, J 8,8 Гц, 3H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,83 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,27 (т, J 11,6 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,35 – 4,40 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,78 (уш.с., 1H, 4-H), 7,30 (д, J 7,8 Гц, 1H, 3'-H), 7,57 – 7,61 (м, 3H, 5'-H, 7'-H), 7,74 – 7,86 (м, 1H, 6'-H), 8,02 (д, J 8,2 Гц, 1H, 4'-H), 8,53 (д, J 8,2 Гц, 1H, 2'-H), 9,06 (уш.с. 1H, 2-H)
Vм	1,05 (д, J 7,8 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,77 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,58 (т, J 11,6 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,43 – 4,53 (м, 1H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,69 (уш.с., 1H, 4-H), 7,46 (с, 1H, 5'-H), 7,50 – 7,92 (м, 10H, N <sup>1'</sup> -аром. H, C <sup>3'</sup> -аром. H), 8,24 (с, 1H, 2-H)
Vн	1,15 (д, J 8,8 Гц, 6H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,27 (с, 3H, C <sup>3'</sup> -CH <sub>3</sub> ), 2,73 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,33 (т, J 11,8 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,53 – 4,68 (м, 2H, 4-H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,22 (т, J 9,8 Гц, 1H, 4''-H), 7,41 (т, J 11,6 Гц, 2H, 3''-H, 5''-H), 7,53 (т, J 10,8 Гц, 1H, 5'-H), 7,69 (т, J 10,6 Гц, 2H, 2''-H, 6''-H), 7,91 (с, 1H, 2-H)
Vп	1,15 (д, J 8,8 Гц, 12H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,88 (т, J 10,8 Гц, 4H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,37 (т, J 10,6 Гц, 4H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,55 – 4,73 (м, 2H, -NH-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,30 (с, 4H, аром. H), 7,48 (с, 2H, 4-H), 7,56 (с, 2H, 2-H)
VIa	2,79 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,06 (т, J 10,6 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,23 (дд, J 14,7 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,06 (дд, J 13,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,83 – 5,92 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7,25 (с, 1H, 4-H), 7,26 – 7,42 (м, 5H, аром. H), 7,59 (с, 1H, 2-H)
VIб	2,91 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,34 (т, J 10,2 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,24 (дд, J 15,6 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,07 (дд, J 12,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,84 – 5,96 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7,39 (с, 4H, аром. H), 7,60 (с, 1H, 4-H), 8,20 (уш.с., 1H, 2-H)
VIв	2,90 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,34 (т, J 10,2 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,71 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,25 (дд, J 15,6 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,06 (дд, J 13,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,84 – 5,96 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 6,87 (д, J 7,8 Гц, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,27 (д, J 8,2 Гц, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,57 (с, 1H, 4-H), 8,09 (уш.с., 1H, 2-H)
VIг	2,95 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,40 (т, J 10,2 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,28 (дд, J 15,5 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,13 (дд, J 13,6 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,90 – 6,01 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7,39 (д, J 8,2 Гц, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,59 (д, J 7,8 Гц, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,66 (с, 1H, 4-H), 8,22 (уш.с., 1H, 2-H)
VIд	2,90 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 4,05 (т, J 10,2 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,23 (дд, 2H, J 15,6 Гц, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 4,53 (уш.с., 1H, 4-H), 5,05 (дд, J 13,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,76 – 5,91 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 6,80 (д, J 8,2 Гц, 1H, 6'-H), 7,30 (д, J 7,8 Гц, 1H, 5'-H), 7,55 (с, 1H, 2-H), 7,58 (с, 1H, 3'-H)
VIе	3,06 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,29 (т, J 9,8 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,83 (с, 3H, C <sup>2'</sup> -OCH <sub>3</sub> ), 3,87 (с, 3H, C <sup>3'</sup> -OCH <sub>3</sub> ), 4,26 (дд, J 15,4 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,03 (уш.с., 1H, 4-H), 5,19 (дд, J 12,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,95 – 6,04 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 6,49 (д, J 8,2 Гц, 1H, 4'-H), 7,00 – 7,12 (м, 2H, 5'-H, 6'-H), 7,58 (с, 1H, 2-H)
VIж	3,06 (т, J 9,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,60 (с, 3H, C <sup>2'</sup> -OCH <sub>3</sub> ), 3,79 (с, 3H, C <sup>3'</sup> -OCH <sub>3</sub> ), 4,20 (т, J 10,6 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,09 (д, J 15,1 Гц, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 4,31 (д, J 15,1 Гц, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,16 (дд, J 13,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,85 – 6,01 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 6,29 (с, 1H, 4-H), 6,89 (д, J 8,1 Гц, 1H, 3'-H), 7,01 (д, J 8,2 Гц, 1H, 4'-H), 7,54 (д, J 8,2 Гц, 1H, 6'-H), 7,88 (с, 1H, 2-H)
VIз	2,71 (т, J 10,6 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,34 (т, J 10,8 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,18 (дд, 4H, J 15,4 Гц, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,03 (дд, J 13,5 Гц, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,08 (с, 1H, 4-H), 5,79 – 6,02 (м, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 6,60 (д, J 8,0 Гц, 1H, 6'-H), 6,72 (т, J 8,8 Гц, 1H, 5'-H), 7,00 (д, J 8,1 Гц, 1H, 4'-H), 7,70 (с, 1H, 2-H)
VIи	3,01 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7CH <sub>2</sub> ), 3,35 (т, J 10,8 Гц, 2H, 6CH <sub>2</sub> ), 4,22 (дд, 2H, J 15,3 Гц, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,08 (дд, J 14,2 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,84 – 5,94 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 6,85 (с, 1H, 4-H), 6,93 (с, 1H, 6'-H), 7,41 (с, 1H, 4'-H), 7,56 (с, 1H, 2'-H), 8,15 (с, 1H, 2-H)
VIк	2,96 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,24 (с, 3H, N <sup>1</sup> -CH <sub>3</sub> ), 3,29 (с, 3H, N <sup>3</sup> -CH <sub>3</sub> ), 3,35 (т, J 10,2 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,24 (дд, J 15,1 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,07 (дд, J 13,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,84 – 5,98 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7,05 (д, J 7,6 Гц, 2H, 6'-H, 7'-H), 7,13 (с, 1H, 4-H), 7,60 (с, 1H, 4'-H), 8,12 (с, 1H, 2-H)
VIл	2,86 (т, J 11,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,07 (т, J 10,2 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,24 (дд, 2H, J 13,7 Гц, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 4,88 (уш.с., 1H, 4-H), 5,24 (д, J 10,2 Гц, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,37 (д, J 11,7 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 6,02 – 6,14 м (1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7,35 (д, J 7,1 Гц, 1H, 3'-H), 7,53 – 7,63 (м, 2H, 5'-H, 7'-H), 7,71 – 7,75 (м, 1H, 6'-H), 8,06 (д, 1H, 4'-H, J 8,0 Гц), 8,58 (д, J 8,2 Гц, 1H, 2'-H), 8,93 (с, 1H, 2-H)
VIм	2,82 (т, J 11,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,61 (т, J 10,2 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,14 (дд, 2H, J 11,7 Гц, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 4,60 (уш.с., 1H, 4-H), 5,05 (дд, J 13,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,78 – 5,89 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7,43 (с, 1H, 5'-H), 7,48 – 7,91 (м, 10H, N <sup>1'</sup> -аром. H, C <sup>3'</sup> -аром. H), 8,20 (с, 1H, 2-H)
VIн	2,28 (с, 3H, C <sup>3'</sup> -CH <sub>3</sub> ), 2,28 (т, J 10,8 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,38 (т, J 10,6 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,23 (дд, J 15,5 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 4,53 (уш.с., 1H, 4-H), 5,02 (дд, 2H, J 13,8 Гц, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,05 – 5,96 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7,22 (т, J 7,3 Гц, 1H, 4''-H), 7,41 (т, J 7,8 Гц, 2H, 3''-H, 5''-H), 7,53 (с, 1H, 5'-H), 7,41 (д, J 8,1 Гц, 2H, 2''-H, 6''-H), 7,92 (с, 1H, 2-H)
VIо	2,96 (т, J 11,7 Гц, 2H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,41 (т, J 10,8 Гц, 2H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,28 (дд, J 14,7 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,12 (дд, J 13,8 Гц, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,92 – 6,01 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7,45 (уш.с., 2H, 2'-H, 6'-H), 7,68 (с, 1H, 4-H), 8,32 (с, 1H, 2-H), 7,58 (д, J 8,1 Гц, 2H, 5'-H, 3'-H)
VIп	2,95 (т, J 11,7 Гц, 4H, 7-CH <sub>2</sub> ), 3,29 (т, J 10,8 Гц, 4H, 6-CH <sub>2</sub> ), 4,25 (дд, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,07 (дд, J 13,8 Гц, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,81 – 5,95 (м, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7,32 (с, 4H, аром. H), 7,57 (с, 2H, 4-H), 8,08 (с, 2H, 2-H)

тонов тетрагидропиридинового и имидазольного колец (2,95 м.д., т, 7-CH<sub>2</sub>, 3,35 м.д., т, 6-CH<sub>2</sub>, 6,84 м.д. с, 4-H, 7,56 м.д., с, 2-H), а также сигналов протонов тиофенового кольца (6,93 м.д., с, 3'-H, 7,40 м.д., с, 4'-H, 7,53 м.д., с, 2'-H), появляются сигналы протонов изопропильного радикала тиокарбамоильного фрагмента при N<sup>5</sup>-атоме (1,15 м.д., д, -NH-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4,55 – 4,64 м.д., м, -NH-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). А в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения VIи, по сравнению со спектром исход-

ного соединения VIи, кроме сигналов алифатических протонов (3,01 м.д., т, 7-CH<sub>2</sub>, 3,35 м.д., т, 6-CH<sub>2</sub>), сигналов протона в положении 4 тетрагидропиридинового кольца (6,85 м.д. с, 4-H) и протона имидазольного кольца (8,15 м.д., с, 2-H), а также сигналов протонов тиофенового кольца (6,93 м.д., с, 3'-H, 7,41 м.д., с, 4'-H, 7,56 м.д., с, 2'-H) появляются сигналы протонов аллильного радикала тиокарбамоильного фрагмента при N<sup>5</sup>-атоме (4,22 м.д., дд, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, 5,08 м.д.,

дд,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ , 5,84 – 5,94 м.д., м,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ) (табл. 2).

Компьютерная оценка виртуальной биологической активности синтезированных соединений (Va – н, п, VIa – п) с использованием программы PASS 4.2 (Prediction of Activity Spectra of Substance) свидетельствует о том, что все полученные соединения с высокой степенью вероятности могут обладать противоопухолевой активностью (как ингибиторы протеинтирозинкиназ). Кроме того, аллилтиомочевина VIa – п с высокой степенью вероятности могут проявлять анальгетические свойства, а изопропилтиомочевина Va – н, п — антиатеросклеротическую активность, что особенно актуально в борьбе с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда [16]. Также все полученные вещества потенциально обладают противоязвенной активностью.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре BRUKER Avance II 400 (с рабочей частотой 400 МГц) в  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт — ТМС. Контроль за чистотой и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-245 (хлороформ, проявление парами йода или в УФ-свете). Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам. Исходные 4-арилспинацеамины IVa – ж, п и 4-гетарилспинацеамины IVи, о получены по методам [17, 18], а 4-гетарилспинацеамины IVз, к – н — по методу [19].

**5-(N-Аллилтиокарбамоил)-4-арил(гетарил)спинацеамины (VIa – п), 5-(N-изопропилтиокарбамоил)-4-арил(гетарил)спинацеамины (Va – н, п).** К раствору 10 ммоль спинацеамина IVa – п в 25 мл этанола прибавляют раствор 10 ммоль аллилизоцианата или изопропилизоцианата в 5 мл этанола. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. Отгоняют половину объема растворителя, выпавший после охлаждения осадок от-

фильтровывают и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя (табл. 1). ЯМР  $^1\text{H}$  спектры полученных соединений приведены в табл. 2.

### ЛИТЕРАТУРА

1. V. Ersamer, T. Vitali, M. Roseghini, and J. M. Celi, *Exsperimentia*, **19**(7), 346 – 347 (1963).
2. G. G. Habermehl and H. J. Preusser, *Z. Naturforsch.*, **256**(12), 1451 – 1452 (1970).
3. Ю. М. Ютилов, О. Г. Эйлазян, Т. В. Хабарова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(1), 56 – 59 (1989).
4. R. L. Williams and S. Niergard, *J. Pharm. Sci.*, **71**(1), 119 – 120 (1972).
5. О. Г. Эйлазян, Ю. М. Ютилов, П. Н. Стеблюк, А. с. СССР 1039174; *Бюл. изобрет.*, № 47 (1986).
6. Ю. М. Ютилов, О. Г. Эйлазян, А. с. СССР 1055113; *Бюл. изобрет.*, № 47 (1986).
7. О. Г. Эйлазян, Ю. М. Ютилов, И. Т. Филиппов, И. В. Комиссаров, А. с. СССР 1067801; *Бюл. изобрет.*, № 34 (1997).
8. О. Г. Эйлазян, Ю. М. Ютилов, И. Т. Филиппов, И. В. Комиссаров, А. с. СССР 1015625; *Бюл. изобрет.*, № 34 (1997).
9. Ю. М. Ютилов, О. Г. Эйлазян, Л. И. Щербина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(2), 160 – 163 (1989).
10. Ю. М. Ютилов, И. Н. Тюренков, О. Г. Эйлазян и др., *Наукові основи розробки лікарських препаратів: матеріали наукової сесії відділення хімії НАН України «Основа»*, Харків (1998), сс. 264 – 269.
11. Ю. М. Ютилов, Н. Н. Смоляр, М. Г. Абрамянц, *Поиск и разработка сердечнососудистых средств: материалы научно-практического семинара отделения химии НАН Украины*, Алушта (2001), сс. 49 – 51.
12. *Drugs of the Future*, **10**(2), 101 – 102 (1985).
13. G. Arcari, L. Bernardi, R. Cimaschi, et al., *Arzneim. Forsch.*, **34**(11), 1467 – 1471 (1984).
14. Н. Н. Смоляр, Ю. М. Ютилов, М. Г. Абрамянц, *Хим.-фарм. журн.*, **40**(2), 5 – 9 (2006).
15. Н. Н. Смоляр, Ю. М. Ютилов, Н. В. Асташкина, П. М. Кочергин, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(7), 14 – 15 (2004).
16. Н. Г. Преферанская, *Рос. мед. ж.*, **5**, 25 – 27 (2002).
17. F. B. Stocker, M. W. Fordice, J. K. Larson, and J. H. Thorstenson, *J. Org. Chem.*, **31**, 2380 – 2383 (1966).
18. T. Vitali, F. Mossini, and G. Bertaccini, *Farmaco Ed. Sci.*, **20**, 634 – 637 (1965).
19. Н. Н. Смоляр, М. Г. Абрамянц, Т. И. Завязкина и др., *Ж. орган. химии*, **45**(8), 1228 – 1231 (2009).

Поступила 30.11.12

### SYNTHESIS OF 4-ARYL(HETARYL)SPINACEAMINE THIOUREAS

N. V. Astashkina, M. G. Abramyants\*, D. I. Matveeva, and N. N. Smolyar

L. M. Litvinenko Institute for Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, Ukrainian National Academy of Sciences, 83114 Donetsk, Ukraine

\* e-mail: abramyanz@ua.fm

A series of 5-(N-isopropylthiocarbamoyl)- and 5-(N-allylthiocarbamoyl) derivatives of 4-aryl(hetaryl)spinaeamine have been synthesized for their biological testing. The initial 4-aryl(hetaryl)spinaeamines were obtained by the interaction of histamine with various aryl- and hetarylcarbaldehydes. The following treatment with isopropyl isothiocyanate or allylisothiocyanate in alcohol medium leads to the formation of 5-(N-isopropylthiocarbamoyl)- or 5-(N-allylthiocarbamoyl)-4-aryl(hetaryl)spinaeamine derivatives.

**Keywords:** 4-aryl(hetaryl)spinaeamine; thioureas; synthesis