

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ
ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОМОЧЕВИНЫ**

**С. О. ВАРТАНЯН, А. Б. САРГСЯН, А. С. АВАКЯН, А. А. АГЕКЯН,
Г. М. СТЕПАНЯН и Р. В. ПАРОНИКЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: avagal@mail.ru

Поступило 1 XII 2014

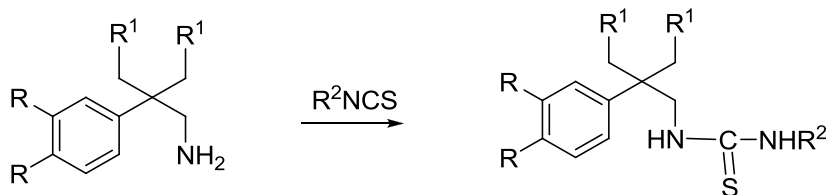
Взаимодействием замещенных изотиоцианатов с 1,1-диаллил-1-фенилэтил-, 1,1-диаллил-1-(3,4-диметоксифенил)этиламинами и фенилциклопентилметиламином синтезированы новые дизамещенные производные тиомочевины, содержащие арилалкильные фрагменты. Сходно построенные соединения с гетерилалкильными радикалами получены на основе 1,4-бензодиоксан-2-метил-, 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил-, N-метил-1,4-бензодиоксан-2-илметил-, 1-изохроманилметил- и N-бензил-1-изохроманилметиламинов. Осуществлены также реакции 6,7-диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с замещенными изотиоцианатами, приведшие к соответствующим тиокарбамидным производным. Изучены антибактериальные свойства всех синтезированных соединений.

Библ. ссылок 15.

Один из широко используемых подходов к созданию новых лекарственных средств включает в себя синтез соединений, сочетающих в своей структуре известные фармакофорные фрагменты. В частности, известно, что тиомочевины с разнообразными заместителями у атомов азота обладают антивирусными, противоопухолевыми, гипогликемическими, антитуберкулезными и др. свойствами [1,2].

Исходя из этого был осуществлен целенаправленный синтез большого ряда новых дизамещенных производных тиомочевины, включающих арилалкильные, 1,4-бензодиоксановые, изохромановые и тетрагидроизохинолиновые фрагменты, которые являются составной частью структур многочисленных физиологически активных соединений [3-8].

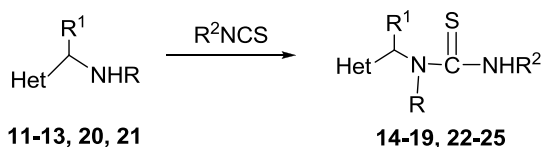
В настоящей работе нами взаимодействием N-фенил- и N-ароилзамещенных изотиоцианатов с фенилциклопентилметиламином (**1**) [9], 1,1-диаллил-1-фенилэтил- и 1,1-диаллил-1-(3,4-диметоксифенил)этиламинами (**2,3**) [10] в абс.этаноле получены с высокими выходами соответствующие дизамещенные тиомочевины **4-10**, содержащие арилалкильные заместители.

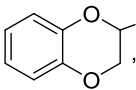


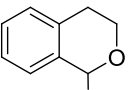
4-10

R=H, R¹+R¹=(CH₂)₂(**1**); R²=C₆H₅ (**4**), R²=CH₂C₆H₅ (**5**), R²=C(O)C₆H₄CH₃ (**6**); R=H, R¹=CH=CH₂ (**2**); R²=C₆H₅ (**7**), R²=C(O)C₆H₅ (**8**); R=OCH₃, R¹=CH=CH₂ (**3**); R²=C₆H₅(**9**), R²=C(O)C₆H₅ (**10**).

Для сравнения биологических свойств нами синтезированы соединения **14-19** и **22-25**, в которых арилалкильные радикалы заменены на гетерилалкильные. Фенил-, бензил- и бензоилизотиоцианаты введены во взаимодействие с 1,4-бензодиоксан-2-алкил- и 1-изохроманилметиламинами (**11-13** и **20, 21**). В случае фенил- и бензилизотиоцианатов реакции проводились при нагревании в абс. спирте, тогда как с бензоилизотиоцианатом целевые продукты получались с более высокими выходами при использовании абс. толуола в качестве растворителя.

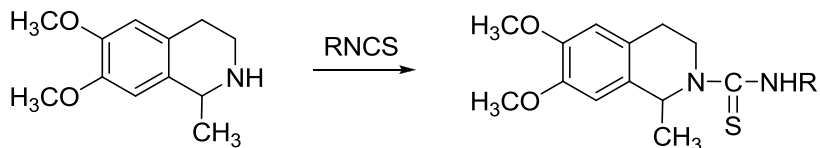


Het =  R=R¹=H (**11**); R²=C₆H₅(**14**), R²=CH₂C₆H₅ (**15**), R²=C(O)C₆H₅ (**16**);
R=CH₃, R¹=H (**12**); R²=C₆H₅ (**17**), R²=CH₂C₆H₅ (**18**);
R=H, R¹=CH₃ (**13**); R²=C₆H₅ (**19**).

Het =  R=R¹=H (**20**); R²=C₆H₅ (**22**), R²=C(O)C₆H₅ (**23**);
R=CH₂C₆H₅, R¹=H (**21**); R²=C₆H₅ (**24**), R²=C(O)C₆H₅ (**25**).

В поисках биологически активных веществ нами синтезированы также соединения **27-29**, в которых один из атомов азота тиомочевино-

вого фрагмента является гетероатомом тетрагидроизохинолинового кольца, что обеспечивает определенную жесткость конфигурации молекулы. Указанные соединения получены на основе 6,7-диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**26**) действием замещенных изотиоцианатов. Реакции в спирте протекают экзотермически с моментальным образованием целевых продуктов с высокими выходами (80-85%).



27-29

R = C₆H₅ (**27**); R = CH₂C₆H₅ (**28**); R = C(O)C₆H₅ (**29**).

Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены данными ИК-, ЯМР ¹Н спектров и хроматографически.

Антибактериальную активность соединений **4-10**, **14-19**, **22-25** и **27-29** изучали по методике [11] в отношении грамположительных стафилококков (*Staphylococcus aureus* 209,1) и грамотрицательных палочек (*Sh.Flexneri* 6858, *E.Coli* O-55) при бактериальной нагрузке 2·10⁷ микробных тел на 1 мл среды. Растворы веществ готовили в ДМСО в разведении 1:20.

Исследования показали, что лишь некоторые производные кислородсодержащих гетероциклов (**15**, **16**, **19** и **25**) проявляют слабую активность в отношении грамположительных стафилококков, подавляя их рост в зоне диаметром 10-14 мм. В качестве положительного контроля использован фуразолидон [12], для которого d = 24-25 см.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹Н – на "Varian Mercury-300" в ДМСО-d₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус". ТСХ проведена на пластинах "Silufof UV-254" в системе бензол – ацетон, 3:1, проявитель – пары йода

Фенилциклопентилметиламин (1), **1,1-диаллил-1-фенилэтиламин (2)**, **1,1-диаллил-1-(3,4-диметоксифенил)этиламин (3)**, **1,4-бензодиоксан-2-илметиламин (11)**, **1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламин (12)**, **N-метил-1,4-бензодиоксан-2-илметиламин (13)**, **1-изохроманилметиламин (20)** и **N-бензилизохроман-1-**

илметиламин (21) получены по прописям [9], [10], [13], [14], [15], соответственно.

1,3-Дизамещенные производные тиомочевины (4-10, 14-19, 22-25 и 27-29). (Общая методика). Смесь 0.05 моля аминного компонента и 0.05 моля соответствующего изотиоцианата нагревают в спирте или в толуоле (16, 18, 22-25) в течение 0.25-2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом и перекристаллизовывают из абс. спирта.

1-Фенил-3-((1-фенилциклопентил)метил)тиомочевина (4). Выход 72%, т. пл. 147-149°C, R_f 0.41. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.69-2.09 (м, 8H, C_5H_8); 3.77 (д, 2H, $J=5.5$, NCH_2); 6.54 (уш. т, 1H, $J=5.5$, $\underline{\text{NHCH}_2}$); 7.02 (т.т, 1H, $J=7.3$, 1.2, H-аром.); 7.14-7.34 (м, 9H, H-аром.); 9.42 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: С 73.89; Н 7.49; N 8.69. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 73.51; Н 7.14; N 9.02.

1-Бензил-3-((1-фенилциклопентил)метил)тиомочевина (5). Выход 74%, т. пл. 119-121°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.66-2.05 (м, 8H, C_5H_8); 3.73 (уш. д, 2H, $J=5.4$, NCH_2); 4.60 (уш. д, 2H, $J=5.2$, $\underline{\text{NCH}_2\text{Ph}}$); 6.52 (ш, 1H, NH); 7.11-7.33 (м, 10H, H-аром.); 7.68 (ш.т, 1H, $J=5.2$, NH). Найдено, %: С 74.37; Н 7.75; N 8.84. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 74.03; Н 7.46; N 8.63.

4-Метил-N-((1-фенилциклопентил)метилкарбамотиоил)бензамид (6). Выход 70%, т.пл.157-158°C, R_f 0.44. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.70-2.13 (м, 8H, C_5H_8); 2.41 (с, 3H, CH_3); 3.82 (д, 2H, $J=5.1$, NCH_2); 7.16-7.24 (м, 3H, H-аром.); 7.29-7.38 (м, 4H, H-аром.); 7.80-7.84 (м, 2H, C_6H_4); 10.68 (уш. с, 1H, NH); 10.79 (уш.т, 1H, $J=5.1$, NH). Найдено, %: С 74.37; Н 7.75; N 8.84. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 74.03; Н 7.46; N 8.63.

1-(2-Аллил-2-фенилпент-4-енил)-3-фенилтиомочевина (7). Выход 61%, т. пл. 98-100°C, R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.49 (д, 4H, $J=7.2$, CH_2); 3.89 (д, 2H, $J=5.1$, NCH_2); 4.98-5.08 (м, 4H, $=\text{CH}_2$); 5.62 (ддт, 2H, $J=17.1$, 10.0, 7.2, $=\text{CH}$); 6.69 (уш. т, 1H, $J=5.1$, $\underline{\text{NHCH}_2}$); 7.01 (т.т, 1H, $J=7.3$, 1.2, H-аром.); 7.16-7.26 (м, 3H, H-аром.); 7.31-7.40 (м, 6H, H-аром.); 9.44 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: С 74.65; Н 7.08; N 8.12. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 74.96; Н 7.19; N 8.33.

N-(2-Аллил-2-фенилпент-4-енилкарбамотиоил)бензамид (8). Выход 67%, т. пл. 69-70°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.56 (уш. д, 4H, $J=7.2$, CH_2); 3.97 (д, 2H, $J=5.0$, NCH_2); 5.01-5.14 (м, 4H, $=\text{CH}_2$); 5.61 (ддт, 2H, $J=17.0$, 10.0, 7.2, $=\text{CH}$); 7.19-7.25 (м, 1H, H-аром.); 7.32-7.46 (м, 6H, H-аром.); 7.51-7.58 (м, 1H, H-аром.); 7.91-7.96 (м, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$); 10.95 (уш.т, 1H, $J=5.0$, $\underline{\text{NHCH}_2}$); 10.96 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: С 72.24; Н 7.15; N 7.89. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 72.49; Н 6.64; N 7.69.

1-(2-Аллил-2-(диметоксифенил)пент-4-енил)-3-фенилтиомочевина(9). Выход 70%, т. пл. 117-119°C, R_f 0.53. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.45 (уш. д, 4H, $J=7.2$, CH_2); 3.80 (с, 3H, OCH_3); 3.82 (с, 3H, OCH_3); 3.86 (д, 2H, $J=5.2$, NCH_2); 4.99-5.08 (м, 4H, $=\text{CH}_2$); 5.66 (ддт, 2H, $J=17.1$, 10.0, 7.2,

=CH); 6.64 (уш. т, 1H, J=5.2, $\underline{\text{NHCH}_2}$); 6.80-6.89(м, 3H, C_6H_3); 7.01 (т.т, 1H, J=7.3, 1.2, C_6H_5); 7.17-7.23 (м, 2H, C_6H_5); 7.30-7.35 (м, 2H, C_6H_5); 9.44 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: С 70.02; Н 6.89; N 7.35. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 69.66; Н 7.12; N 7.06.

N-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-енилкарбамотиоил)бензамид (10). Выход 73%, т. пл. 105-107°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.53 (уш. д, 4H, J=7.2, CH_2); 3.80 (с, 3H, OCH_3); 3.84 (с, 3H, OCH_3); 3.91 (д, 2H, J=5.0, NCH_2); 5.03-5.15 (м, 4H, = CH_2); 5.64 (ддт, 2H, J=17.1, 10.0, 7.2, =CH); 6.83 (д, 1H, J=8.5, C_6H_3); 6.88 (дд, 1H, J=8.5, 2.1, C_6H_3); 6.92 (д, 1H, J=2.1, C_6H_3); 7.39-7.46 (м, 2H, C_6H_5); 7.54 (тт, 1H, J=7.4, 1.2, C_6H_5); 7.92-7.96 (м, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$); 10.91 (уш.с, 1H, NH); 10.92 (уш. т, 1H, J=5.0, $\underline{\text{NHCH}_2}$). Найдено, %: С 67.44; Н 7.01; N 6.84. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 67.90; Н 6.65; N 6.60.

1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил-3-фенилтиомочевина (14). Выход 67%, т. пл. 144-145°C, R_f 0.46. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.82-3.95 (м, 2H, NCH_2); 4.00 (дд, 1H, J=11.5, 7.4, OCH_2); 4.36 (дд, 1H, J=11.5, 2.4, OCH_2); 4.46 (дтд, 1H, J=7.4, 5.8, 2.4, OCH); 6.73-6.87 (м, 4H, C_6H_4); 7.07 (т.т, 1H, J=7.4, 2.2, C_6H_5); 7.25-7.31(м, 2H, C_6H_5); 7.46-7.51 (м, 2H, C_6H_5); 7.79 (уш.т, 1H, J=5.7, $\underline{\text{NHCH}_2}$); 9.46 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 63.57; Н 5.43; N 9.02. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.98; Н 5.37; N 9.33.

1-Бензил-3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)метилтиомочевина (15). Выход 69%, т. пл. 110-112°C, R_f 0.49. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.77-3.90 (м, 2H, $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}}$); 3.95 (дд, 1H, J=11.4, 7.3, OCH_2); 4.32 (дд, 1H, J=11.4, 2.2, OCH_2); 4.37 (м, 1H, OCH); 4.68 (д, 2H, J=5.5, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.71-6.84 (м, 4H, C_6H_4); 7.18-7.35 (м, 5H, C_6H_5); 7.57 (уш.т, 1H, J=5.7, NH); 7.75 (уш. т, 1H, J=5.5, $\underline{\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$). Найдено, %: С 65.11; Н 5.92; N 8.67. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.94; Н 5.77; N 8.91.

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метилкарбамотиоил)бензамид (16). Выход 67%, т. пл. 120-121°C, R_f 0.57. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 3209 (NH), 1667(CO), 1596 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.96 (ддд, 1H, J=14.0, 6.8, 5.4, NCH_2); 4.04 (дд, 1H, J=11.5, 7.3, OCH_2); 4.08 (ддд, 1H, J=14.0, 5.8, 4.9, NCH_2); 4.38 (дд, 1H, J=11.5, 2.4, OCH_2); 4.54 (дддд, J=7.3, 6.8, 4.9, 2.4, OCH); 6.74-6.91(м, 4H, C_6H_4); 7.42-7.49 (м, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$); 7.54-7.60 (м, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$); 7.98-8.03 (м, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$); 11.14 (уш.с, 1H, NH); 11.26 (уш. дд, 1H, J=5.8, 5.4, $\underline{\text{NHCH}_2}$). Найдено, %: С 62.49; Н 5.21; N 8.28. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.18; Н 4.91; N 8.53.

1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил-1-метил-3-фенилтиомочевина (17). Выход 59%, т. пл. 123-124°C, R_f 0.41. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.37(с, 3H, CH_3); 3.88 (дд, 1H, J=14.5, 7.4, NCH_2); 4.04 (дд, 1H, J=11.5, 6.5, OCH_2); 4.37 (дд, 1H, J=11.5, 2.4, OCH_2); 4.43 (дд, 1H, J=14.5, 4.0, NCH_2); 4.64-4.71 (м, 1H, OCH); 6.74-6.87 (м, 4H, C_6H_4); 7.11 (т.т, 1H, J=7.0, 1.6, H-4 C_6H_5); 7.25-7.36(м, 4H, H-2,2', 3,3' C_6H_5); 8.97 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 64.54; Н 5.25; N 8.65. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.94; Н 5.77; N 8.91.

3-Бензил-1-((1,4-бензодиоксан-2-ил)метил)-1-метилтиомочевина (18). Выход 54%, т. пл. 101-102°C, R_f 0.49. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.25 (с, 3H, NCH₃); 3.85 (дд, 1H, J=14.5, 7.1, NCH₂); 4.00 (дд, 1H, J=11.5, 6.6, OCH₂); 4.34 (дд, 1H, J=11.5, 2.4, OCH₂); 4.36 (дд, 1H, J=14.5, 4.2, NCH₂); 4.59 (дддд, 1H, J=7.1, 6.6, 4.2, 2.4, OCH); 4.82 (д, 2H, J=5.6, NCH₂ Ph); 6.73-6.82 (м, 4H, C₆H₄); 7.15-7.34 (м, 5H, C₆H₅); 7.86 (уш. т, 1H, J=5.6, NH). Найдено, %: С 65.58; Н 5.92; N 8.41. C₁₈H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 65.83; Н 6.14; N 8.53.

1-(1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этил)-3-фенилтиомочевина (19). Выход 53%, т. пл. 125-127°C, R_f 0.38. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 (д, 3H, J=6.8, CH₃); 3.94 (дд, 1H, J=11.4, 9.2, OCH₂); 4.22 (дт, 1H, J=9.2, 2.2, OCH); 4.41 (дд, 1H, J=11.4, 2.2, OCH₂); 4.90-5.00 (м, 1H, NCH); 6.74-6.89 (м, 4H, C₆H₄); 7.00-7.07 (м, 1H, C₆H₅); 7.20-7.28 (м, 2H, C₆H₅); 7.46-7.52 (м, 2H, C₆H₅); 7.55 (д, 1H, J=8.8, NHCH); 9.39 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 64.67; Н 5.34; N 8.59. C₁₇H₁₈N₂O₂S. Вычислено, %: С 64.94; Н 5.77; N 8.91.

1-(Изохроман-1-илметил)-3-фенилтиомочевина (22). Выход 61%, т. пл. 113-114°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3366, 3174 (NH), 1596 (Ag), 1548 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.74 (ддд, 1H, J=16.2, 4.3, 4.0, CH₂); 2.94 (ддд, 1H, J=16.2, 8.7, 5.1, CH₂); 3.56 (ддд, 1H, J=14.0, 8.7, 4.3, NCH₂); 3.79 (ддд, 1H, J=11.3, 8.7, 4.0, OCH₂); 4.14 (ддд, 1H, J=11.3, 4.8, 4.8, OCH₂); 4.35 (ддд, 1H, J=14.0, 6.5, 2.8, NCH₂); 4.95 (дд, 1H, J=8.6, 2.5, OCH); 7.01-7.33 (м, 7H, H-аром.); 7.43-7.48 (м, 2H, C₆H₅); 7.53 (уш. дд, 1H, J=6.2, 4.4, NHCH₂); 9.48 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 68.12; Н 5.89; N 9.54. C₁₇H₁₈N₂OS. Вычислено, %: С 68.42; Н 6.08; N 9.39.

N-(Изохроман-1-илметилкарбамотионил)бензамид (23). Выход 65%, т.пл. 102-103°C, R_f 0.46. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3309, 3158 (NH), 1662 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.74 (ддд, 1H, J=16.2, 4.5, 3.0, CH₂); 3.02 (ддд, 1H, J=16.2, 9.1, 5.1, CH₂); 3.74-3.85 (м, 2H, NCH₂, OCH₂); 4.20 (ддд, 1H, J=11.2, 5.1, 4.0, OCH₂); 4.34 (ддд, 1H, J=14.0, 6.0, 3.0, NCH₂); 5.03 (дд, 1H, J=8.0, 2.3, OCH); 7.09-7.29 (м, 4H, H-аром.); 7.41-7.49 (м, 2H, H-аром.); 7.53-7.59 (м, 1H, C₆H₅); 7.93-8.03 (м, 2H, C₆H₅); 10.96 (с, 1H, NH); 11.20 (уш. т, 1H, J=4.9, NHCH₂). Найдено, %: С 66.56; Н 5.78; N 8.92. C₁₈H₁₈N₂O₂S. Вычислено, %: С 66.23; Н 5.56; N 8.58.

1-Бензил-1-(изохроман-1-илметил)-3-фенилтиомочевина (24). Выход 59%, т.пл. 111-112°C, R_f 0.49. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.73 (ддд, 1H, J=16.2, 4.4, 3.2, CH₂); 2.99 (ддд, 1H, J=16.2, 9.1, 5.1, CH₂); 3.59 (дд, 1H, J=14.5, 9.1, NHCH₂CH); 3.80 (ддд, 1H, J=11.2, 9.3, 3.8, OCH₂); 4.22 (ддд, 1H, J=11.1, 5.1, 3.8, OCH₂); 4.63 (уш. д, 1H, J=14.5, NHCH₂CH); 4.94 (д, 1H, J=16.5, CH₂C₆H₅); 5.25 (уш. дд, 1H, J=9.1, 2.0, OCH); 5.43 (д, 1H, J=16.5, CH₂C₆H₅); 7.05-7.37 (м, 13H, H-аром.); 9.25 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 74.54; Н 6.49; N 7.68. C₂₄H₂₄N₂OS. Вычислено, %: С 74.19; Н 6.23; N 7.21.

N-(Бензил(изохроман-1-илметил)карбамотионил)бензамид (25). Выход 69%, т.пл. 152-153°C, R_f 0.51. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц, стереоизомеры

(1:1): 2.69-2.92 (м, 2H, CH₂); 3.50-3.70 (м, 1H); 3.78-3.92 (м, 1.5H); 4.03-4.13 (м, 1H); 4.74 (д, 0.5H, J=15.3, CH₂C₆H₅); 4.85(уш. д, 0.5H, J=13.8); 5.13-5.27(м, 1.5H, OCH, CH₂); 5.44 (уш. д, 0.5H, J=8.9, OCH); 5.73 (д, 0.5H, J=15.3, CH₂C₆H₅); 6.65(уш. д, 0.5H, J=7.6, H-аром.); 6.90-7.58 (м, 11.5H, H-аром.); 7.91-7.96 (м, 1H, COC₆H₅); 8.01-8.07(м, 1H, COC₆H₅); 10.58(с, 0.5H) и 10.68 (с, 0.5H, NH). Найдено, %: С 72.47; Н 5.62; N 6.38. C₂₅H₂₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 72.09; Н 5.81; N 6.73.

6,7-Диметокси-1-метил-N-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карботио-амид (27). Выход 81%, т. пл. 180-181°C, R_f 0.38. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.55 (д, 3H, J=6.7, CH₃); 2.74 (ддд, 1H, J=16.0, 4.1, 3.2, CH₂); 3.00 (ддд, 1H, J=16.0, 10.9, 5.2, CH₂); 3.42-3.52 (м, 1H, NCH₂); 3.78(с, 3H, OCH₃); 3.79(с, 3H, OCH₃); 4.64 (м, 1H, NCH₂); 6.00 (к, 1H, J=6.7, CH); 6.63 (с, 1H, C₆H₂); 6.64 (с, 1H, C₆H₂); 7.09 (т.т, 1H, J=6.9, 1.7, C₆H₅); 7.23-7.34 (м, 4H, C₆H₅); 9.01(с, 1H, NH). Найдено, %: С 67.01; Н 6.62; N 8.41. C₁₉H₂₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 66.64; Н 6.48; N 8.18.

N-Бензил-6,7-диметокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карботио-амид (28). Выход 85%, т. пл.177-179°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.49 (д, 3H, J=6.6, CH₃); 2.70 (ддд, 1H, J=16.0, 4.1, 3.5, CH₂); 2.89 (ддд, 1H, J=16.0, 10.7, 5.2, CH₂); 3.39 (ддд, 1H, J=13.3, 10.7, 4.1, NCH₂); 3.76(с, 3H, OCH₃); 3.78(с, 3H, OCH₃); 4.56 (ддд, 1H, J=13.3, 5.2, 3.5, NCH₂); 4.80 (дд, 1H, J=15.2, 5.6, NCH₂); 4.93 (дд, 1H, J=15.2, 5.6, NCH₂); 5.89 (уш. к, 1H, J=6.6, CH); 6.60 (с, 1H, C₆H₂); 6.62 (с, 1H, C₆H₂); 7.14-7.33 (м, 5H, C₆H₅); 7.91(уш. т, 1H, J=5.6, NH). Найдено, %: С 67.69; Н 6.43; N 8.11. C₂₀H₂₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 67.38; Н 6.79; N 7.86.

N-(6,7-Диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонотиоил)бензамид (29). Выход 83%, т. пл.150-151°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.49(д, 3H, J=6.6, CH₃); 2.66 (ддд, 1H, J=16.0, 4.0, 2.4, CH₂); 3.17 (ддд, 1H, J=16.0, 12.0, 5.3, CH₂); 3.49 (ддд, 1H, J=13.5, 12.0, 4.0, NCH₂); 3.77(с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 4.14 (ддд, 1H, J=13.5, 5.3, 2.4, NCH₂); 6.16 (к, 1H, J=6.6, CH); 6.60 (с, 1H, C₆H₂); 6.71 (с, 1H, C₆H₂); 7.42-7.57 (м, 3H, C₆H₅); 7.98-8.04 (м, 2H, C₆H₅); 10.43 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 64.53; Н 6.28; N 7.87. C₂₀H₂₂N₂O₂S₃. Вычислено, %: С 64.84; Н 5.99; N 7.56.

ԹԻՈՄԻՉԱՆՅՈՒԹԻ ՆՈՐ ԵՐԿՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԹՂԸ ԵՎ ՆԱԿԱԲԱԿՏԵՐԻԱԿ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Ճենիցիլլոպենտիլմեթիլամինի, 1,1-դիալիլֆենիլէթիլամինի, ինչպես նաև 1,1-դիալիլ-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)էթիլամինի և տեղակալված իզոթիոցիանատների փոխազդեցութեամբ սինթեզվել են արիլալկիլ խումբ պարունակող երկտեղակալված թիոմիզանյութեր: Նմանատիպ միացութիւններ, որոնք պարունակում են հետերիլալկիլային խմբեր, սինթեզվել են 1,4-բենզոդիօքսան-2-իլմեթիլ-, 1-(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)-էթիլ-, N-մե-

Թիլ-1,4-բենզոդիօքսան-2-իլմեթիլամինների, 1-իզոքրոմանիլմեթիլ- և N-բենզիլ-1-իզոքրոմանիլմեթիլամինների հիման վրա: 6,7-Դիմեթօքսի-1-մեթիլ-1,2,3,4-տետրահիդրօ-իզոքրինոլինի և տեղակալված իզոթիոցիանատների փոխազդեցության արդյունքում ստացվել են տետրահիդրօիզոքրինոլինի թիոկարբամիդային ածանցյալներ: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակաբակտերիալ հատկությունները:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF NEW DISUBSTITUTED DERIVATIVES OF THIOUREA

S. O. VARDANYAN, A. B. SARGSYAN, A. S. AVAGYAN, A. A. AGHEKYAN,
H. M. STEPANYAN and R. V. PARONIKYAN

The Scientific and Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: avagal@mail.ru

By interaction of phenylcyclopentylmethyl-, 1,1-diallylphenylethyl- and 1,1-diallyl-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamines with substituted isothiocyanates the arylalkyl-substituted derivatives of thiourea have been synthesized. The analogously built compounds with the heterylalkyl fragments on the basis of 1,4-benzodioxan-2-ylmethyl-, 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethyl-, N-methyl-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl-, 1-isochromanylmethyl- and N-benzyl-1-isochromanylmethylamines have been obtained. As a result of the reaction of 6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with isothiocyanates the corresponding thiocarbamide derivatives were prepared. The antibacterial properties of synthesized compounds have been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Кулаков И.В., Никитина О.С., Фисюк А.С., Гончаров Д.С., Шульган З.Т., Гуляев А.Е. // ХГС, 2014, т. 50, №5, с. 729.
- [2] Semwal A., Nigam A., Singh D.C.P. // International Journal of Drug Design and Discovery, 2011, v. 2, №4, p. 654.
- [3] Bai S., Li Sh., Xu J., Peng X., Sai K., Chu W., Tu Z., Zeng Ch., Mach R.H. // J. Med.Chem., 2014, v. 57, №10, p. 4239.
- [4] Cumulative List №10, WHO, Geneva, 2002.
- [5] Авакян А.С., Вартамян С.О., Маркарян Э.А. // Хим.-фарм. ж., 1988, №8, с. 925.
- [6] Маркарян Э.А., Самодурова А.Г. // Успехи химии, 1989, т.58, вып. 5, с. 812.
- [7] Ly P.C., Wang K.R., Mao W.J., Xiong J., Li H.Q., Yang Y., Shi .L, Zhu H.L. // J. Med.Chem., 2009, v. 4, №9, p. 1421.
- [8] Дьяченко В.И., Семенов В.В. // Известия АН, Сер. хим., 2010, №4, с. 851.
- [9] Мнджоян А.Л., Татевосян Г.Т. // ДАН Арм.ССР. ХН, 1958, т.17, №2, с. 93.
- [10] Агемян А.А., Мкрян Г.Г., Аракелян А.Г., Погосян М.А., Сафарян А.С., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №2, с. 264.
- [11] Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии, М., Медицина, 1971, с. 507.
- [12] Машковский М.Д., Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с. 851.
- [13] Landi-Vittori R., Mariny-Bettolo G. // Stroat. Chem. Acta, 1957, v. 29, s. 363 [CA 1959, 53:16137d].
- [14] Misiti D., de Marchi F., Rosnati V. // J. Med. Chem., 1962, v. 5, №6, p. 1285.
- [15] Bohme H., Lindenberg K., Priesner H. // Arch. Pharm., 1968, B. 301, №5, S. 326.