

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИОГИДАНТОИНОВ РЯДА СПИНАЦИНА И ТЕТРАГИДРО- $\beta$ -КАРБОЛИНА

М.Г. Абрамянц<sup>1</sup>, И.Д. Одарюк<sup>2</sup>, Е.М. Кравченко<sup>2</sup>, Д.А. Ломов<sup>1</sup>

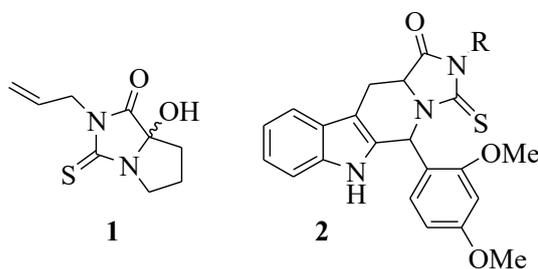
<sup>1</sup>Институт физико-органической химии и углекислоты  
им. Л.М. Литвиненко, г. Донецк

<sup>2</sup>Донецкий национальный университет, г. Донецк

Усовершенствованным методом синтезирован ряд производных конденсированных тиогидантоинов спинацина и  $\beta$ -карболина. Полученные соединения обладают интенсивной хемилюминесценцией в щелочных растворах диметилсульфоксида и диметилформаида.

**Ключевые слова** Хемилюминесценция, тиогидантоины, спинацин,  $\beta$ -карболин.

Производные конденсированных тиогидантоинов в настоящее время интенсивно изучаются [1, 2]. Данный факт обусловлен обнаружением у них широкого спектра фармакологической активности [2]. Тиогидантоиновый фрагмент присутствует в структуре ряда природных соединений. Так, производное 2-аллилтиогидантоина, аннелированное с ядром пирролидина **1**, содержится в корнях хрена обыкновенного (*Armoracia rusticana*) и обладает противовоспалительной и нейротрофической активностью [3]. В последнее время получен ряд соединений данного класса с различными видами биологической активности, среди которых выявлены вещества с антиандрогенной [4], иммуномодулирующей [5], антибактериальной [6], противовоспалительной [7], антиконвульсивной активностями [8]. Из уже синтезированных конденсированных тиогидантоинов тетрагидро- $\beta$ -карболина следует отметить ряд производных **2**, перспективных как ингибиторы фосфодиэстераз [9].



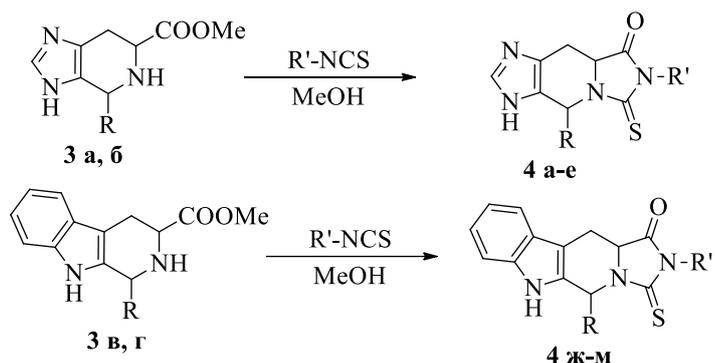
Ряд производных моноциклических тиогидантоинов, в частности 3-(*n*-бромфенил)-5-метилтиогидантоин, связываются с человеческим сывороточным альбумином крови (транспортный белок), образуя комплексы с интенсивной флуоресценцией [10]. Недавно обнаружено, что 5-арилдентиогидантоины также могут образовывать флуоресцентные комплексы с ДНК, что может быть использовано в конструировании зондов для исследований физико-химических, биохимических и биологических систем [11]. Сведения о работах по исследованию хемилюминесценции конденсированных производных тиогидантоинов в литературе отсутствуют.

Конденсированные тиогидантоины получают взаимодействием эфиров ароматических 2-формилкарбоновых кислот с *N*-фенилтиогидантоином в среде спирта в присутствии основных катализаторов [12] либо сплавлением  $\alpha$ -аминокислот с тиомочевинной [13].

Авторами работы [14] осуществлен синтез гидантоиновых и тиогидантоиновых производных тетрагидро- $\beta$ -карболина путем конденсации 1-метил(фенил)тетрагидро- $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты с замещенными цианатами или изотиоцианатами в среде ацетона и ДМСО. Продукты реакции выделялись путем отгонки растворителей в вакууме с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии и перекристаллизации из спирта.

В разработанной нами модификации метода получения конденсированных тиогидантоинов в качестве исходных реагентов используются основания метиловых эфиров  $\alpha$ -аминокислот, что позволяет не применять высококипящие растворители, требующие последующей отгонки в вакууме, а также дополнительную очистку продуктов реакции. Реакция протекает с высокими выходами в спиртовой среде при непродолжительном кипячении, причем продукты реакции выпадают в осадок и не требуют дополнительной очистки.

Взаимодействие эфиров **3 а-г** с эквимольными количествами замещенных изотиоцианатов в среде метанола приводит к соответствующим тиогидантоиновым производным **4 а-м** с выходами 71 – 94 %.



R = Ph, R' = а; R = R' = Ph б; R = Ph, R' = 4-EtOPh в;

R = 4-ClPh, R' = г; R = 4-ClPh, R' = Ph д;

R = 4-ClPh, R' = 4-EtOPh е; R = 2-HOPh, R' = ж;

R = 2-HOPh, R' = Ph з; R = 2-HOPh, R' = 4-EtOPh и;

R = 3-NO<sub>2</sub>Ph, R' = к; R = 3-NO<sub>2</sub>Ph, R' = Ph л;

R = 3-NO<sub>2</sub>Ph, R' = 4-EtOPh м

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4 а-м**, помимо сигналов протонов, отнесенных к заместителям тиогидантоинового фрагмента, присутствуют сигналы протонов метиленовых групп тетрагидропиридинового фрагмента в виде дублет-дублетов при 2,93-3,23 и 3,20-3,56 м.д. с КССВ 14,4-15,2 Гц, а также синглет метинового протона при 6,56-7,05 м.д. Значительный сдвиг сигнала метинового протона в более слабую область спектра по сравнению с ЯМР <sup>1</sup>H спектрами эфиров **3 а-г** можно объяснить взаимным электроноакцепторным влиянием ароматического и тиогидантоинового циклов. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C конденсированных тиогидантоинов **4 а-м** наблюдаются сигналы атомов углерода метиленовой группы тетрагидропиридинового фрагмента при 23,1-25,8 м.д., метиновой группы тетрагидропиридинового фрагмента при 56,5-58,6 м.д. и углового атома углерода при 53,3-57,9 м.д. Также присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной и тиокарбонильной групп при 172,4-174,4 м.д. и 180,7-182,4 м.д. соответственно.

Изучение хемилюминесцентных свойств синтезированных тиогидантоинов проводилось на хемилюминесцентной установке, собранной в научно-исследовательской лаборатории кафедры биохимии ДонНУ [15], на примерах соединений **4 б, е, ж**. Ход измерений заключался в предварительном инкубировании при 308 К реакционной системы с исследуемыми растворами соединений **4 б, е, ж**. В течение определенного времени регистрировали темновой ток и затем, используя систему ввода, добавляли метанольный раствор NaOH и проводили измерение интенсивности хемилюминесценции.

Специальными опытами показано, что барботация исследуемых растворов воздухом не влияет на интенсивность хемилюминесценции, следовательно, причиной свечения не являются окислительные процессы с участием кислорода воздуха.

При введении в растворы соединений **4 б, е, ж** в ДМСО эквимольного количества метанольного раствора NaOH в концентрации 1,0 ммоль (момент введения показан стрелкой) наблюдается резкий всплеск хемилюминесцентного свечения, интенсивность которого составляет 743, 1465 и 1118 мВ соответственно. Через 0,2 – 1 с после всплеска свечения наблюдается его постепенное затухание, скорость которого прямо пропорционально зависит от первоначальной интенсивности (рис. 1).

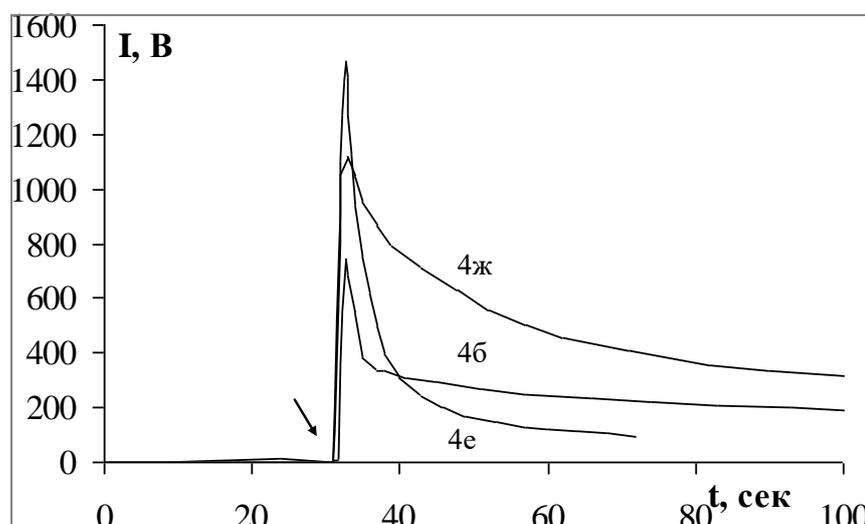


Рис. 1. Кинетические кривые хемилюминесценции соединений **4 б, е, ж** в концентрациях 1,0 ммоль в ДМСО до и после введения 1,0 ммоль раствора NaOH

При введении в растворы соединений **4 б, е, ж** в ДМФА эквимольного количества метанольного раствора NaOH в концентрации 1,0 ммоль (момент введения показан стрелкой) наблюдается резкий всплеск хемилюминесцентного свечения, интенсивность которого составляет 744, 454 и 269 мВ соответственно. Через 0,05 – 4,4 с после всплеска свечения наблюдается его спад, причем для соединений **4 б, е** – резкий, а для соединения **4 ж** – постепенный (рис 2).

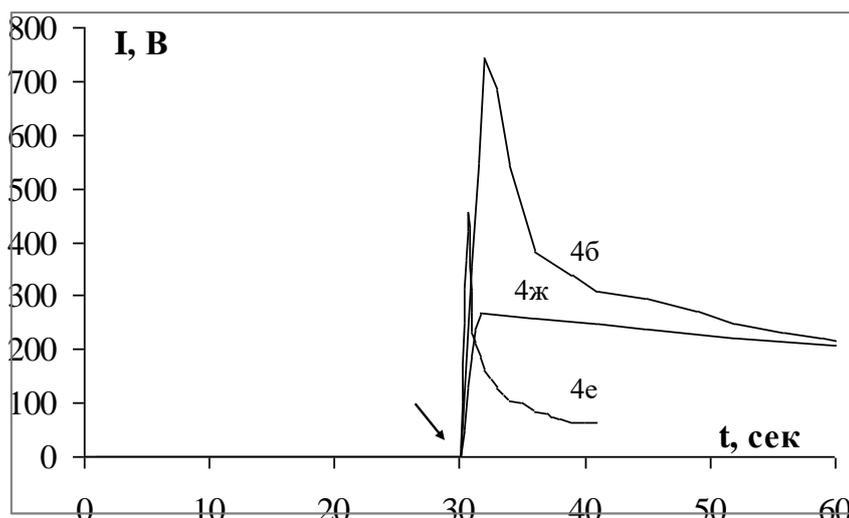
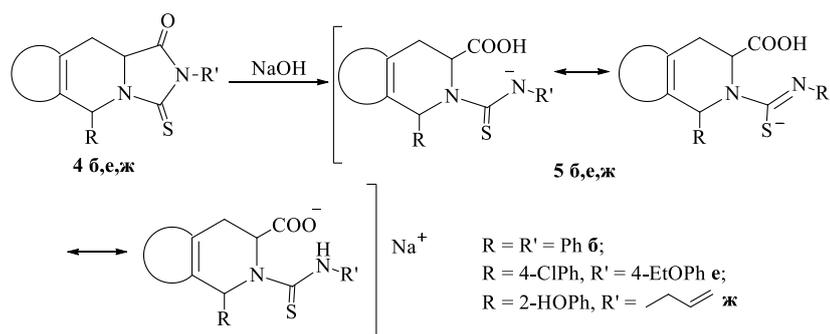


Рис. 2. Кинетические кривые хемилюминесценции соединений **4 б, е, ж** в концентрациях 1,0 ммоль в ДМФА до и после введения 1,0 ммоль раствора NaOH

Сравнение кинетических кривых хемилюминесценции исследуемых соединений в щелочных растворах ДМСО и ДМФА показывает, что интенсивность свечения производного **4 б** практически не зависит от природы растворителя и в обоих случаях достигает 744 мВ. В то же время, интенсивность хемилюминесценции производных **4е, ж** значительно зависит от природы растворителя: в растворах ДМСО интенсивность их свечения в 3 – 4 раза выше, чем в растворах ДМФА.

Выяснение механизма хемилюминесценции соединений **4 б, е, ж** требует отдельного исследования. Можно предположить, что в растворах ДМСО и ДМФА производные **4 б, е, ж** могут претерпевать щелочной гидролиз с образованием натриевых солей замещенных тиомочевин **5 б, е, ж**, что можно подтвердить данными работы [16], посвященной синтезу и гидролизу гидантоиновых производных спинацина.



### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе BRUKER AVANCE<sup>II</sup> (400 и 100 МГц, соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Метилловые эфиры **3 а-г** получали по методам [16, 17].

Общая методика получения тиогидантоинов спинацина и 1,2,3,4-тетрагидро-9*H*- $\beta$ -карболина **4 а-м**. Растворяли 1 ммоль соединений **3 а-г** в 10 мл метанола, прибавляли 1 ммоль соответствующего изотиоцианата и нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Выпавший после охлаждения продукт реакции отфильтровывали и промывали метанолом.

**7-Аллил-4-фенил-6-тиоксо-3,4,6,7,8а,9-гексагидро-8*H*-диимидазо[1,5-*a*:4',5'-*d*]пиридин-8-он 4 а.** Выход 71%.  $T_{\text{пл}}$  153 – 154 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2,94 дд (1H,  $\text{H}^9$   $J$  14,4 Гц,  $j$  11,2 Гц); 3,23 дд (1H,  $\text{H}^9$ ,  $J$  15,0 Гц,  $j$  6,2 Гц); 4,35 д (2H,  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ,  $J$  4,0 Гц); 4,87 дд (1H,  $\text{H}^{\delta a}$ ,  $J$  10,2 Гц,  $j$  6,2 Гц); 5,08-5,13 м (2H,  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ); 5,81 о (1H,  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ); 6,60 с (1H,  $\text{H}^4$ ); 7,27-7,47 м (5H, Ph); 7,63 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 25,8  $\text{C}^9\text{H}_2$ ; 44,9  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ; 57,5  $\text{CH}^4$ ; 57,8  $\text{C}^{\delta a}\text{H}$ ; 118,9  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ; 129,8; 130,3; 133,6  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ; 138,0  $\text{C}^2\text{H}$ ; 141,1; 174,4 C=O; 182,0 C=S.

**4,7-Дифенил-6-тиоксо-3,4,6,7,8а,9-гексагидро-8*H*-диимидазо[1,5-*a*:4',5'-*d*]пиридин-8-он 4 б.** Выход 92%.  $T_{\text{пл}}$  240 – 241 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3,16-3,31 м (2H,  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^9$ ); 4,99 дд (1H,  $\text{H}^{\delta a}$ ,  $J$  10,0 Гц,  $j$  6,4 Гц); 6,70 с (1H,  $\text{H}^4$ ); 7,30-7,40 м (5H, Ph); 7,44-7,55 м (5H, Ph); 7,66 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 25,8  $\text{C}^9\text{H}_2$ ; 57,7  $\text{CH}^4$ ; 57,9  $\text{C}^{\delta a}\text{H}$ ; 127,9; 129,8; 130,0; 130,4; 130,7; 130,8; 131,0; 131,9; 135,5; 138,0  $\text{C}^2\text{H}$ ; 141,1; 174,3 C=O; 182,4 C=S.

**7-(4-Этоксифенил)-4-фенил-6-тиоксо-3,4,6,7,8а,9-гексагидро-8*H*-диимидазо[1,5-*a*:4',5'-*d*]пиридин-8-он 4 в.** Выход 91%.  $T_{\text{пл}}$  246 – 248 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1,33 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $J$  14,0 Гц); 3,16 дд (1H,  $\text{H}^9$ ,  $J$  15,2 Гц,  $j$  10,6 Гц); 3,26 дд (1H,  $\text{H}^9$ ,  $J$  15,2 Гц,  $j$  6,4 Гц); 4,05 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $J$  14,0 Гц); 4,95 дд (1H,  $\text{H}^{\delta a}$ ,  $J$  10,4 Гц,  $j$  6,4 Гц); 6,68 с (1H,  $\text{H}^4$ ); 6,98 д (2H,  $\text{H}^{3'}$ ,  $\text{H}^{5'}$ ,  $J$  9,2 Гц); 7,23 д (2H,  $\text{H}^{2'}$ ,  $\text{H}^{6'}$ ,  $J$  8,8 Гц); 7,30-7,35 м (3H, Ph); 7,52 д (2H, Ph,  $J$  7,2 Гц) 7,66 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14,5  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 23,6  $\text{C}^9\text{H}_2$ ; 55,5  $\text{C}^4\text{H}_2$ ; 55,7  $\text{C}^{\delta a}\text{H}$ ; 63,1  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 109,5; 114,1; 125,7; 127,7; 127,8; 128,1; 128,2; 130,0; 135,9; 139,0  $\text{C}^2\text{H}$ ; 158,4; 172,4 C=O; 180,6 C=S.

**7-Аллил-4-(4-хлорфенил)-6-тиоксо-3,4,6,7,8а,9-гексагидро-8*H*-диимидазо[1,5-*a*:4',5'-*d*]пиридин-8-он 4 г.** Выход 81%.  $T_{\text{пл}}$  233 – 235 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2,93 дд (1H,  $\text{H}^9$   $J$  15,2 Гц,  $j$  10,0 Гц); 3,20 дд (1H,  $\text{H}^9$ ,  $J$  14,4 Гц,  $j$  5,2 Гц); 4,34 д (2H,  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ,  $J$  4,0 Гц); 4,86 дд (1H,  $\text{H}^{\delta a}$ ,  $J$  10,8 Гц,  $j$  6,4 Гц); 5,07-5,12 м (2H,  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ); 5,80

о (1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 6,56 с (1H, H<sup>4</sup>); 7,39 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, J 8,0 Гц); 7,46 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, J 8,0 Гц); 7,63 с (1H, H<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 24,0 C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>; 43,4 CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; 55,7 CH<sup>4</sup>; 55,9 C<sup>8a</sup>H; 117,4 CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; 128,5; 128,7; 130,1; 131,0; 132,1 CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; 132,9; 136,5; 138,5; 172,8; C=O; 180,7 C=S.

**7-Фенил-4-(4-хлорфенил)-6-тиоксо-3,4,6,7,8а,9-гексагидро-8H-диимидазо[1,5-а:4',5'-d]пиридин-8-он 4 д.** Выход 69%. T<sub>пл</sub> 200 – 202 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3,18-3,25 м (2H, H<sup>9</sup>, H<sup>9</sup>); 4,98 дд (1H, H<sup>8a</sup>, J 10,0 Гц, j 6,8 Гц); 6,68 с (1H, H<sup>4</sup>); 7,37 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, J 7,6 Гц); 7,42-7,48 м (6H, Ph, H<sup>2</sup>); 7,56 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, J 7,6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 24,2 C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>; 55,4 C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>; 55,7 C<sup>8a</sup>H; 113,2; 125,4; 127,7; 128,4; 131,0; 133,8; 135,4; 137,1; 137,9; 140,6; 157,1; 172,4 C=O; 180,7 C=S.

**4-(4-Хлорфенил)-7-(4-этоксифенил)-6-тиоксо-3,4,6,7,8а,9-гексагидро-8H-диимидазо[1,5-а:4',5'-d]пиридин-8-он 4 е.** Выход 93%. T<sub>пл</sub> 227 – 228 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,33 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> J 14,0 Гц); 3,16 дд (1H, H<sup>9</sup>, J 14,8 Гц, j 10,2 Гц); 3,25 дд (1H, H<sup>9</sup>, J 15,2 Гц, j 6,4 Гц); 4,05 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> J 14,0 Гц); 4,94 дд (1H, H<sup>8a</sup>, J 10,4 Гц, j 6,4 Гц); 6,65 с (1H, H<sup>4</sup>); 6,99 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, J 8,8 Гц); 7,23 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, J 8,8 Гц); 7,41 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, J 8,8 Гц); 7,56 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, J 8,8 Гц); 7,68 с (1H, H<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 15,1 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 24,0 C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>; 55,7 C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>; 56,1 C<sup>8a</sup>H; 63,8 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 114,7; 126,3; 128,7; 130,3; 130,6; 132,9; 136,5; 138,5; 159,0; 172,9 C=O; 181,4 C=S.

**2-Аллил-5-(2-гидроксифенил)-3-тиоксо-2,3,5,6,11,11а-гексагидро-1H-имидазо[1',5':1,6]пиридо[3,4-б]индол-1-он 4 ж.** Выход 92%. T<sub>пл</sub> 108 – 110 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2,90 т (1H, H<sup>11</sup> J 23,6 Гц); 3,45 дд (1H, H<sup>11</sup> J 14,8 Гц, j 5,2 Гц); 4,33-4,43 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,09-5,14 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,18 к (1H, H<sup>11a</sup>, J 10,8 Гц); 5,85 о (1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 6,87 с (1H, H<sup>5</sup>); 6,99 т (1H, H<sup>5</sup>, J 14,8 Гц); 7,05 т (1H, H<sup>8</sup>, J 14,8 Гц); 7,15 т (1H, H<sup>4</sup>, J 14,8 Гц); 7,21-7,28 м (2H, H<sup>7</sup>, H<sup>3</sup>); 7,33-7,36 м (2H, H<sup>9</sup>, H<sup>6</sup>); 7,50 д (1H, H<sup>10</sup>, J 7,6 Гц); 9,94 уш. с (1H, OH); 10,46 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 23,4 C<sup>11</sup>H<sub>2</sub>; 43,2 CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; 53,3 C<sup>11a</sup>H; 58,3 C<sup>5</sup>H; 104,6; 112,1; 116,4; 117,3 CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; 118,5; 119,3; 119,5; 121,8; 125,5; 126,1; 129,5; 129,9; 132,2; 132,9 CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; 137,0; 155,3; 173,5 C=O; 180,7 C=S.

**5-(2-Гидроксифенил)-2-фенил-3-тиоксо-2,3,5,6,11,11а-гексагидро-1H-имидазо[1',5':1,6]пиридо[3,4-б]индол-1-он 4 з.** Выход 79%. T<sub>пл</sub> 276 – 278 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3,16 т (1H, H<sup>11</sup> J 26,8 Гц); 3,47 дд (1H, H<sup>11</sup> J 14,8 Гц, j 5,6 Гц); 5,31 дд (1H, H<sup>11a</sup>, J 10,8 Гц, j 6,0 Гц); 6,82 т (1H, H<sup>5</sup>, J 15,2 Гц); 6,90 д (1H, H<sup>3</sup>, J 8,0 Гц); 7,01 т (1H, H<sup>9</sup>, J 14,4 Гц); 7,07 т (1H, H<sup>8</sup>, J 14,4 Гц); 7,17 т (1H, H<sup>4</sup>, J 15,2 Гц); 7,35 д (1H, H<sup>10</sup>, J 8,0 Гц); 7,38-7,51 м (6H, Ph, H<sup>6</sup>); 7,53 д (1H, H<sup>7</sup>, J 8,0 Гц); 10,02 уш. с (1H, OH); 10,50 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 23,4 C<sup>11</sup>H<sub>2</sub>; 53,5 C<sup>11a</sup>H; 58,6 C<sup>5</sup>H; 104,7; 112,1; 116,4; 118,5; 119,6; 121,9; 125,4;

126,1; 129,2; 129,5; 129,6; 130,2; 132,9; 134,0; 137,0; 155,4; 173,4 C=O; 180,9 C=S.

**2-(4-Этоксифенил)-5-(2-гидроксифенил)-3-тиоксо-2,3,5,6,11,11а-гексагидро-1H-имидазо[1',5':1,6]пиридо[3,4-b]индол-1-он 4 и.** Выход 76%.  $T_{пл}$  275 – 277 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,29 т (3H,  $CH_2CH_3$   $J$  13,6 Гц); 3,09 т (1H,  $H^{11}$   $J$  23,2 Гц); 3,43 дд (1H,  $H^{11'}$   $J$  15,0 Гц,  $j$  5,0 Гц); 4,01 к (2H,  $CH_2CH_3$   $J$  13,6 Гц); 5,23 дд (1H,  $H^{11a}$ ,  $J$  10,4 Гц,  $j$  5,8 Гц); 6,77 т (1H,  $H^{5'}$ ,  $J$  15,2 Гц); 6,85 д (1H,  $H^{3'}$ ,  $J$  8,0 Гц); 6,90 с (1H,  $H^5$ ); 6,94-6,98 м (3H,  $H^9$ ,  $H^{3''}$ ,  $H^{5''}$ ); 7,02 т (1H,  $H^8$ ,  $J$  14,8 Гц); 7,12 т (1H,  $H^4$ ,  $J$  14,8 Гц); 7,23 д (2H,  $H^{2''}$ ,  $H^{6''}$ ,  $J$  8,8 Гц); 7,30 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  8,0 Гц); 7,37 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  7,2 Гц); 7,48 д (1H,  $H^{10}$ ,  $J$  7,6 Гц); 9,91 уш. с (1H, OH); 10,45 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 15,4  $CH_2CH_3$ ; 23,5  $C^{11}H_2$ ; 53,6  $C^{11a}H$ ; 58,5  $C^5H$ ; 63,8  $CH_2CH_3$ ; 104,8; 112,2; 114,9; 116,5; 118,5; 119,4; 119,6; 122,0; 125,5; 126,2; 126,4; 129,7; 130,3; 130,7; 133,0; 137,1; 155,5; 159,1; 173,7 C=O; 181,4 C=S.

**2-Аллил-5-(3-нитрофенил)-3-тиоксо-2,3,5,6,11,11а-гексагидро-1H-имидазо[1',5':1,6]пиридо[3,4-b]индол-1-он 4 к.** Выход 90%.  $T_{пл}$  213 – 215 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2,95 дд (1H,  $H^{11}$   $J$  14,8 Гц,  $j$  11,2 Гц); 3,49 дд (1H,  $H^{11'}$   $J$  14,4 Гц,  $j$  5,2 Гц); 4,35 д (2H,  $CH_2-CH=CH_2$   $J$  4,0 Гц); 5,09 к (1H,  $H^{11a}$ ,  $J$  10,4 Гц); 5,11-5,15 м (2H,  $CH_2-CH=CH_2$ ); 5,80 о (1H,  $CH_2-CH=CH_2$ ); 6,99 с (1H,  $H^5$ ); 7,05 т (1H,  $H^9$ ,  $J$  14,8 Гц); 7,12 т (1H,  $H^8$ ,  $J$  14,6 Гц); 7,31 д (1H,  $H^{10}$ ,  $J$  7,6 Гц); 7,58 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  7,6 Гц); 7,67 т (1H,  $H^{5'}$ ,  $J$  16,0 Гц); 7,92 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  8,0 Гц); 8,21 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  8,8 Гц); 8,35 с (1H,  $H^2$ ); 10,99 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 23,2  $C^{11}H_2$ ; 43,3  $CH_2-CH=CH_2$ ; 55,1  $C^{11a}H$ ; 56,5  $C^5H$ ; 106,7; 112,0; 117,3  $CH_2-CH=CH_2$ ; 119,0; 119,6; 122,6; 123,8; 123,9; 126,0; 130,7; 130,8; 132,0  $CH_2-CH=CH_2$ ; 135,4; 137,3; 141,0; 148,2; 173,2 C=O; 180,5 C=S.

**2-Фенил-5-(3-нитрофенил)-3-тиоксо-2,3,5,6,11,11а-гексагидро-1H-имидазо[1',5':1,6]пиридо[3,4-b]индол-1-он 4 л.** Выход 94%.  $T_{пл}$  230 – 232 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3,23 дд (1H,  $H^{11}$   $J$  16,0 Гц,  $j$  11,2 Гц); 3,56 дд (1H,  $H^{11'}$   $J$  14,8 Гц,  $j$  5,6 Гц); 5,12 к (1H,  $H^{11a}$ ,  $J$  16,8 Гц); 7,05-7,08 м (2H,  $H^5$ ,  $H^9$ ); 7,13 т (1H,  $H^8$ ,  $J$  15,2 Гц); 7,61 д (1H,  $H^7$ ,  $J$  7,6 Гц); 7,33 д (1H,  $H^{10}$ ,  $J$  7,6 Гц); 7,70 т (1H,  $H^{5'}$ ,  $J$  16,0 Гц); 7,98 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  8,0 Гц); 8,23 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  8,8 Гц); 8,40 с (1H,  $H^2$ ); 11,01 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 23,1  $C^{11}H_2$ ; 55,2  $C^{11a}H$ ; 56,8  $C^5H$ ; 106,8; 112,0; 126,1; 129,2; 129,4; 130,7; 130,8; 133,9; 135,7; 137,3; 141,0; 148,3; 173,0 C=O; 180,8 C=S.

**2-(4-Этоксифенил)-5-(3-нитрофенил)-3-тиоксо-2,3,5,6,11,11а-гексагидро-1H-имидазо[1',5':1,6]пиридо[3,4-b]индол-1-он 4 м.** Выход 85%.  $T_{пл}$  278 – 280 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,34 т (3H,  $CH_2CH_3$   $J$  14,0 Гц); 3,19 дд (1H,  $H^{11}$   $J$  15,0 Гц,  $j$  12,2 Гц); 3,53 дд (1H,  $H^{11'}$   $J$  15,2 Гц,  $j$  6,0 Гц); 4,05 к (2H,  $CH_2CH_3$   $J$  13,8 Гц); 5,10 дд (1H,  $H^{11a}$ ,  $J$  10,4 Гц,  $j$  6,0 Гц); 6,99 д (2H,  $H^{3''}$ ,  $H^{5''}$ ,  $J$  9,2 Гц); 7,05-7,08 м (2H,  $H^5$ ,  $H^7$ ); 7,14 т

(1H, H<sup>8</sup>, J 14,8 Гц); 7,26 д (2H, H<sup>2''</sup>, H<sup>6''</sup>, J 8,8 Гц); 7,34 т (1H, H<sup>9</sup>, J 14,8 Гц); 7,61 д (1H, H<sup>10</sup>, J 7,6 Гц); 7,70 т (1H, H<sup>5'</sup>, J 16,0 Гц); 7,97 д (1H, H<sup>6'</sup>, J 7,6 Гц); 8,24 д (1H, H<sup>4'</sup>, J 8,0 Гц); 8,39 с (1H H<sup>2'</sup>); 11,01 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 15,1 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 23,2 C<sup>11</sup>H<sub>2</sub>; 55,2 C<sup>11a</sup>H; 56,7 C<sup>5</sup>H; 63,8 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 106,8; 112,0; 114,8; 119,0; 122,6; 123,9; 124,0; 126,1; 126,2; 130,5; 130,7; 135,7; 137,3; 141,1; 148,2; 159,0; 173,2 C=O; 181,3 C=S.

**Методика измерения хемилюминесценции производных 4 б, е, ж.** Для исследования хемилюминесценции соединений **4 б, е, ж** использовали термостатируемый реактор, снабженный системой ввода и барботации. Раствор NaOH в метаноле готовили заранее и стандартизировали титрованием. Перед добавлением раствора щелочи проводили регистрацию темного тока в течение 30 с для растворов в ДМСО и 40 с для растворов в ДМФА. Для введения в реакционную смесь щелочного раствора использовали систему ввода. Перемешивание реакционной смеси обеспечивали интенсивной барботацией воздухом. В отдельных экспериментах показано, что барботация не влияет на интенсивность хемилюминесценции. Навески исследуемых веществ растворяли в ДМСО или в ДМФА в реакционном сосуде непосредственно перед опытом. Объем реакционной смеси составлял 5,5 мл.

#### Список литературы

1. Cho S., Kim S-H., Shin D. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 164. P. 517-545.
2. Elhady H.A. [et al.] Synthesis, Reactions and Applications of 2-Thiohydantoin // *Acta Pol. Pharm.* 2019. V. 76. № 6. P. 971-986.
3. Lee T.H. [et al.] Thiohydantoin and Hydantoin Derivatives from the Roots of *Armoracia rusticana* and Their Neurotrophic and Anti-neuroinflammatory Activities // *J. Nat. Prod.* 2019. V. 82, № 11. P. 3020–3024.
4. Xu X. [et al.] Discovery of pyridine tetrahydroisoquinoline thiohydantoin derivatives with low blood-brain barrier penetration as the androgen receptor antagonists // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. V. 192. P. 112-196.
5. Blanc M. [et al]. Synthesis and Immunomodulating Activity of 1-Amino-2-Thiohydantoin Derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 1992. V. 27. P. 839–843.
6. Lazewska D. [et al]. The Lipophilicity Estimation of 5-Arylidene Derivatives of (2-Thio)hydantoin with Antimycobacterial Activity // *Biomed. Chromatogr.* 2007. V. 21. P. 291-298.
7. Santos L.C. [et al]. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of New Thiazolidine-2,4-diones, 4-thioxothiazolidinones and 2-thioxoimidazolidinones // *Heterocycl. Commun.* 2005. V. 11. P. 121-128.
8. Habib M.M.W., Abdelfattah M.A.O., Abadi A.H.. Design and Synthesis of Novel Phenylpiperazine Derivatives as Potential Anticonvulsant Agents // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2015. V. 348. P. 868-874.
9. Abadi A.H. [et al]. Synthesis, Molecular Modeling, and Biological Evaluation of Novel Tetrahydro-β-Carboline Hydantoin and Tetrahydro-β-Carboline

- Thiohydantoin Derivatives as Phosphodiesterase 5 Inhibitors // *Int. J. Med. Chem.* 2011. V. 2011. P. 1-9.
10. Cui F. [et al]. The binding of 3-(p-bromophenyl)-5-methylthiohydantoin with human serum albumin: Investigation by fluorescence spectroscopy and molecular model // *J. Lumin.* 2007. V. 127. P. 409-415.
  11. Majouga A.G. [et al]. Novel DNA fluorescence probes based on 2-thioxo-tetrahydro-4H-imidazol-4-ones: synthetic and biological studies // *Tetrahedron Lett.* 2012. V. 53. P. 51–53.
  12. Yao C.-H. [et al]. Design, synthesis and anticancer evaluation of  $\beta$ -carboline-1-one hydantoin // *Future Med. Chem.* 2020. V. 12. P. 183–192.
  13. Wang Z.D., Sheikh S.O., Zhang Y. A Simple Synthesis of 2-Thiohydantoin // *Molecules* 2006. V. 11. P. 739-750.
  14. Lopez-Rodriguez M.L. [at al]. Stereospecificity in the Reaction of Tetrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylic Acids with Isocyanates and Isothiocyanates Kinetic vs Thermodynamic Control // *J. Org. Chem.* 1994. V. 59. P. 1583-1585.
  15. Shendrik A.N. [et al]. Radical formation during phenol oxidation in aqueous media // *Int. J. Chem. Kinet.* 2012. V. 44. № 6. P. 414-422.
  16. Klutchko S. [et al]. 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylic Acids (Spinacines) // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. V. 28. P. 97-108.
  17. Ломов Д.А., Абрамянц М.Г., Завязкина Т.И. Дегидрирование 1-арил(гетарил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H- $\beta$ -карболин-3-карбоновых кислот и их эфиров диметилсульфоксидом // *ЖОрХ* 2016. Т. 52. № 11. С. 1617-1621.

*Об авторах:*

АБРАМЯНЦ Маргарита Григорьевна – кандидат химических наук, научный сотрудник отдела исследований радикальных реакций ГБУ "Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко" (83114, ДНР, г. Донецк, ул. Розы Люксембург, 70); e-mail: abramyancz@list.ru

ОДАРЮК Иван Дмитриевич – кандидат химических наук, доцент кафедры биохимии и органической химии ГОУ ВПО "Донецкий национальный университет" (283001, ДНР, г. Донецк, ул. Университетская, 24); e-mail: odaryuk.iv@gmail.com

КРАВЧЕНКО Елена Михайловна – старший преподаватель кафедры биохимии и органической химии ГОУ ВПО "Донецкий национальный университет" (283001, ДНР, г. Донецк, ул. Университетская, 24); e-mail: elena\_grazhina@mail.ru

ЛОМОВ Дмитрий Александрович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела исследований радикальных реакций ГБУ "Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко", (83114, ДНР, г. Донецк, ул. Розы Люксембург, 70); e-mail: lomov\_dmitrii@mail.ru

**SYNTHESIS AND STUDY OF THE CHEMILUMINESCENT  
PROPERTIES OF CONDENSED THIOHYDANTOINS OF THE  
SERIES OF SPINACIN AND TETRAHYDRO- $\beta$ -CARBOLINE**

**M.G. Abramyancz<sup>1</sup>, I.D. Odaryk<sup>2</sup>, E.M. Kravchenko<sup>2</sup>, D.A. Lomov<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>*L.M. Litvinenko Institute of physical organic and coal chemistry, Donetsk*

<sup>2</sup>*Donetsk National University, Donetsk*

A number of derivatives of condensed thiohydantoin spinacin and  $\beta$ -carboline have been synthesized by an improved method. The resulting compounds have intense chemiluminescence in alkaline solutions of dimethyl sulfoxide and dimethylformamide.

**Keywords:** *chemiluminescence, thiohydantoin, spinacin,  $\beta$ -carboline.*