



*На правах рукописи*

САЙФИНА ЛИЛИЯ ФУАДОВНА

**СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ИЗОЦИАНУРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТИОЛЬНЫЕ, СУЛЬФИДНЫЕ,  
СУЛЬФИНИЛЬНЫЕ, СУЛЬФОНИЛЬНЫЕ ГРУППЫ В N-АЛКИЛЬНОЙ  
ЦЕПИ.**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**1 0 ДЕК 2009**

Казань - 2009

*Сайфина*

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент,  
Фаттахов Саитгарей Галаевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук  
Катаев Владимир Евгеньевич;  
доктор химических наук, профессор  
Гафаров Айрат Нуреевич

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный  
университет» им. И.Н. Ульянова

Защита диссертации состоится 23 декабря 2009 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 022.005.01 при Учреждении Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН по адресу: 420088, г. Казань, ул. акад. Арбузова, 8, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. акад. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

Автореферат разослан 20 ноября 2009 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химический наук



Р.Г. Муратова

**Актуальность работы.** Разнообразные производные 1,3,5-триазина широко применяются в различных областях человеческой деятельности. Эти соединения используются в сельском хозяйстве как инсектициды, фунгициды и гербициды, в текстильной промышленности – в качестве недорогих и качественных красителей, в полимерной промышленности - для получения пластмасс, обладающих высокими электроизоляционными, антикоррозийными и декоративными свойствами. Производные симм-триазина нашли широкое применение в медицине в качестве противоопухолевых, противовирусных, антибактериальных, антигельминтных диуретических и антидиабетических средств, а также для лечения сердечно-сосудистых, нервно-психических заболеваний, воспалительных процессов и т.д. В основном эти соединения представляют собой производные циануровой кислоты, производные же изоциануровой кислоты до сих пор остаются малоизученными соединениями.

Изоциануратам, содержащим различные гетероатомы в N-алкильных цепях посвящено относительно небольшое число публикаций. В основном они относятся к производным диаллилизоцианурата. Изоцианураты, содержащие атомы серы, практически не изучены. Имеющиеся данные касаются в основном соединений полученных в качестве побочных продуктов при изучении свойств других классов соединений (изоцианатов, замещенных тиазолов). Поэтому свойства и возможные области применения серосодержащих изоциануратов не изучались. Также практически не разработаны методы синтеза этих соединений, за исключением нескольких работ, проведенных в лаборатории химико-биологических исследований ИОФХ им.А.Е. Арбузова.

Между тем, введение атома серы в N-алкильную цепь открывает широкие синтетические возможности для конструирования κ-клеточных и макроциклических систем, способных селективно связывать ионы переходных и тяжелых металлов, служить в качестве активных компонентов мембран ионселективных электродов и молекулярных рецепторов, кроме того, на основе этих соединений можно получить ряд биологически активных веществ, обладающих высокой избирательностью воздействия.

В связи с этим актуальным и перспективным представляются исследования по разработке эффективных методов синтеза, отличающихся простотой исполнения и основанных на доступных реагентах, изучение строения, реакционной способности и физиологической активности изоциануратов, содержащих в N-алкильной цепи атом серы.

**Цель работы.** Разработка методов синтеза моно- и бисзамещенных изоциануратов, содержащих в N-алкильной цепи атом серы в различной степени окисления (валентном состоянии) и изучение их химического поведения, а также изучение физиологической (антимикобактериальной) активности соединений полученных на их основе.

**Научная новизна.** Впервые проведено систематическое изучение производных изоциануровой кислоты, содержащих атом серы в N-алкильной цепи;

- получены неизвестные ранее моно- и бисзамещенные изоцианураты, содержащие в N-алкильной цепи на различном расстоянии от изоциануратного цикла атом серы в различных валентных состояниях;
- разработан простой и эффективный метод синтеза макроциклических дисульфидов, содержащих в контуре цикла изоциануратный и сульфидный фрагменты и потенциально редокс-переключаемой дисульфидной функции;

- обнаружено, что поведение 1-[ω-(метоксикарбонилметилтио)алкил]-3,5-диметилизоциануратов при окислении сульфидной группы до сульфинильной перекисью водорода в уксусном ангидриде определяется условиями проведения реакции, числом метиленовых групп между изоциануратным фрагментом и атомом серы и приводит к различным продуктам – сульфоксидам, сульфонам и α-ацилсульфидам, образующихся в результате реакции Пуммерера;
- установлено, что производные тиогликолевой кислоты на основе моно- и бисзамещенных изоциануратов оказывают ингибирующее действие на рост микобактерий туберкулеза в концентрации сравнимой с МИК (минимальная ингибирующая концентрация) изониазида - туберкулостатика I линии. Антимикобактериальная активность некоторых из синтезированных соединений на 1-1,5 порядка превосходит активность изониазида, при этом их токсичность на порядок меньше таковой изониазида.
- синтезировано и охарактеризовано 148 новых соединений.

**Практическая значимость работы** заключается в разработке простых в реализации и базирующихся на доступных исходных эффективных методов синтеза моно- и бисзамещенных изоциануратов, содержащих в N-алкильной цепи атом серы, и на их основе макроциклических структур, а также соединений обладающих антимикобактериальной активностью.

**Апробация работы.** Материалы диссертации докладывались на итоговой конференции Казанского Научного Центра РАН (Казань, 2008), 2-ой Международной конференции «Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных структур» (Казань, 2002), конференции – школе для молодых ученых «Дифракционные методы исследования вещества: от молекул к кристаллам и наноматериалам» (Черноголовка, 2008 г).

**Публикации.** По материалам диссертации имеется 5 публикации, в том числе 3 статьи в центральных изданиях, тезисы 2 докладов на международных и российских конференциях.

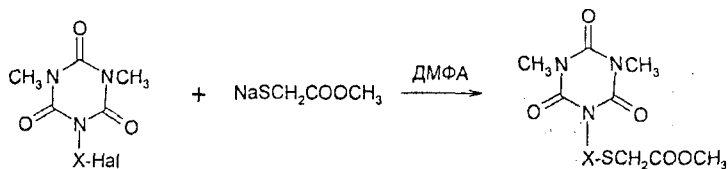
**Объем и структура.** Работа представлена на 176 страницах, содержит 30 таблиц, 18 рисунков и библиографию, включающую 186 наименований. Она состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы. Глава 1 представляет собой анализ методов синтеза производных изоциануровой кислоты. Глава 2 посвящена описанию разработки методов синтеза изоциануратов, содержащих в N-алкильной цепи сульфидные атомы серы и разнообразных структур на их основе, в том числе физиологически активных. Глава 3 – экспериментальная часть.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

### 1. Синтез исходных изоциануратов, содержащих в N-алкильных цепях сульфидные группы.

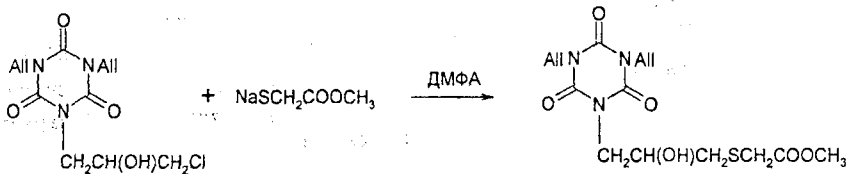
Получение сульфидов алкилированием тиолат-анионов – один из наиболее старых и до сих пор наиболее эффективных методов получения алифатических, ароматических сульфидов, а также сульфидов с гетероциклическими фрагментами.

В качестве алкилирующих агентов были использованы 1-(ω-галогеналкил)-3,5-диметилизоцианураты, 1-замещенные 3,5-(ω-галогеналкил)изоцианураты, 1-(2-гидрокси-3-хлорпропил)-3,5-диаллилизизоцианурат и 1-эпоксипропил-3,5-диметилизоцианурат.

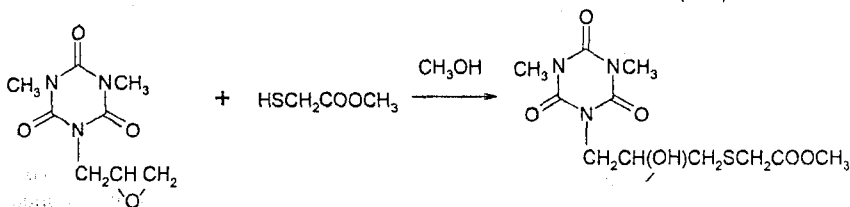


1 a-з (59-94%)

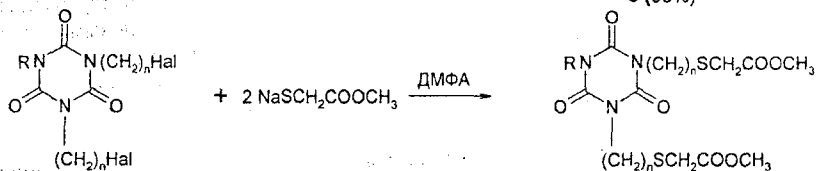
X = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; n=1(1a), 2(1б), 3(1в), 4(1r), 5(1д), 6(1е), 10 (1ж);  
X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (1з)



2 (88%)



3 (96%)



4 a-е, 5 a-в (55-96%)

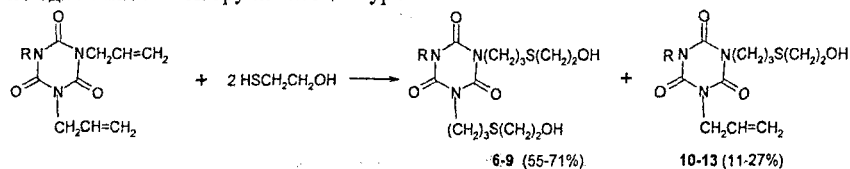
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; n = 1(4a), 2(4б), 3(4в), 4(4r), 5(4д), 6(4е)

R = CH<sub>3</sub>; n = 1(5a), 2 (5б), 4(5в)

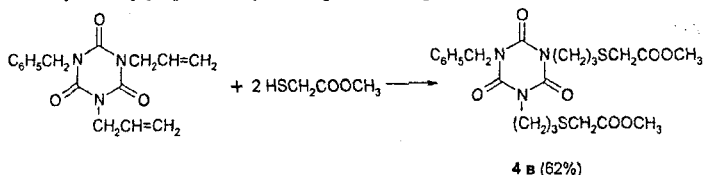
Об образовании целевых продуктов свидетельствует появление в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах синглета метокси группы (3.66-3.74 м.д.), синглета метиленовых протонов SCH<sub>2</sub>CO фрагмента (3.20-3.56 м.д.), а также сдвиг сигналов протонов метиленовой цепочки в сильные поля по сравнению с исходными галогеналкилизиоциануратами. Присоединение тиолов по двойной связи ненасыщенных соединений также является широко используемым методом получения сульфидов с хорошими выходами. Для получения продуктов присоединения по аллильным группам 1,3-

диаллилизотиоциануратов против правила Марковникова реакцию проводилась в присутствии катализатора радикальных процессов.

Взаимодействием 2-сульфанилэтанола или метилового эфира тиогликолевой кислоты с легкодоступными 1-замещенными 3,5-диаллилизотиоциануратами в присутствии катализатора радикальных процессов – динитрила азобисизомаасляной кислоты – были получены 1-замещенные 3,5-бис[3-(2-гидроксиэтилтио)пропил]изоцианураты (6-9) с выходами 55-70%, а также 1-бензил-3,5-бис[3-(метоксикарбонилметилтио)пропил]изоцианурат с выходом 62% (4в). Кроме того, из реакционной смеси были выделены продукты присоединения по одной аллильной группе изоцианурата.



R = CH<sub>3</sub> (6,10), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (7,11), CH<sub>3</sub>OC(O)CH<sub>2</sub> (8,12), CNCH<sub>2</sub> (9,13)



Присоединение различных тиолов по двойным связям 1-замещенных диаллилизотиоциануратов является удобным методом получения разнообразных сульфидов в больших количествах, что обусловлено доступностью исходного – диаллилизотиоцианурата. Однако, в этом случае расстояние между изоциануратным фрагментом и атомом серы ограничено только тремя метиленовым группам,

Производные изоциануровой кислоты, содержащие в N-алкильной цепи сульфидный атом серы, полученные вышеописанными методами, являются ключевыми исходными для дальнейших синтезов.

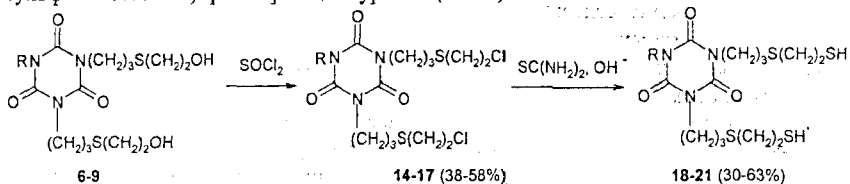
## 2. Синтез макроциклических и физиологически активных соединений на основе серасодержащих изоциануратов.

### 2.1. Макроциклы на основе 1-замещенных-3,5-бис[3-(2-гидроксиэтилтио)пропил]изоциануратов.

Макроциклические соединения, содержащие в контуре макроцикла изоциануратный фрагмент, атомы серы и дисульфидную функцию перспективны в качестве активных компонентов мембран ионселективных электродов и молекулярных рецепторов. Их можно использовать для моделирования биологических систем, в которых участвуют атомы серы. В связи с вышеизложенным, была поставлена задача синтеза макроциклических соединений в ряду изоциануратов, содержащих в структуре не только редокс-переключаемый дисульфидный фрагмент, но и сульфидные атомы серы, способные как к комплексообразованию, так и к окислению.

Обработкой 1-замещенных 3,5-бис[3-(2-гидроксиэтилтио)пропил]изоциануратов (6-9) хлористым тионилем получены соответствующие 1-замещенные 3,5-

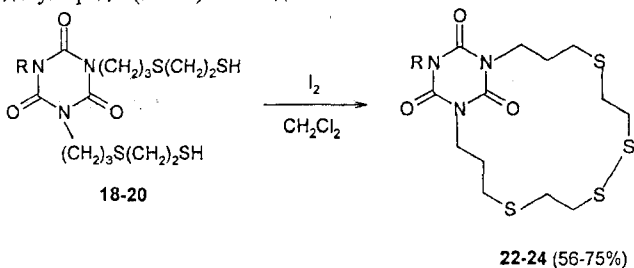
бис[3-(2-хлорэтилтио)пропил]изоцианураты (14-17). Взаимодействие последних с тиомочевинной с последующим гидролизом приводит к 1-замещенным 3,5-бис[3-(2-сульфанилэтилтио)пропил]изоциануратам (18-21)



R=CH<sub>3</sub> (6,14,18), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (7,15,19), CH<sub>3</sub>OC(O)CH<sub>2</sub> (8,16,20), CNCH<sub>2</sub> (9,17,21)

В ИК-спектрах соединений 14-21 имеются полосы изоциануратного цикла; в спектрах соединений 14-17 появляется полоса средней интенсивности в области 865-860 см<sup>-1</sup>, которая, вероятно, относится к связи C-Cl. В спектрах соединений 18-21 присутствует характерная для тиольной группы полоса слабой интенсивности при 2560 см<sup>-1</sup>. Тиолы 18-21 при стоянии окисляются с образованием олигомерных дисульфидов, при этом в ИК спектрах исчезает полоса поглощения тиольной группы.

Окислительной циклизацией тиолов (18-20) получены макроциклические дисульфиды (22-24) с выходами 56-75%.



R=CH<sub>3</sub> (18,22), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (19,23), CH<sub>3</sub>OC(O)CH<sub>2</sub> (20,24)

Структура полученных макроциклических дисульфидов установлены на основании данных элементного анализа, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и ИК-спектров, масс-спектров MALDI-TOF, масс-спектров электронного удара.

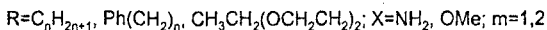
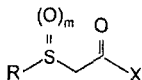
В ИК-спектрах макроциклических дисульфидов отсутствует полоса поглощения при 2560 см<sup>-1</sup>, а в ЯМР <sup>1</sup>H-спектрах сигнал прогона меркаптогруппы, что подтверждает образование дисульфидной связи.

Таким образом, на данном этапе работы показано, что 1-замещенные 3,5-бис[3-(2-гидроксиэтилтио)пропил]изоцианураты (6-9) являются удобными исходными для синтеза разнообразных соединений, в частности на их основе получены макроциклические дисульфиды. Следует отметить, что предложенный подход к синтезу макроциклов отличается простотой в исполнении и позволяет получать макроциклы различной структуры, варьируя размер цикла, вводя различные гетероатомы/функциональные группы, из легкодоступных реагентов.

## 2.2. Синтез изоциануратов, обладающих антимикробактериальной активностью на основе моно- и бис-( $\omega$ -метоксикарбонилметилтио)алкил)изоциануратов.

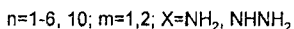
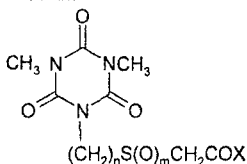
Среди структур, содержащих атом серы в различной степени окисления, связанный различными по строению спейсерами с карбоксильным, карбамоильным или карбазоильным фрагментами, найдено немало физиологически активных соединений.

В частности, в качестве нового класса противотуберкулезных агентов предложены соединения, содержащие в структуре сульфонильную или сулфинильную группу, соединенную через одну метиленовую группу с карбамоильным или метоксикарбонильным фрагментом.



С нашей точки зрения введение изоциануратного фрагмента в структуру подобных соединений может обеспечить дополнительные центры связывания с определенными участками белковых молекул как за счет  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия, так и за счет водородных связей, что, в свою очередь, может существенно усилить физиологическую активность соединений.

В связи с этим, одной из поставленных задач нашей работы являлся синтез ряда производных тиогликолевой кислоты, содержащих изоциануратный фрагмент на различных расстояниях от атома серы, и испытание их противотуберкулезной активности:



Возможны два подхода к синтезу целевых соединений: из 1-[ $\omega$ -(метоксикарбонилметилтио)алкил]-3,5-диметилизоциануратов (**1a-з**) и 1-(2-гидрокси-3-метоксикарбоксиметилтио)пропил)-3,5-дизамещенных изоциануратов **3** и **4**, описанных схемами 1 и 2, которые отличаются последовательностью действий.

Следует отметить, что выбор того или иного пути синтеза целевых соединений зависит от ряда факторов, в том числе, от числа метиленовых групп между изоциануратным фрагментом и атомом серы.

Схема 1



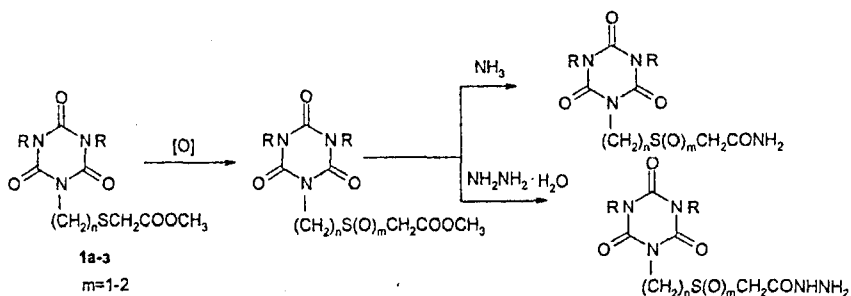
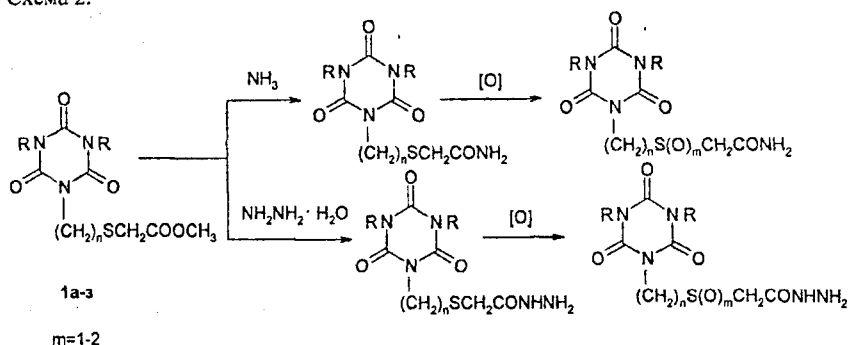
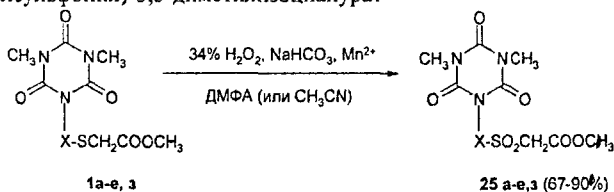


Схема 2.

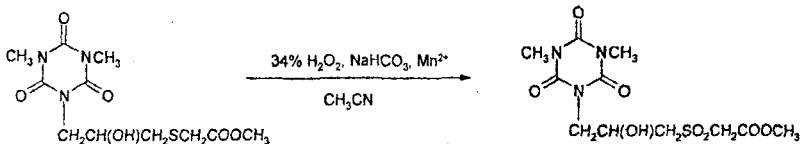


### 2.2.1. Окисление 1,3-диметил[ω-(метоксикарбонилметилтио)алкил]изоциануратов. Реакция Пуммерера.

Окислением сульфидов **1a-e**, **3** системой (34 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / 0,2 М NaHCO<sub>3</sub> / Mn<sup>II</sup>) в MeCN получены соответствующие 1-[ω-(метоксикарбонилметилсульфонил)-алкил]-3,5-диметилизоцианураты (**25a-e**, **3**) и (2-гидрокси-3-метоксикарбоксиметилсульфонил)-3,5-диметилизоцианурат (**26**).



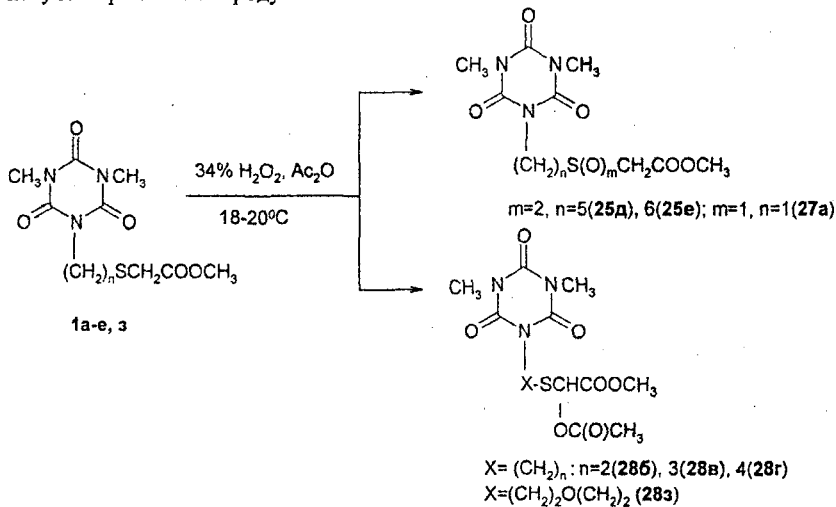
X = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; n = 1 (**1a**, **25a**), 2 (**1b**, **25b**), 3 (**1в**, **25в**), 4 (**1r**, **25r**), 5 (**1д**, **25д**), 6 (**1e**, **25e**);  
 X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**1p**, **25p**)



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сульфонов **25** по сравнению с исходными сульфидами **1** наблюдаются существенные сдвиги сигналов метиленовых протонов при сульфонильной группе в более слабые поля (0.61 м.д.)

В ИК-спектрах соединений **25а-е,з** кроме полос поглощения изоциануратного фрагмента и сложноэфирной группы, появляются две интенсивные полосы в областях 1322-1336 и 1124-1115  $\text{cm}^{-1}$ , характерные для сульфонильной группы.

С целью получения сульфоксидов было изучено окисление сульфидов **1а-е, з** 34 %-ной  $\text{H}_2\text{O}_2$  в уксусном ангидриде. В зависимости от температуры и от числа метиленовых групп между изоциануратным фрагментом и атомом серы были получены различные продукты.





В ИК-спектрах как сульфоксидов, так и  $\alpha$ -ацилоксисульфидов присутствуют полосы поглощения, относящиеся к сложноэфирной карбонильной группе ( $1740$ – $1730$   $\text{см}^{-1}$ ), изоциануратному фрагменту ( $1680$ – $1665$ ,  $770$ – $755$   $\text{см}^{-1}$ ), а также полосы средней интенсивности в интервале  $1060$ – $1030$ , которые в случае  $\alpha$ -ацилоксисульфидов относятся к колебаниям связи  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ , а в случае сульфоксидов –  $\text{S}=\text{O}$ .

В ЯМР  $^1\text{H}$  – спектре сульфоксидов сигнал протонов метиленовой группы находящейся между сульфинильной и карбонильной, проявляется в виде АВ-системы в области  $3.67$ – $4.10$  м.д., сигнал протонов метиленовой группы, находящейся перед сульфинильной группой – в виде характерного мультиплета в области  $2.84$ – $3.30$  м.д. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах  $\alpha$ -ацилоксисульфидов, в отличие от сульфоксидов, в области  $5.93$ – $6.01$  м.д. наблюдается синглет соответствующий  $\text{CH}$  – группе, в интервалах  $2.13$ – $2.19$  м.д. и  $3.76$ – $3.82$  синглеты одинаковой интенсивности, которые можно отнести к  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  и  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$  группам соответственно. Следует отметить, что в спектрах сульфоксидов присутствует только один сигнал, относящийся к  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$  в области  $3.76$ – $3.82$  м.д. Сигнал протонов  $\text{CH}_2\text{S}$  и  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$  фрагментов в  $\alpha$ -ацилоксисульфидах и сульфоксидах также имеют вид мультиплетов.

Образование соединений **28** является результатом реакции Пуммерера между сульфоксидами **27**, образующимися при окислении сульфидов, и уксусным ангидридом.

Таким образом, из полученных нами экспериментальных данных следует, что различие в реакционной способности исследуемых сульфоксидов нельзя объяснить только наличием в  $\beta$ -положении метоксикарбонильной группы или только влиянием изоциануратного фрагмента. Очевидно, что два этих фактора совместно влияют на реакционную способность, причем она зависит именно от расстояния между сульфинильной группой и изоциануратным циклом. Наиболее реакционноспособными оказались сульфоксиды с двумя и тремя метиленовыми группами между изоциануратным фрагментом и сульфинильной группой, что можно объяснить только пространственным влиянием изоциануратного цикла либо на сульфинильную группу, либо на промежуточные продукты реакции Пуммерера. Очевидно, что такое влияние существенно меньше при  $n > 3$  и, по всей видимости, невозможно при  $n = 1$ . Косвенно это предположение подтверждается данными РСА  $\alpha$ -ацилоксисульфида **286**, в молекуле которого изоциануратный фрагмент повернут к ацильному фрагменту, в результате чего молекула имеет изогнутую форму (рис.10).

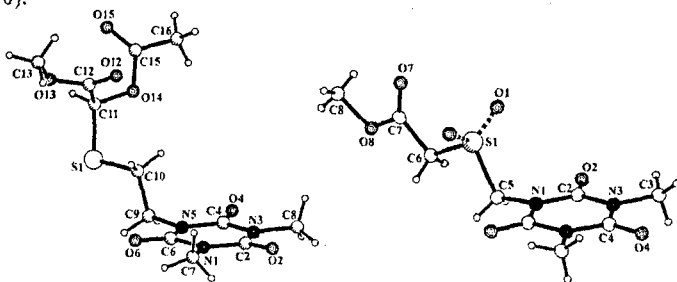


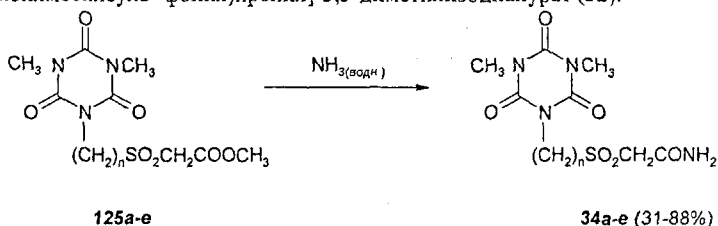
Рис. 10. Геометрия молекул соединений **286** и **27а** в кристалле.

При  $n=1$  такой поворот изоциануратного фрагмента невозможен, что также подтверждает РСА: молекулы сульфида **1a** и сульфоксида **27a** имеют линейную форму (рис. 1,9).

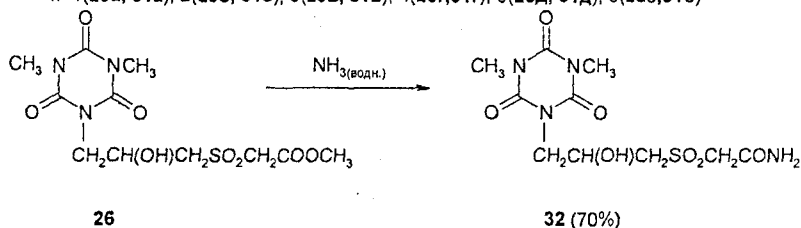
Таким образом, окисление 1-[( $\omega$ -метоксикарбонилметилтио)алкил]-3,5-диметилизоциануратов в 34% перекисью водорода в уксусном ангидриде не приводит к получению соответствующих сульфоксидов, по крайней мере, для сульфидов с  $n=2-4$ , а также 1-[2-гидрокси-(3-метоксикарбоксиметилтио)пропил]-3,5-дизамещенных изоциануратов и 1-[2-(2-метоксикарбонилметилтио)этокс]этил]-3,5-диметилизоцианурата, а следовательно становится невозможным и получение целевых 1-[ $\omega$ -(карбаонилметилсульфинил)алкил]- и 1-[ $\omega$ -(карбазоилметилсульфинил)алкил]-3,5-диметилизоциануратов последовательностью стадий, описанной схемой 1.

### 2.2.2. 1-[ $\omega$ -(Карбазоилметилсульфонил)алкил]- и 1-[ $\omega$ -(карбазоилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметилизоцианураты.

Взаимодействием 1-[ $\omega$ -(метоксикарбонилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметилизоциануратов (**25a-e**) и 1-[2-гидрокси-(3-метоксикарбоксиметилсульфонил)пропил]-3,5-диметилизоцианурата (**26**) с аммиаком в водном растворе были получены соответствующие амиды - 1-[ $\omega$ -(карбазоилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметил-изоцианураты (**31a-e**) с выходами 31-88% и 1-[2-гидрокси-(3-карбазоилметилсульфонил)пропил]-3,5-диметилизоцианурат (**32**).

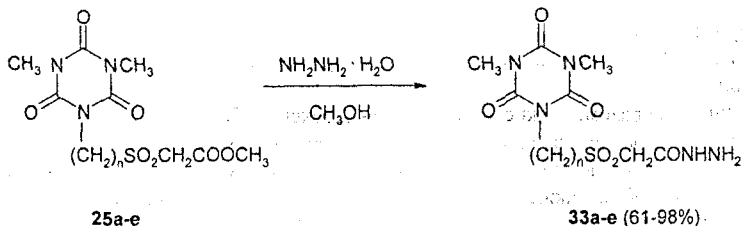


$n=1$  (**25a, 31a**), **2** (**25b, 31b**), **3** (**25в, 31в**), **4** (**25г, 31г**), **5** (**25д, 31д**), **6** (**25е, 31е**)



В ИК-спектрах соединений **31 a-e** по сравнению с исходными эфирами **25 a-e** появляются полосы поглощения, характерные для карбазоильного фрагмента  $3425-3460 \text{ см}^{-1}$ ,  $1675-1685 \text{ см}^{-1}$ . В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах исчезает синглет соответствующий  $\text{OCH}_3$ -группе и появляются два уширенных синглета группы  $\text{NH}_2$  в области 6.5 - 7.8 м.д.

1-[ $\omega$ -(Карбазоилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметилизоцианураты были получены кипячением 1-[ $\omega$ -(метоксикарбонилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметилизоциануратов (**25 a-e**) с трехкратным избытком гидразингидрата.



$n=1$ (25а, 33а), 2(25б, 33б), 3(25в, 33в), 4(25г, 33г), 5(25д, 33д), 6(25е, 33е)

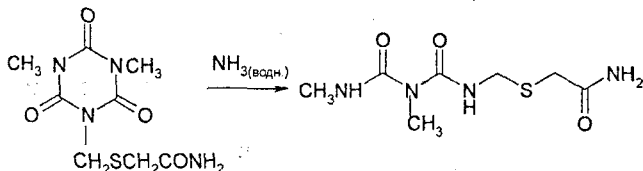
Соединения **33а-е** характеризуются двумя уширенными синглетами в области 4.40-4.60 м.д. и 9.40-9.45 м.д. с соотношением интегральных интенсивностей 2:1 и относящихся к  $\text{NHNH}_2$  группе.

### 2.2.3. 1-[ω-(Карбамоилметилтио)алкил]- и 1-[ω-(карбазоилметилтио)алкил]-3,5-диметилизоцианураты.

Первоначально некоторые 1-[ω-(карбамоилметилтио)алкил]-3,5-диметилизоцианураты (**34а, б, д, е**) получали при действии концентрированного водного раствора аммиака на соответствующие эфиры. Выходы целевых соединений при этом не превышали 60% и время проведения реакции было достаточно длительным.

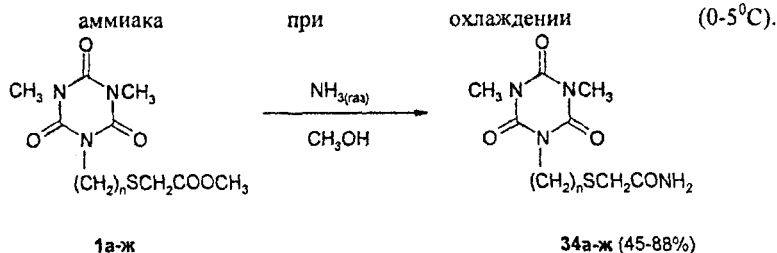
В случае 1-[1-(карбамоилметилтио)метил]-3,5-диметилизоцианурата выход целевого продукта составил всего лишь 4%, в качестве же основного продукта реакции было выделено белое кристаллическое вещество, в ИК-спектре которого отсутствует полоса  $757\text{-}765\text{ см}^{-1}$  характерная для изоциануратного цикла, присутствуют полосы подтверждающие наличие карбамоильной группы ( $3374\text{ см}^{-1}$ ,  $3175\text{ см}^{-1}$ ,  $1653\text{ см}^{-1}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр содержит 4 сигнала в виде уширенных синглетов 8.34 м.д., 6.82 м.д., 6.73 м.д., 5.44 м.д., два из которых (6.73 м.д., 5.44 м.д.) соответствуют протонам при атоме азота карбамоильной группы, два дублета при 2.87 и 4.53 м.д., а также мультиплет 3.25-3.26 м.д.

Совокупность спектральных данных и данных РСА позволило определить структуру соединения как  $\text{N,N}'$ -диметил- $\text{N}''$ -[1-(карбамоилметилтио)метил]биурет, образующийся путем раскрытия изоциануратного цикла:

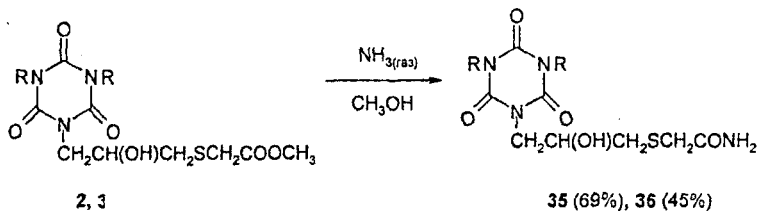


Чтобы избежать таких побочных процессов был разработан способ получения амидов (**34 а-ж**) с хорошими выходами, заключающийся в барботировании в метанольные растворы соответствующих исходных эфиров (1а-

ж)



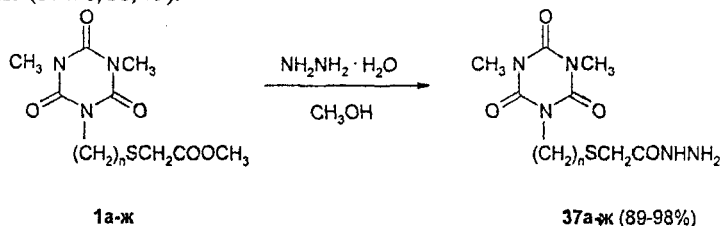
n=1(1а, 34а), 2(1б, 34б), 3(1в, 34в), 4(1г,34г), 5(1д, 34д), 6(1е,34е), 10(1ж, 34ж)



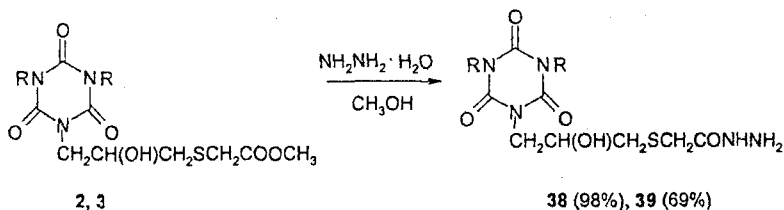
R= CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (35), CH<sub>3</sub> (36)

В ИК-спектрах амидов **34 а-ж** исчезает полоса сложной эфирной карбонильной группы, появляются полосы соответствующие колебаниям NH<sub>2</sub> в области 3400-3350 см<sup>-1</sup>. В ЯМР <sup>1</sup>H-спектрах также появляются два уширенных синглетов NH<sub>2</sub> группы и исчезает синглет C(O)OCH<sub>3</sub> группы.

Взаимодействием 1-[ω-(метоксикарбонилметилтио)алкил]-3,5-диметилизотиануратов (1а-з) с трехкратным избытком гидразингидрата при кипячении были получены соответствующие 1-[ω-(карбазоилметилтио)алкил]-3,5-диметилизотианураты (**37 а-з, 38, 39**).



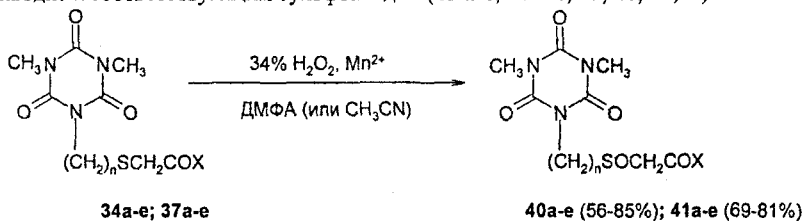
n=1(1а, 37а), 2(1б, 37б), 3(1в, 37в), 4(1г,37г), 5(1д, 37д), 6(1е, 37е), 10 (1 ж, 37ж)



R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (2, 38), CH<sub>3</sub> (3, 39)

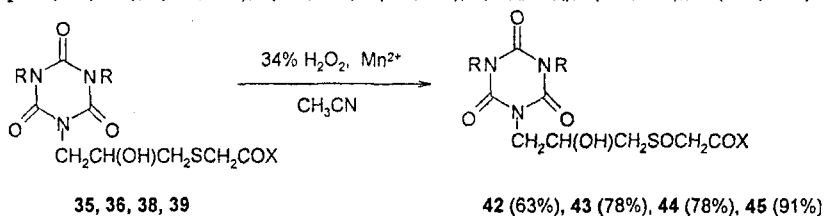
**2.2.4. Окисление 1-[ω-(карбамоилметилтио)алкил]- и 1-[ω-(карбазоилметилтио)алкил]-3,5-диметилизоциануратов, а также 1-[2-гидрокси-(3-карбамоилметилтио)пропил]- и 1-[2-гидрокси-(3-карбазоилметилтио)пропил]-3,5-изоциануратов.**

Окисление полученных амидов и гидразидов 37 а-е, 38, 39, 40 а-е, 41, 42 приводит к соответствующим сульфоксидам (43 а-е, 44 а-е, 45, 46, 47,48).



X = NH<sub>2</sub>, n = 1 (34а, 40а), 2 (34б, 40б), 3 (34в, 40в), 4 (34г, 40г), 5 (34д, 40д), 6 (34е, 40е)

X = NHNH<sub>2</sub>, n = 1 (37а, 41а), 2 (37б, 41б), 3 (37в, 41в), 4 (37г, 41г), 5 (37д, 41д), 6 (37е, 41е), 10 (37ж, 41ж)

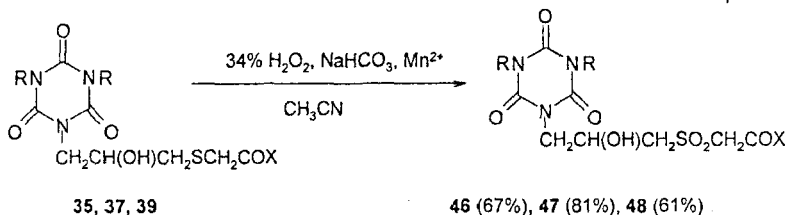
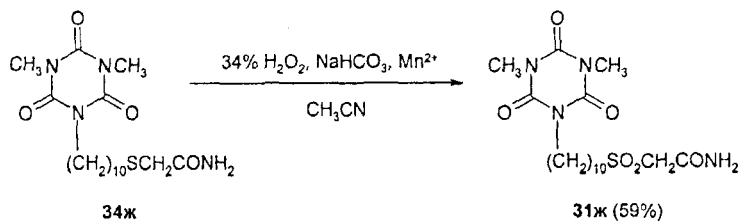


X = NH<sub>2</sub>, R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (35, 42), R = CH<sub>3</sub> (36, 43)

X = NHNH<sub>2</sub>, R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (38, 44), R = CH<sub>3</sub> (39, 45)

Также окислением соответствующих 1-[10-(карбамоилметилтио)децил]-3,5-диметилизоцианурата (34ж) и 1-[2-гидрокси-(3-карбамоилметилтио)пропил]-3,5-диметилизоцианурата 1-[2-гидрокси-(3-карбазоилметилтио)пропил]-3,5-диметилизоцианурата (36) и 1-[2-гидрокси-(3-карбазоилметилтио)пропил]-3,5-изоциануратов (38, 39) перекисью водорода в буферном растворе NaHCO<sub>3</sub> в присутствии сульфата марганца были получены соответствующие сульфоны.





X=NH<sub>2</sub>, R=CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>(35, 46)

X=NHNH<sub>2</sub>, R=CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>(38, 47), R=CH<sub>3</sub> (39, 48)

Таким образом, путь синтеза целевых продуктов, заключающийся в первоначальном получении амидов и гидразидов из 1-[ω-(метоксикарбонил-метилтио)алкил]-3,5-диметилизоциануратов (1 а-ж) с последующим окислением до соответствующих сульфонов и сульфоксидов (схема 2), является «универсальным», так как в отличие от обратной последовательности действий (схема 1) позволяет получить желаемые соединения с любой длиной метиленовой цепочки между изоциануратным фрагментом и атомом серы. Однако некоторые соединения удобнее синтезировать по схеме 1, что связано с легкостью обработки реакционной смеси и выделения продуктов.

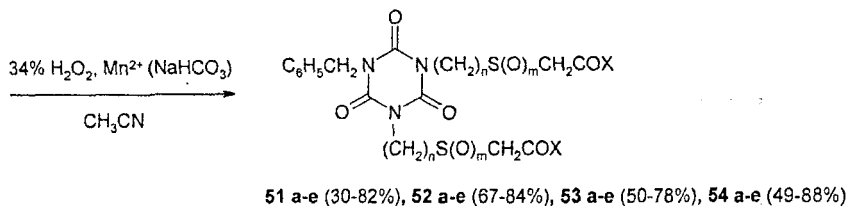
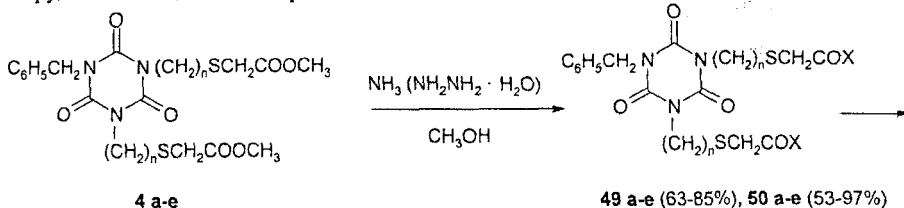
В частности, это относится к амидам и гидразидам, содержащим сульфонильную группу. В случае амидов с n= 5, 6 целесообразнее использовать водный раствор аммиака, а для соединений с n=1-4 - проводить реакцию, барботируя газообразный аммиак в метанольный раствор соответствующего эфира. Продукты в данном случае выпадают в кристаллическом виде и практически не требуют дальнейшей очистки.

### 2.2.5. Синтез производных тиогликолевой кислоты в ряду бензилизоцианурата.

Также по отработанным методикам были получены соответствующие производные тиогликолевой кислоты на основе бензилизоцианурата, содержащие две фармакофорные группы.

Следует отметить, что при окислении сульфидного атома серы в 1,3-[ω-(карбаомилметилтио)алкил]- и 1,3-[ω-(карбазонилметилтио)алкил]-5-бензилизоциануратах возникают определенные трудности. Даже для получения

сульфоксидов необходимо проводить реакцию более длительное время, чем в случае монопроизводных, а в случае сульфонов требуются более жесткие условия. Целевые же 1,3-[ω-(карбамоилметилсульфинил)алкил]- и особенно 1,3-[ω-(карбазиломметилтио)алкил]-5-бензилизоцианураты очень гигроскопичны, что затрудняет их выделение из реакционной смеси.



X=NH<sub>2</sub>; n= 1(49a), 2(49б), 3(49в), 4(49г), 5(49д), 6(49е);

X=NHNH<sub>2</sub>; n=1(50a), 2(50б), 3(50в), 4(50г), 5(50д), 6(50е);

X=NH<sub>2</sub>; m=1; n=1(51a), 2(51б), 3(51в), 4(51г), 5(51д), 6(51е);

X=NHNH<sub>2</sub>; m=1; n=1(52a), 2(52б), 3(52в), 4(52г), 5(52д), 6(52е);

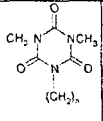
X=NH<sub>2</sub>; m=2; n=1(53a), 2(53б), 3(53в), 4(53г), 5(53д), 6(53е);

X=NHNH<sub>2</sub>; m=2; n=1(54a), 2(54б), 3(54в), 4(54г), 5(54д), 6(54е);

### 3. Антимикробактериальная активность серасодержащих изоциануратов.

Изучение бактериостатической активности полученных соединений в отношении микобактерий туберкулеза штамма H37Rv проводили в бактериологической лаборатории Республиканского противотуберкулезного диспансера, используя стандартную радиометрическую ростовую систему **ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson)**.

Несмотря на широкий ряд испытанных соединений, определенных зависимостей активности от длины метиленовой цепочки не обнаружено.

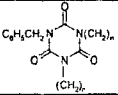
	МИК (мкг/мл)			
	n	SOCH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	SOCH <sub>2</sub> C(O)NHNH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>
I	0.1	1	0.5-1	1

2	1-5	0.5-1	25	1
3	1-5	1	0.5-1	0.5-1
4	-	-	0.5-1	1
5	0.1	<0.05	0.5-1	1
6	1	1	25	0.5
10	-	0.5-1	-	-

Примечания. МИК изониазида 0.1.-0.4 мкг/мл; LD<sub>50</sub>=178 мг/кг;

\* LD<sub>50</sub>=1200 мг/кг (белые мыши).

Относительно 1-[2-гидрокси-(3-карбазилметилсульфонил)пропил]-3,5-Р-изоциануратов (47, 48) следует отметить, что антимикобактериальная активность данных соединений была на уровне активности соединений этого ряда. То есть присутствие гидроксильной группы не влияет на активность соединения.

	МИК (мкг/мл)			
	SOCH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	SOCH <sub>2</sub> C(O)NHNH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NHNH <sub>2</sub>
п				
1	-	-	-	0.05-0.1
2	0.05-0.1	-	-	0.05-0.1
3	0.1-0.55	0.05-0.1	0.1	0.1
4	0.05-0.1	-	0.1	-
5	0.05-0.1	-	0.1	0.05-0.1
6	0.1	-	0.05-0.1	-

Таким образом, 1-[5-(карбазилметилсульфинил)пентил]-3,5-диметилизоцианурат (41д) по своим бактериостатическим свойствам в отношении микобактерий туберкулеза штамма H37 Rv оказался значительно эффективнее, чем туберкулостатик первого ряда – изониазид. Это соединение обладает выраженным бактериостатическим действием в отношении лекарственно устойчивых штаммов микобактерий и не проявляет бактериостатической и фунгистатической активности в отношении *Staphylococcus aureus* 209p, *Esherichia coli* F-50, *Bacillus cereus* 8035, грибы *Aspergillus niger* ВКМФ-1119, *Trichophyton mentagrophytes*-1773, *Candida albicans* 855-653.

Результаты изучения острой токсичности на белых мышах и крысах показали, что введение максимально возможных доз препарата (3000 мг/кг) не вызывало гибели опытных животных, кроме того, опытные животные не отличались от контрольных. Таким образом, исследуемое соединение согласно ГОСТ 12.1.007.76 относится к 4 классу – малоопасные вещества. Оно также обладает слабовыраженными кумулятивными свойствами и не оказывает раздражающего действия на кожу и конъюнктиву.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ:

1. Синтезированы ранее неизвестные моно- и бисзамещенные изоцианураты, содержащие в N-алкильных цепях на различном расстоянии от изоциануратного цикла атомы серы, входящие в состав тиольной, сульфидной, сульфинильной, сульфонильной и дисульфидной групп, путем алкилирования тиолат-ионов  $\omega$ -галогенизоциануратами, а также присоединением меркаптанов по двойным связям 1-замещенных диаллилизоциануратов.
2. Разработан простой и эффективный метод синтеза макроциклических дисульфидов, содержащих в контуре цикла изоциануратный фрагмент и сульфидную группу, заключающийся в окислительной циклизации соответствующих дитиолов.
3. Обнаружено, что поведение 1- $\{\omega$ - $(\text{метоксикарбонилметилтио})$ алкил]-3,5-диметилизоциануратов при окислении сульфидной группы до сульфинильной перекисью водорода в уксусном ангидриде определяется условиями проведения реакции, числом метиленовых групп между изоциануратным фрагментом и атомом серы. В случае одной ( $t=18-20$  °C) и пяти, шести ( $t=0-5$  °C) метиленовых групп образуются соответствующие сульфоксиды; пяти, шести ( $t=18-20$  °C) - сульфоны, а окисление сульфидов с двумя – четырьмя метиленовыми группами между изоциануратным циклом и атомом серы при проведении реакции в широком интервале температур приводит к только  $\alpha$ -ацилосисульфидам, образующихся в результате реакции Пуммерера.
4. Получен ряд неизвестных ранее производных моно- и бисзамещенных изоциануратов, содержащих на разных расстояниях от изоциануратного цикла карбамоилметил-, карбазоилметилсульфинильную или – сульфонильную группы на основе ( $\omega$ -метоксикарбонилметилтио)-алкилизизоциануратов путем взаимодействия метанольных растворов последних с аммиаком и гидразингидратом с последующим окислением атома серы, либо обратной последовательностью действий.
5. Установлено, что производные 1,3-диметил-, 1-бензил-, а также некоторых 1,3-диаллилизоциануратов, содержащих на разных расстояниях от изоциануратного цикла карбамоилметил-, карбазоилметилсульфинильную или –сульфонильную группы, оказывают ингибирующее действие на рост микобактерий туберкулеза. Антимикобактериальная активность некоторых из них на 1-1,5 порядка превосходит активность изониазида, при этом их токсичность также на порядок ниже. Данные соединения проявляют высокую специфичность к микобактериям и эффективны против резистентных к изониазиду штаммов.

**Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:**

1. Фаттахов, С.Г. 1-Замещенные 3,5-диаллилизоцианураты как строительные блоки для синтеза серосодержащих макроциклических соединений. / С.Г. Фаттахов, М.М. Шулаева, Л.Ф. Сайфина, Ю.А. Ефремов, И.Х. Ризванов, С.Е. Соловьева, А.А. Нафикова, Н.М. Азанчеев, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов, В.С. Резник // Журнал общей химии, 2004. Т. 74. Вып. 8. Стр. 1368-1376.
2. Сайфина, Л.Ф. Синтез и окисление сульфидов, содержащих изоциануратный фрагмент. / Л.Ф. Сайфина, М.М. Шулаева, С.Г. Фаттахов, О.А. Лодочникова, И.А. Литвинов, М.Д. Залялютдинова, Ш.К. Латыпов, В.С. Резник // Изв. АН. – 2008. - № 12. С. 2391-2398
3. Воронина, Ю.К. Кристаллическая структура бромалкильных производных 6-метилурацила и изоциануровой кислоты. / Ю.К. Воронина, Л.Ф. Сайфина, Е.С. Романова, О.А. Лодочникова, И.А. Литвинов // Журнал структурной химии, 2009, том 50, №3, с. 608-611.
4. Sayfina, L.F. 1-Substituted 3,5-diallylisocyanurates as building units for synthesis of macrocyclic compounds. / L.F. Sayfina, M.M. Shulaeva, S.G. Fattakhov, V.S. Reznic // II International Symposium "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures" – Kazan – 2002 - P. 42.
5. Воронина, Ю.К. Межмолекулярные взаимодействия в кристаллах изоциануратов, содержащих атом серы в N-алкильной цепи. / Ю.К. Воронина, О.А. Лодочникова, Л.Ф. Сайфина, С.Г. Фаттахов, М.М. Шулаева, И.А. Литвинов // Тез. докл. конференции – школы для молодых ученых «Дифракционные методы исследования вещества: от молекул к кристаллам и наноматериалам» - 2008 – Черногловка – С. 13

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».  
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207  
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.  
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.  
Выдана Поволжским межрегиональным  
территориальным управлением МПТР РФ.  
Подписано в печать 17.11.2009 г. Усл. п.л 1,3  
Заказ № К-6793. Тираж 120 экз. Формат 60x84 1/16.  
Бумага офсетная. Печать - ризография.*