

продуктов аминометилирования тиомочевина и мочевины при использовании этилендиамина и продукта аминометилирования мочевины при использовании глицина в указанных работах не приводится.

Цель и задачи работы. Цель работы состояла в систематическом изучении аминометилирования мочевины, тиомочевина и гуанидина формальдегидом и диаминами и/или аминокислотами и реализации синтетического потенциала этих реакций.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

✓ выделение и идентификация продуктов аминометилирования мочевины формальдегидом и алифатическими диаминами C_2-C_4 и разработка препаративных методов их получения;

✓ выделение и идентификация продуктов аминометилирования тиомочевина формальдегидом и алифатическим диаминами C_2-C_4 и разработка препаративных методов их получения;

✓ выделение и идентификация продуктов аминометилирования гуанидина гидрохлорида формальдегидом и аминокислотами C_2-C_4 и разработка препаративных методов их получения;

✓ выделение и идентификация продуктов аминометилирования мочевины формальдегидом и аминокислотами C_2-C_4 ;

✓ виртуальный компьютерный скрининг синтезированных веществ на биологическую активность и оценка их фармакологического потенциала.

Объекты исследования. В соответствии с поставленной целью в качестве объектов исследования выбраны мочевина, тиомочевина и гуанидин, которые вводились в реакции аминометилирования с использованием в качестве аминокомпонентов алифатических диаминов и/или аминокислот.

Научная новизна.

1. Впервые проведено систематическое исследование трехкомпонентных конденсаций мочевины и тиомочевина с формальдегидом и алифатическими диаминами, а также двухкомпонентных конденсаций 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины и 1,3-бис(гидроксиметил)тиомочевина с алифатическими диаминами. Установлено, что:

– трехкомпонентные конденсации мочевина – формальдегид – пропан-1,3-диамин, 1:3:1, и тиомочевина – формальдегид – пропан-1,3-диамин, 1:3:1, приводят к

1,3,5,7,11,13,15,17-октаазатрицикло[15.3.1.1^{7,11}]докозан-4,14-диону или -4,14-дитиону, соответственно – макроциклическим основаниям Манниха, которым в качестве субстрата соответствует мочевины или тиомочевины, метиленового компонента – формальдегид, а аминного компонента – пропан-1,3-диамин, с той особенностью строения, что атомы азота каждого из двух пропилендиаминовых фрагментов попарно «сшиты» метиленовыми мостиками, образуя трициклический каркас;

– в результате двухкомпонентных конденсаций 1,3-бис(гидроксиметил)мочевина – пропан-1,3-диамин, 2:1, и 1,3-бис(гидроксиметил)тиомочевина – пропан-1,3-диамин, 1:1, также получают указанные макроциклические основания Манниха;

– трехкомпонентные конденсации мочевины – формальдегид – бутан-1,4-диамин, 1:2:1, и тиомочевины – формальдегид – бутан-1,4-диамин, 1:2:1, дают 5,5'-бутан-1,4-диилбис-(1,3,5-триазинан-2-он или -2-тион, соответственно);

– в результате двухкомпонентных конденсаций 1,3-бис(гидроксиметил)тиомочевина – этан-1,2-диамин, 2:1, и бис(гидроксиметил)тиомочевина – пропан-1,3-диамин, 2:1, получают 5,5'-этан-1,3-диилбис(1,3,5-триазинан-2-тион) или 5,5'-пропан-1,2-диилбис(1,3,5-триазинан-2-тион), соответственно.

2. Впервые целенаправленно изучено аминотетилирование гуанидина гидрохлорида водным формальдегидом и простейшими аминокислотами. Показано, что при соотношении реагентов 1:4:2 оно приводит к бициклическим 3,3'-(1,8-дигидро-2*H*-[1,3,5]триазино[1,2-*a*][1,3,5]триазин-3,7(4*H*,6*H*)-диил)дипропановой и -дипутановой кислот гидрохлоридам, а при соотношении 1:6:3 – к трициклическим 2,5,8-трис-(карбоксо)алкил-2,3,5,6,8,9-гексагидро-1*H*,4*H*,7*H*-2,5,6*a*,8,9*a*-пентааза-3*a*-азонифеналена хлоридам, которые, в свою очередь, могут быть переведены в соответствующие им внутренние соли – цвиттер-ионы в первом случае или бетаины во втором.

3. Впервые осуществлено аминотетилирование 1,3-диалкилмочевин формальдегидом и простейшими аминокислотами, приводящее к терминально замещенным (3,5-диалкил-4-оксо-1,3,5-триазинан-1-ил)карбонным кислотам.

4. Обнаружено, что при действии на *S*-метилизотиомочевины гидробромид водного формальдегида и β -аланина получается циклическая изотиурониевая соль – 3-

[4-(метилсульфанил)-3,6-дигидро-1,3,5-триазин-1(2*H*)-ил]пропановой кислоты гидробромид. Эта реакция – первый пример аминометилирования гидрогалогенидов *S*-алкилизотиомочевин.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты расширяют представления об особенностях аминометилирования субстратов с мочевиным, тиомочевинным, изотиомочевинным и гуанидиновым скелетонами. Выявленная способность мочевины и тиомочевины взаимодействовать с формальдегидом и пропан-1,3-диамином с образованием трициклических макроциклов открывает пути к получению структурно подобных макроциклических систем. Изучение аминометилирования гуанидина гидрохлорида показало, что реакция не ограничивается аминометилированием одного амидинового фрагмента и, в зависимости от соотношения реактантов, приводит к бис- или трициклическим продуктам. Этот факт позволяет прогнозировать условия и маршруты подобных трехкомпонентных конденсаций в гуанидиновом ряду с целью получения би- и трициклических азотсодержащих систем с различными, в том числе функционализированными, заместителями.

Результатом исследования стало получение ряда новых производных триазина (триазинана), а также мочевиного и тиомочевинного мостиковых макроциклов. Большинство полученных соединений можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных веществ, что подтверждено прогнозом их биологического действия. Предложенные методы синтеза новых соединений просты и удобны для лабораторного использования, а в случае необходимости могут быть легко масштабированы в промышленном масштабе.

Методология и методы исследования. Методология органического синтеза и установления строения органических молекул. Методы синтетической органической химии. ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, включая двумерную спектроскопию; ИК спектроскопия, УФ спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР), рентгеноструктурный анализ (РСА). Компьютерное (*in silico*) прогнозирование биологической активности.

Положения, выносимые на защиту:

- ✓ доказательства строения макроциклических продуктов аминометилирования мочевины и тиомочевины формальдегидом и пропан-1,3-диамином и их идентичности продуктам взаимодействия 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины и 1,3-