

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

*кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

КАРХУТ АНДРІЙ ІГОРОВИЧ

УДК 547.874.13+547.874.14+ 547.304.4

АЗО-БІС-4,6-ДИХЛОРО-1,3,5-ТРИАЗИН
У РЕАКЦІЇ ДІЛЬСА-АЛЬДЕРА

02.00.03 - органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А.І. Кархут

Науковий керівник
кандидат хімічних наук
доц. Н.Г. Марінцова

Ідентичність всіх примірників дисертації засвідчую
вчений секретар спеціалізованої вченої ради Д.39.052.01



проф. Будішевська О.Г.

АНОТАЦІЯ

Кархут А.І. Азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин у реакції Дільса-Альдера.
– На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2019.

Дисертаційна робота присвячена експериментальним та DFT дослідженням реакційної здатності азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину у реакції Дільса-Альдера та синтезу на його основі нових нітрогеновмісних гетероциклів, дослідженню їх хімічних властивостей з метою подальшої модифікації та вивченню біологічної активності одержаних сполук.

Експериментальним шляхом та аналізом даних DFT розрахунків на B3LYP/6-31G(d,p) рівні досліджено перебіг реакції Дільса–Альдера між азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазином та рядом 1,3-дієнів з утворенням відповідних 6,6`-(3,4,5-заміщених-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазинів), а також з антраценом по 9,10 (мезо-) положеннях з утворенням 11,12-триазино-9,10-епідіазаноантрацену. Показано, що циклоприєднання відбувається за асинхронним узгодженим механізмом. Швидкість реакції значно зростає зі збільшенням полярності розчинника, що узгоджується з великою полярністю перехідного стану. У випадку взаємодії між азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазином та антраценом зафіксовано проміжне утворення нестійкого забарвленого комплексу з переносом заряду. Комплекс охарактеризований УФ спектроскопією, його будова модельована на M06-2X/6-31+G(d,p) рівні. Досліджені хімічні властивості одержаних продуктів реакції Дільса-Альдера. Встановлено, що при низькому рН відбувається швидке руйнування утвореного піридазинового циклу навіть за кімнатної температури, що не дозволяє замінювати атоми Хлору триазинових циклів в умовах кислого каталізу. Однак, утворені сполуки стійкі у лужному середовищі, що дозволяє з високими виходами одержати продукти нуклеофільного заміщення атомів Хлору на алкокси-групи дією алкоголятів натрію, та алкіламіно-групи дією

відповідних первинних та вторинних амінів у присутності триетиламіну або надлишку реагуючого аміну.

Конформаційний аналіз одержаних продуктів реакції Дільса-Альдера а також продуктів їх взаємодії з O- та N-нуклеофілами показав великий бар'єр обертання 1,3,5-триазинових циклів та їх скручувальних переходів, що свідчить про стабільність їх оптичних ізомерів та можливе утворення атропоізомерів при наявності різних замісників у триазиновому ядрі. Дані ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії підтверджують наявність ускладненого обертання триазинових циклів. Спостерігається розщеплення сигналів медіальних та латеральних замісників а також сигналів карбонів триазинових циклів, зумовлене магнітною анізотропією ароматичних ядер.

Вперше показано реакційну здатність азо-біс-ціанурхлориду як електронодефіцитного дієну у оберненій реакції Дільса-Альдера з електрононасиченими кратними зв'язками. При дослідженні його взаємодії з фураном експериментально та на M06-2X/6-31G(d,p) рівні встановлено, що реакція відбувається у дві стадії, з початковим утворенням безбарвного продукту нормальної реакції Дільса-Альдера (2,3-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-7-окса-2,3-дізабіцикло[2.2.1]гепт-5-ену), та його наступним [3,3] сігматропним перегрупованням у термодинамічно більш стійкий продукт – один з регіоізомерів формальної оберненої реакції Дільса-Альдера – жовтий (6a*RS*,9a*SR*)-1,3-дихлоро-6-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-6a,9a-дигідро-6*H*-фуоро[3,2-*e*][1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4] триазин. Інтермедіат стійкий при низькій температурі та був охарактеризований УФ спектроскопією.

При взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з вінільними сполуками утворення продукту оберненої реакції Дільса-Альдера відбувається в одну стадію. Так, при дослідженні взаємодії азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину з вінілетиловим етером та вінілацетатом в обох випадках був виділений один з регіоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера. У випадку вінілетилового етеру був виділений продукт атаки азогрупи у β -положення вінільного фрагменту, а у випадку вінілацетату атака відбувалася по α -положенню. Моделювання на

M06-2X/6-31G(d,p) рівні показало, що у випадку вінілетилового етеру утворюється термодинамічно та кінетично вигідний продукт, у випадку вінілацетату регіоселективність реакції контролюється кінетично, в той час як енергії продуктів практично однакові. Напрямок електрофільної атаки для вінілетилового етеру зумовлений розподілом його електронної густини, в той час як для вінілацетату регіоселективність зумовлена найбільш вигідним перекриванням орбіталей у перехідному стані. Одержані ^1H -ЯМР спектри продуктів узгоджуються з GIAO модельованими та з результатами термодинамічних розрахунків. У результаті реакції азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину зі стиреном було виділено один з регоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера. При дослідженні механізму реакції на M06-2X/6-31G(d,p) рівні було встановлено, що дана взаємодія подібно до реакції з фураном відбувається через проміжне утворення термодинамічно нестабільного продукту нормальної реакції Дільса-Альдера з його наступним [3,3] сігматропним перегрупованням у продукт формальної оберненої реакції Дільса-Альдера – 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2*H*-[1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4]триазин.

Вперше досліджено реакцію азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину з циклогексан-1,3-дієном. Встановлено, що очікуваний продукт реакції Дільса-Альдера не утворюється, натомість відбувається приєднання азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину та розкриття циклу циклогексадієну з приєднанням двох атомів Гідрогену. При цьому утворюється продукт з гекса-2,5-дієновим ланцюгом – (E)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазин). Приєднання двох атомів Гідрогену підтверджується даними РХ-МС, що показав збільшення маси продукту на дві одиниці відносно суми мас реагентів. Будова продукту встановлена ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопією. Аналіз ^1H -ЯМР спектру продукту, одержаного реакцією азо-біс-ціанурхлориду та циклогексадієну у CDCl_3 підтверджує участь розчинника у процесі та демонструє дейтерообмін кількох атомів Гідрогену. Це опосередковано підтверджує проходження реакції через радикальні інтермедіати, між якими і

хлороформом відбувається активний обмін. Аналіз ^1H -ЯМР спектру отриманого продукту показав, що відбувається зміна конфігурації подвійного зв'язку з *cis* на термодинамічно стабільнішу *trans*.

Встановлено, що реакція азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину та 1-метилпіридин-2(1*H*)-ону у розчині є рівноважною, нестійкий продукт приєднання може бути виділений при проведенні реакції у розчинниках, у яких від малорозчинний. Одержати продукт [4+2] приєднання азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину та ряду 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів не вдалось, натомість були виділені лише продукти окислення останніх. У зв'язку з цим була продовжена робота по використанню норборненового фрагменту як лінкера між 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідоновим та 1,3,5-триазиновим фрагментом. Так, був синтезований ряд сполук реакцією Дільса-Альдера 2-((4,6-заміщених-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3а,4,7,7а-тетрагідро-1*H*-4,7-метаноізоіндол-1,3(2*H*)-діонів з рядом 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів та досліджена їх протимікробна активність.

Проведений скринінг антимікробної активності 104 синтезованих сполук показав, що ряд синтезованих піридазинів з 1,3,5-триазиновими фрагментами володіють вираженою активністю по відношенню до *Mycobacterium luteum*. Активністю по відношенню до *Escherichia coli* не характеризуються жодна з синтезованих сполук з ряду. Виходячи з хімічної структури отриманих сполук виражена протимікробна активність корелює з наявністю у будові молекули алкокси-фрагментів, що можуть зумовлювати високу біодоступність сполук. Також було виявлено залежність спектру антимікробної активності від типу замісника у 4,6-положеннях триазинових ядер. Встановлено, що аміновмісні сполуки мають значно нижчу протигрибкову активність порівняно з відповідними оксипохідними.

Встановлено, що синтезовані триазиновмісні тіопіранотіазолідони володіють помірною активністю по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* та *Candida tenuis*. Збільшення діючої концентрації досліджуваної речовини не приводить до значного збільшення

зони пригнічення росту мікроорганізмів. Це може бути зумовлено великою молекулярною масою, низькою ліпофільністю та ускладненим проходженням отриманих сполук крізь клітинні мембрани.

Ключові слова: 1,3,5-триазин, азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин, антрацен, фуран, стирен, [4+2]-циклоприєднання, полярна реакція Дільса-Альдера, регіоселективність, DFT-розрахунки, біологічна активність.

Список публікацій здобувача

1. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину зі стиролом / **А.І. Кархут**, Х.Б. Болібрех, І.І. Губицька [та ін.] // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2017. – №868. – С. 153-159. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, підготовка частини статті до публікації, формулювання висновків.*

2. Дослідження регіоселективності циклоприєднання азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину з вінільними похідними / **А.І. Кархут**, В.Т. Самборський, Х.Б. Болібрех [та ін.] // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – №886. – С. 128-136. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз спектральних результатів, підготовка частини статті до публікації.*

3. Synthesis of new schiff bases and polycyclic fused thiopyranothiazoles containing 4,6-dichloro-1,3,5-triazine moiety / S.V. Polovkovych, **A.I. Karkhut**, N.G. Marintsova [et al.] / Journal of Heterocyclic Chemistry – 2013. – №50. – P. 1419-1424. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз спектральних результатів, підготовка частини статті до публікації.*

4. Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels–Alder reaction and related tandem processes / A. Lozynskyi, B. Zimenkovsky, **A. Karkhut** [et al.] // Tetrahedron

Letters. – 2016. – №57. – P. 3318-3321. *Внесок дисертанта: аналіз одержаних результатів, хроматографічне розділення сумішею діастереомерів, проведення квантово-хімічних розрахунків та аналіз їх результатів, підготовка частини статті до публікації.*

5. **Karkhut A.** Experimental and DFT study of azo-bis-cyanuric chloride polar Diels-Alder reaction with a number of dienes. Ways of further modification of the obtained products / A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov // Chemistry and Chemical Technology. – 2018. – №12. – P. 18-23. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, формулювання висновків, підготовка частини статті до публікації.*

6. DFT study of charge transfer assisted Diels-Alder reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene / **A.I. Karkhut**, S.V. Polovkovych, M.S. Kurka [et al.] // Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii. – 2018. – №2. – P. 24-29. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, формулювання висновків, підготовка частини статті до публікації.*

Апробація основних результатів дисертації

1. Використання заміщених акрилоїл хлоридів для синтезу нових тіопіранотіазолідонових похідних 1,3,5-триазину / **А. Кархут**, Х. Болібрух, О. Ковальчук [та ін.] // Хімія та хімічні технології: матеріали II Міжнародної конференції молодих вчених ССТ-2011, 24-26 листопада 2011 року, Україна, Львів / Національний університет «Львівська політехніка». – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2011. – С. 50-51.

2. Синтез та властивості нових тіазолідоновмісних похідних 1,3,5-триазину / **Кархут А.**, Шах Ю., Марінцова Н. [та ін.] // Матеріали XXIII української конференції з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 року. – Чернівці, 2013. – С. Д-56.

3. Реакція Дільса-Альдера азо-біс-1,3,5-триазинів з аліфатичними дієнами / М.С. Слесарчук, А.І. Романенко, **А.І. Кархут** [та ін.] // Матеріали XV наукової

конференції “Львівські хімічні читання – 2015”, 24-27 травня 2015 року. – Львів, 2015. – С. 157.

4. Azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine as diene in reaction with furan / **A.I. Karkhut**, Kh.V. Volibrukh, Yu.I. Shakh [et al.]. // Міжнародний науковий конгрес «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології», 29 вересня - 2 жовтня 2015 р., Львів, Україна. – Львів: Вид-во Львів. політехніки, 2015. – 140 с.

5. Азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазин як дієн та дієнофіл у реакції Дільса-Альдера / **Кархут А.І.**, Слесарчук М.С., Кудрінецька А.В. [та ін.] // Матеріали XIV української конференції з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 року. – Полтава, 2016. – С. С-44.

6. Азо-біс-ціанурхлорид як дієн у оберненій реакції Дільса-Альдера / **А. Кархут**, С. Половкович, В. Новіков // Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій: тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича (12-13 квітня 2018 р.). – Х.: НФаУ, 2018. – 404 с.

Патенти України

Патент 65700 UA, МПК (2011.01) C07D 519/00, A61K 31/429 (2006.01), A61K 31/535, C07B 43/00, A61P 35/00 (2006.01), A61K 31/382 (2006.01) «Спосіб одержання нових гетероциклічних похідних тіопіранотіазолу, що виявляють протиракову активність» / Половкович С.В., Марінцова Н.Г., **Кархут А.І.** [та ін.]; заявник Національний університет «Львівська політехніка», Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. – № u201106768; заявл. 30.05.2011; опубл. 12.12.2011; бюл. №23, 2011. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*

SUMMARY

A.I. Karkhut. Azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine in the Diels-Alder reaction.
– Qualifying scientific work printed as manuscript.

The thesis for obtaining a degree of Candidate of Sciences in Chemistry. Speciality 02.00.03 «Organic chemistry» (102 – Chemistry) – Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the experimental and DFT studies of the reactivity of azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine in the Diels-Alder reaction and the synthesis of new nitrogen-containing heterocycles on its basis, to study their chemical properties for further modification and study biological activity of the resulting compounds.

The experimental study and the analysis of DFT calculations on B3LYP/6-31G(d,p) level investigated the Diels-Alder reaction between azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and a series of 1,3-dienes to give the corresponding 6,6'-(3,4,5-substituted-3,6-dihydropyridazine-1,2-diyl)bis(2,4-dichloro-1,3,5-triazines), as well as with anthracene at 9,10 (meso) positions to form 11,12-triazine-9,10-epidiazanoanthracene. It is shown that the cycloaddition takes place by an asynchronous concerted mechanism. The reaction rate increases significantly with increasing polarity of the solvent, which is consistent with the high polarity of the transition state. In the case of interaction between azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene, an intermediate formation of an unstable colored charge-transfer complex was detected. The complex was characterized by UV spectroscopy, its structure was modeled on M06-2X/6-31+G(d,p) level. The chemical properties of the obtained Diels-Alder reaction products were studied. It is established that at low pH a rapid destruction of the formed pyridazine cycle occurs, even at room temperature, which does not allow substituting chlorine atoms of triazine cycles under acidic catalysis conditions. However, the formed compounds are stable in alkaline medium and thermally. This allows high-yielding products of nucleophilic substitution of chlorine atoms on alkoxy groups by the action with sodium alkoxides, and on alkylamino groups by the action of the corresponding primary and secondary amines

in the presence of triethylamine or excess of the reactive amine. The conformational analysis of the obtained Diels-Alder reaction products as well as the products of their interaction with O- and N-nucleophiles showed a large barrier of rotation of 1,3,5-triazine cycles and their twisting transitions, indicating the stability of their optical isomers and the possible formation of atropisomers in the presence of various substituents in the triazine nucleus. The ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy data confirm the presence of complicated rotation of triazine cycles. The splitting of the signals of the medial and lateral substituents, as well as the signals of the carbonates of the triazine cycles, is due to the magnetic anisotropy of the aromatic nuclei.

The reactivity of azo-bis-cyanuric chloride as an electron-deficient diene in an inverse electron demand (IED) Diels-Alder reaction with electron-rich multiple bonds is shown for the first time. In the study of its interaction with furan, experimentally and on M06-2X/6-31G(d,p) level it was found that the reaction takes place in two stages, with the initial formation of a colorless product of the normal electron demand Diels-Alder reaction (2,3-bis(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-7-oxa-2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-5-ene) and its subsequent [3,3] sigmatropic rearrangement in thermodynamically more stable product, one of the formal IED Diels-Alder reaction regioisomers, yellow (6*aRS*,9*aSR*)-1,3-dichloro-6-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-6*a*,9*a*-dihydro-6*H*-furo[3,2-*e*][1,3,5]triazino[2,1-*c*][1,2,4]triazine. Intermediate is stable at low temperature and was characterized by UV spectroscopy. In the interaction of azo-bis-cyanuric chloride with vinyl compounds, the formation of the product of the IED Diels-Alder reaction takes place in one step. Thus, in the study of the interaction of azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine with vinyl ethyl ether and vinyl acetate, in both cases, one of the IED Diels-Alder reaction regioisomers was isolated. In the case of the vinyl ethyl ether, a product of attack of the azo group in the β -position of the vinyl fragment was isolated, and in the case of vinyl acetate, the attack took place in the α position. Simulation on the M06-2X/6-31G(d,p) level showed that in the case of vinyl ethyl ether, a thermodynamically and kinetically advantageous product is formed; in the case of vinyl acetate, the reaction is controlled kinetically, while the energy products are practically the same. The direction of the

electrophilic attack for the vinyl ethyl ether is due to its electron density distribution, while for vinyl acetate it is caused by the most advantageous overlapping of orbitals in the transition state. The obtained $^1\text{H-NMR}$ spectra of products are well consistent with GIAO modeling and with the results of thermodynamic calculations. As a result of the reaction of azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine with styrene, one of the IED Diels-Alder reaction reagents was isolated. In the study of the reaction mechanism on M06-2X/6-31G(d,p) level, it was found that this interaction, like the reaction with furan, is due to the intermediate formation of a thermodynamically unstable product of the NED Diels-Alder reaction with its subsequent [3,3] sigmatropic rearrangement to formal IED Diels-Alder reaction product – 6,8-dichloro-2-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,3,5]triazino [2,1-*c*][1,2,4]triazine.

The reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine with cyclohexane-1,3-diene was investigated for the first time. It is found that the expected product of the Diels-Alder reaction is not formed, instead of joining azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and disclosing of the cyclohexadiene cycle with the addition of two hydrogen atoms. In this case, a hexa-2,5-diene chain product is formed – (*E*)-6,6'-(1-(hexa-2,5-diene-1-yl)hydrazine-1,2-diyl)bis(2,4-dichloro-1,3,5-triazine). The addition of two atoms of the Hydrogen is confirmed by the LC-MS data, which showed an increase of the product mass by two units relative to the sum of the mass of reagents. The product structure was determined by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum analysis of the product obtained by the reaction of azo-bis-cyanuric chloride and cyclohexadiene in CDCl_3 confirms the participation of the solvent in the process and demonstrates the deuterio-exchange of several atoms of the Hydrogen. This indirectly confirms the passage of reaction through radical intermediates, between which and chloroform take place an active exchange. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum analysis of the obtained product showed that there is a change in the configuration of the double bond from *cis* to a thermodynamically more stable *trans*.

The reaction of azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and 1-methylpyridine-2-(1*H*)-one in a solution is found to be equilibrium, the unstable cycloaddition product can

be isolated by reacting in solvents in which it is insoluble. It was found, that the product of [4+2] cycloaddition of azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and a number of 5-aryl-methylidene-4-thioxo-2-thiazolidones cannot be obtained; instead, only the products of 5-aryl-methylidene-4-thioxo-2-thiazolidones oxidation were isolated. In this regard, was continued the work on the use of the norbornenic moiety as a linker between 5-aryl-methylidene-4-thioxo-2-thiazolidone and 1,3,5-triazine fragment. Thus, a number of compounds were synthesized by the Diels-Alder reaction of 2-((4,6-substituted-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanozindole-1,3(2*H*)-edions with a number of 5-aryl-methylidene-4-thioxo-2-thiazolidones.

The screening of antimicrobial activity of 104 obtained compounds has shown that a number of synthesized pyridazines with 1,3,5-triazine fragments have a pronounced activity in relation to *Mycobacterium luteum*. Any from the series of synthesized compounds is not characterized by the activity in relation to *Escherichia coli*. Based on the chemical structure of the obtained compounds, the expressed antimicrobial activity correlates with the presence of alkoxy fragments in the structure of the molecule, which can cause high bioavailability of the compounds. Also, the dependence of the spectrum of antimicrobial activity on the substituent type in the 4,6-positions of triazine rings was revealed. It has been found that amino-containing compounds have significantly lower antifungal activity compared to the corresponding oxy-derivatives.

It was found that synthesized triazine-containing thiopyranotiazolidones have moderate activity in relation to *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* and *Candida tenuis*. Increasing the active concentration of the test substance does not lead to a significant increase in the zone of inhibition of the growth of microorganisms. This may be due to high molecular weight, low lipophilicity and complicated passage of the obtained compounds through the cell membranes.

Keywords: 1,3,5-triazine, 1,2-bis(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)diazene, anthracene, furan, styrene, [4+2]-cycloaddition, polar Diels-Alder reaction, regioselectivity, DFT calculations, biological activity.

List of publications:

1. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину зі стирилом / **А.І. Кархут**, Х.Б. Болібрух, І.І. Губицька [та ін.] // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2017. – №868. – С. 153-159. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, , підготовка частини статті до публікації, формулювання висновків.*

2. Дослідження регіоселективності циклоприєднання азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину з вінільними похідними / **А.І. Кархут**, В.Т. Самборський, Х.Б. Болібрух [та ін.] // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – №886. – С. 128-136. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз спектральних результатів, підготовка частини статті до публікації.*

3. Synthesis of new schiff bases and polycyclic fused thiopyranothiazoles containing 4,6-dichloro-1,3,5-triazine moiety / S.V. Polovkovych, **A.I. Karkhut**, N.G. Marintsova [et al.] / Journal of Heterocyclic Chemistry – 2013. – №50. – P. 1419-1424. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз спектральних результатів, підготовка частини статті до публікації.*

4. Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels–Alder reaction and related tandem processes / A. Lozynskyi, B. Zimenkovsky, **A. Karkhut** [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2016. – №57. – P. 3318-3321. *Внесок дисертанта: аналіз одержаних результатів, хроматографічне розділення сумішей діастереомерів, проведення*

квантово-хімічних розрахунків та аналіз їх результатів, підготовка частини статті до публікації.

5. **Karkhut A.** Experimental and DFT study of azo-bis-cyanuric chloride polar Diels-Alder reaction with a number of dienes. Ways of further modification of the obtained products / A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov // Chemistry and Chemical Technology. – 2018. – №12. – P. 18-23. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, формулювання висновків, підготовка частини статті до публікації.*

6. DFT study of charge transfer assisted Diels-Alder reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene / **A.I. Karkhut**, S.V. Polovkovych, M.S. Kurka [et al.] // Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii. – 2018. – №2. – P. 24-29. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, формулювання висновків, підготовка частини статті до публікації.*

Publications which certify the approbation of the scientific results of the thesis:

7. Використання заміщених акрилоїл хлоридів для синтезу нових тіопіранотіазолідонових похідних 1,3,5-триазину / **А. Кархут**, Х. Болібрух, О. Ковальчук [та ін.] // Хімія та хімічні технології: матеріали II Міжнародної конференції молодих вчених ССТ-2011, 24-26 листопада 2011 року, Україна, Львів / Національний університет «Львівська політехніка». – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2011. – С. 50-51.

8. Синтез та властивості нових тіазолідоновмісних похідних 1,3,5-триазину / **Кархут А.**, Шах Ю., Марінцова Н. [та ін.] // Матеріали XXIII української конференції з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 року. – Чернівці, 2013. – С. Д-56.

9. Реакція Дільса-Альдера азо-біс-1,3,5-триазинів з аліфатичними дієнами / М.С. Слесарчук, А.І. Романенко, **А.І. Кархут** [та ін.] // Матеріали XV наукової конференції “Львівські хімічні читання – 2015”, 24-27 травня 2015 року. – Львів, 2015. – С. 157.

10. Azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine as diene in reaction with furan / **A.I. Karkhut**, Kh.B. Volibrukh, Yu.I. Shakh [et al.]. // Міжнародний науковий конгрес «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології», 29 вересня - 2 жовтня 2015 р., Львів, Україна. – Львів: Вид-во Львів. політехніки, 2015. – 140 с.

11. Азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазин як дієн та дієнофіл у реакції Дільса-Альдера / **Кархут А.І.**, Слесарчук М.С., Кудрінецька А.В. [та ін.] // Матеріали XIV української конференції з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 року. – Полтава, 2016. – С. С-44.

12. Азо-біс-ціанурхлорид як дієн у оберненій реакції Дільса-Альдера / **А. Кархут**, С. Половкович, В. Новіков // Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій: тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича (12-13 квітня 2018 р.). – Х.: НФаУ, 2018. – 404 с.

Patents of Ukraine:

Патент 65700 UA, МПК (2011.01) C07D 519/00, A61K 31/429 (2006.01), A61K 31/535, C07B 43/00, A61P 35/00 (2006.01), A61K 31/382 (2006.01) «Спосіб одержання нових гетероциклічних похідних тіопіранотіазолу, що виявляють протиракову активність» / Половкович С.В., Марінцова Н.Г., Кархут А.І., Бондарчук О.П., Атаманюк В.В., Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Новіков В.П.; заявник Національний університет «Львівська політехніка», Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. – № u201106768; заявл. 30.05.2011; опубл. 12.12.2011; бюл. № 23, 2011. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИНУ, ОДЕРЖАННЯ ТА РЕАКЦІЇ ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЗОТРИАЗИНІВ ТА ІНШИХ ЕЛЕКТРОФІЛЬНИХ АЗОСПОЛУК.	27
(аналітичний огляд)	
1.1. Хімічні властивості 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину	27
1.2. Реакції заміщення атомів хлору 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину	28
1.3. Реакції розкриття циклу 1,3,5-триазину	31
1.4. Реакції Дільса-Альдера за участю 1,3,5-триазину та спряжених з ним зв'язків.	31
1.4.1. Реакції Дільса-Альдера за участю 1,3,5-триазинового ядра.	32
1.4.2. Реакції Дільса-Альдера спряжених азопохідних 1,3,5-триазину	35
1.5. Азодикарбосилати як представники високоелектрофільних азосполук та деякі перетворення за їх участю	39
1.6. Глобальні індекси реакційної здатності реагентів та їх вплив на проходження реакції Дільса-Альдера. Вплив розчинника	45
1.7. Практичне застосування похідних 1,3,5-триазину та їх синтез.	47
1.7.1. Похідні 1,3,5-триазину з протипухлинною активністю	47
1.7.2. Похідні 1,3,5-триазину з антипротозойною активністю.	49
1.7.3. Похідні 1,3,5-триазину, активні щодо вірусу імунодефіциту людини	50
1.7.4. Похідні 1,3,5-триазину з антибактеріальною активністю	51
1.7.5. Гербіциди – похідні 1,3,5-триазину	51
1.8. Інші області застосування похідних сим-триазину.	53

РОЗДІЛ 2. РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ АЗО-БІС-4,6-ДИХЛОРО-1,3,5-ТРИАЗИНУ У РЕАКЦІЇ ДІЛЬСА-АЛЬДЕРА ТА ОДЕРЖАННЯ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ЙОГО ОСНОВІ.	56
2.1. Експериментальні та теоретичні аспекти реакційної здатності азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину.	56
2.2. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-карбодієнами.	60
2.3. Дослідження реакцій нуклеофільного заміщення атомів хлору одержаних трициклічних похідних 1,3,5-триазину.	75
2.3.1. Реакції заміщення атомів хлору одержаних триазиновмісних піридазинів 2.7.1-5 O-нуклеофілами.	78
2.3.2. Реакції заміщення атомів хлору одержаних триазиновмісних піридазинів 2.7.1-5 N-нуклеофілами	80
2.4. Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з фураном.	81
2.5. Взаємодія азо-біс-ціанурхлориду з вінільними похідними. Регіоселективності та механізм реакції.	90
2.6. Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду зі стиреном. Моделювання механізму реакції.	97
2.7. Реакційна здатність антрацену у реакціях циклоприєднання. Дослідження взаємодії з азо-біс-ціанурхлоридом.	102
2.7.1. Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлоридом з антраценом.	103
2.7.2. Модифікація алкокси-, гідрокси- та аміно- фрагментами продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду з антраценом	109
2.8. Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлоридом з 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами.	110
2.9. Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з N-метилпіридоном.	115
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	117
3.1. Методи досліджень та вихідні речовини	117

3.2. Методики одержання похідних азо-біс-ціанурхлориду та ряду 1,3-карбодієнів.	119
3.3. Нуклеофільне заміщення атомів хлору одержаних триазиновмісних піридазинів 2.7.1-4.	121
3.3.1. Методики заміщення алкокси- та гідроксигрупами.	121
3.3.2. Методики заміщення атомів хлору одержаних похідних азо-біс-ціанурхлориду з рядом карбодієнів N-нуклеофілами.	127
3.4. Методика одержання продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду з фураном.	131
3.5. Методики одержання продуктів реакції азо-біс-ціанурхлориду з вінільними похідними.	132
3.6. Методика одержання продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду зі стиреном.	133
3.7. Методики одержання похідних азо-біс-ціанурхлориду та антрацену.	134
3.7.1. Методика одержання продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду з антраценом.	134
3.7.2. Методики модифікації продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду з антраценом алкокси- та гідрокси фрагментами.	134
3.7.3. Методики заміщення атомів хлору сполуки 2.24 N-нуклеофілами.	136
3.8. Методики одержання продуктів реакції азо-біс-ціанурхлориду з рядом 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів.	137
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК	151
4.1. Експериментальна біологічна активність <i>in vitro</i>	151
4.1.1. Визначення антимікробної активності продуктів циклоконденсації азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-карбодієнами.	152

4.1.2. Визначення антимікробної активності синтезованих продуктів модифікації алкокси- та гідрокси фрагментами	153
4.1.3. Визначення антимікробної активності синтезованих продуктів модифікації аміновмісними замісниками	155
4.1.4. Визначення антимікробної активності синтезованих продуктів модифікації алкокси- та аміногрупами похідних з тіопіранотіазолідоновим фрагментом.	156
4.1.5. Визначення антимікробної активності синтезованих триазиновмісних тіопіранотіазолів та піридазинів методом серійних розведень.	159
4.2. Прогнозування біологічної активності програмою PASS	161
ВИСНОВКИ	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	166
ДОДАТКИ	187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DFT	- Density Functional Theory
DEAD	- Diethyl azodicarboxylate
ECP	- Effective Core Potential
GIAO	- Gauge-Independent Atomic Orbitals
IED	- Inverse electron demand
IRC	- Intrinsic Reaction Coordinate
MW	- microwaves
NBS	- N-бромсукцинімід
NED	- Normal Electron Demand
OPLS	- Optimized Potential for Liquid Simulations
PASS	- Prediction of Activity Spectra for Substances
PBF	- Poisson-Boltzmann Model
PCM	- Polarizable Continuum Model
SQM	- Scaled Quantum Mechanics
TCE	- Tetracyanoethylene
TDDFT	- Time-Depended Density Functional Theory
TS	- Transition State
UV-Vis	- Ultraviolet–Visible spectroscopy
а.о.м.	- атомна одиниця маси
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВЗМО	- вища зайнята молекулярна орбіталь
ДМСО	- диметилсульфоксид
ІЧ	- інфрачервоний
КССВ	- константа спін-спінової взаємодії
МАНГ	- малеїновий ангідрид
МБсК	- мінімальна бактеріостатична концентрація

МБцК	- мінімальна бактерицидна концентрація
МО	- молекулярна орбіталь
МФсК	- мінімальна фунгістатична концентрація
МФцК	- мінімальна фунгіцидна концентрація
МПА	- м'ясопептонний агар
м.ч.	- мільйонні частки
НВМО	- нижча вільна молекулярна орбіталь
РХ-МС	- рідинна хроматографія-мас-спектрометрія
СА	- сусло-агар
ТГФ (ТНФ)	- тетрагідрофуран
ТЕБАХ	- триетилбензиламмонію хлорид
ТМС	- тетраметилсилан
ТШХ	- тонкошарова хроматографія
ЯМР	- ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність роботи. Важливою задачею сучасної органічної хімії є пошук нових речовин, що володіють широким спектром властивостей, які можна використати у медицині та промисловості. Перспективними в цьому плані є похідні 1,3,5-триазину, на основі яких розроблено ряд речовин різноманітного практичного призначення, зокрема протипухлинні препарати, гербіциди, оптоелектронні матеріали, полімерні смоли тощо.

Хімія 1,3,5-триазину інтенсивно розвивається, проте залишається ряд маловивчених сполук, зокрема азо-біс-ціанурхлорид, що характеризується високою реакційною здатністю у реакції Дільса-Альдера. Наявність у її продуктах 4,6-дихлоро-1,3,5-триазинових фрагментів, ступінчастість нуклеофільного заміщення атомів хлору яких легко контролюється, дає змогу вводити у них різноманітні замісники з метою зміни фізико-хімічних властивостей та біологічної активності продуктів. Саме тому дослідження азо-біс-ціанурхлориду та синтез похідних на його основі має теоретичне та практичне значення.

Реакція Дільса-Альдера має особливе значення в органічному синтезі як надійний метод побудови шестичленних циклів. Механізм реакції, зокрема регіо- та стерео селективність, легко прогнозується методами молекулярного моделювання, в тому числі з використанням теорії функціоналу густини. Сучасний рівень розвитку обчислювальної техніки та програмного забезпечення дає змогу широкому загалу хіміків користуватись цими методами для дослідження реакцій та передбачення спектральних властивостей одержаних речовин. Враховуючи вищевказане, синтез нових гетероциклічних сполук на основі азо-біс-ціанурхлориду, вивчення умов перебігу реакцій Дільса-Альдера, дослідження їх механізмів та встановлення будови одержаних продуктів методами DFT моделювання є актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету “Львівська політехніка” у рамках

держбюджетної теми «Створення нових перспективних біологічно активних сполук на основі сульфуро- і нітрогеновмісних похідних карбоциклічних і гетероциклічних структур» (№ держреєстрації 0116U004138) та міжнародних українсько-французьких проектів М/113-2018 (№ держреєстрації 0118U005109) і М/85-2017 (№ держреєстрації 0117U001618) «Створення сульфуровмісних похідних карбоциклічних та гетероциклічних систем – потенційних антитромботичних субстанцій».

Мета та завдання дослідження. Метою роботи було дослідити закономірності перебігу реакції Дільса-Альдера азо-біс-ціанурхлориду з різними спряженими дієнами та електронозбагаченими алкенами, вивчити умови подальшої функціоналізації одержаних сполук та пошук серед них речовини з біологічною активністю. Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати такі **завдання**:

- систематизувати інформацію щодо реакцій за участю 1,3,5-триазинового ядра та спряженої з ним азо-групи та інших електронодефіцитних азосполук;
- провести синтез та встановити шляхи взаємодії азо-біс-ціанурхлориду із циклічними та нециклічними 1,3-дієнами та електрононасиченими кратними зв'язками, дослідити механізми реакцій з використанням DFT-моделювання;
- дослідити будову та хімічні властивості одержаних продуктів циклоприєднання та використати їх у подальших перетвореннях, зокрема у реакціях нуклеофільного заміщення атомів хлору;
- провести *in silico* скринінг та вивчити біологічну активність одержаних сполук.

Об'єкт дослідження – закономірності перебігу нормальної та оберненої реакції Дільса-Альдера азо-біс-ціанурхлориду з карбо- та гетеродієнами, нуклеофільне заміщення атомів хлору одержаних сполук О- та N-нуклеофілами.

Предмет дослідження – азо-біс-ціанурхлорид та продукти його циклоприєднань.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, спектральні методи (ІЧ-, УФ-, ^1H і ^{13}C ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія), елементний аналіз, квантово-хімічне моделювання на DFT рівні, прогнозування біологічної активності та експериментальний біологічний скринінг.

Наукова новизна одержаних результатів. Вивчено реакційну здатність азо-біс-ціанурхлориду, описано ряд невідомих раніше реакцій за його участі та досліджено їх механізм на DFT-рівні.

Реакцією азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-карбодієнами одержано ряд 6,6'-(3,4,5-заміщених-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазинів), а також реакцією з антраценом одержано 11,12-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацен. Показано, що реакції відбуваються за полярним узгодженим механізмом, встановлено значний вплив розчинника на проходження циклоприєднання. Для реакції з антраценом показано проміжне утворення нестійкого донорно-акцепторного комплексу.

Вперше досліджено активність азо-біс-ціанурхлориду в оберненій реакції Дільса-Альдера. Показано, що реакція з фураном та стиреном відбувається двостадійно, з початковим утворенням продукту нормальної реакції Дільса-Альдера та наступним його [3,3] сігматропним перегрупуванням у термодинамічно стійкий продукт формальної оберненої реакції Дільса-Альдера. При взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з вінілетиловим етером та вінілацетатом одностадійно утворюється один з регіоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера. Виявлено неочікувану реакцію азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-циклогексадієном, що відбувається з утворенням гекса-2,5-дієн-1-ільного ланцюга. При взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з 5-арилметиліден-4-тіоксо-тіазол-2-онами одержано лише продукти окислення останніх. Показано, що реакція азо-біс-ціанурхлориду з 1-метилпіридин-2-оном у розчині є рівноважною.

Досліджено стійкість одержаних сполук у різних умовах та розроблено методи їх функціоналізації шляхом заміщення атомів хлору O- та N-нуклеофілами.

Проведено *in silico* прогнозування біологічної активності програмою PASS та *in vitro* дослідження протимікробної активності синтезованих сполук.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено методики одержання ряду продуктів циклоприєднань азо-біс-ціанурхлориду, а також методики їх подальшої функціоналізації O- та N-нуклеофілами. Синтезовано ряд перспективних з точки зору практичного застосування нових сполук з антимікробною активністю.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо реакційної здатності триазинового циклу та спряжених з ним зв'язків у реакціях циклоприєднання, сплановано та проведено експериментальну частину роботи, інтерпретовано фізико-хімічні дані, встановлено будову одержаних сполук, систематизовано результати мікробіологічних досліджень.

Обговорення результатів, формування основних положень та висновків роботи здійснено разом із науковим керівником к.х.н., доц. Н.Г. Марінцовою. Синтез та інтерпретацію будови синтезованих сполук проведено при консультуванні із к.х.н., с.н.с. С.В. Половковичем. Протимікробну активність одержаних сполук досліджено у співпраці із співробітниками кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології під керівництвом к.х.н. О.З. Комаровської-Порохнявець. DFT-моделювання проведено на програмному забезпеченні, наданому Інститутом монокристалів НАН України в особі д.х.н., проф. О.В. Шишкіна. Автор висловлює подяку Schrödinger, LLC за надання тестового доступу до програмного пакету Small-Molecule Drug Discovery Suite та завідувачу відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України д.х.н, проф. М.В. Вовку за допомогу у проведенні спектральних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи обговорено на II Міжнародній конференції молодих вчених ССТ-2011 (Львів, 2011 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013 р.), XV науковій конференції «Львівські хімічні читання» (Львів, 2015 р.), Міжнародному науковому конгресі «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології» (Львів, 2015 р.), XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича (Львів, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей, з них 2 у наукових фахових виданнях України, 2 у наукових періодичних виданнях України, що включені до наукометричних баз даних, та 2 у наукових періодичних виданнях інших держав, що включені до наукометричних баз даних, 6 тез доповідей, одержано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел. Робота викладена на 158 сторінках (без списку літератури), містить 22 таблиці та 38 рисунків. Список використаних джерел нараховує 187 найменувань.

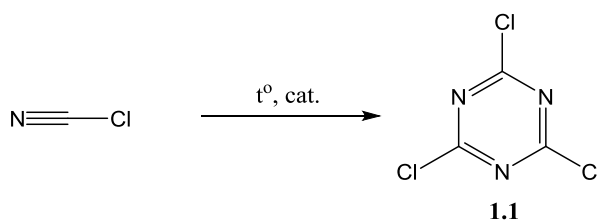
РОЗДІЛ 1

ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИНУ, ОДЕРЖАННЯ ТА РЕАКЦІЇ ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЗОТРИАЗИНІВ ТА ІНШИХ ЕЛЕКТРОФІЛЬНИХ АЗОСПОЛУК. (аналітичний огляд)

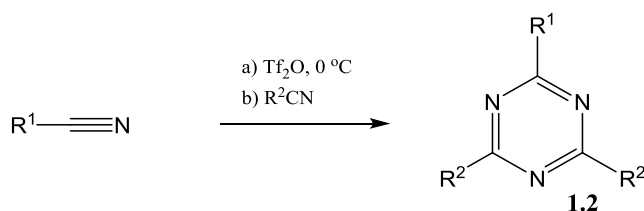
1.1. Хімічні властивості 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину.

1,3,5-Триазин, також відомий як сим-триазин – органічна сполука, молекула якої є достатньо електронодефіцитним шестичленным ароматичним гетероциклом, один з декількох ізомерних триазинів. Сим-триазин та його похідні використовуються в різних областях органічної хімії – і як фармакофорний фрагмент у синтезі певних речовин, і як сполучна ланка, що дозволяє поєднати у одній молекулі кілька різних фрагментів [1-6]. Також 1,3,5-триазин використовують у багатьох органічних реакціях – наприклад, як замітник ціанистоводневої кислоти при проведенні реакції Гаттермана [7].

Сполукою, що є відправною точкою для синтезу більшості речовин на основі цього гетероциклу є 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазин **1.1** (ціанурхлорид) – біла кристалічна речовина [8], що може бути легко одержана тримеризацією хлорціану на вуглецевому каталізаторі.



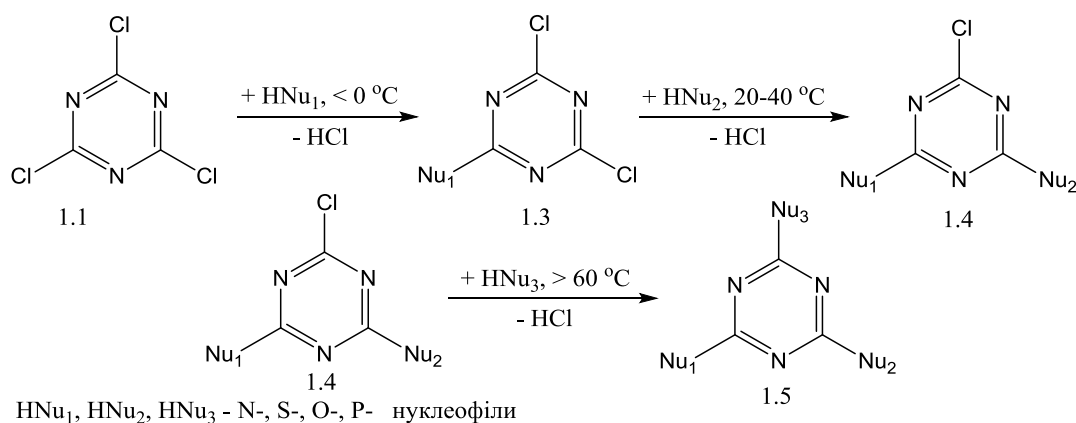
Тримеризацією можна одержувати і С-заміщені триазини типу **1.2**, так у статті [9] описано та досліджено на B3LYP/6-31+G(d) рівні процес контрольованої крос-циклотримеризації нітрилів.



1.2. Реакції заміщення атомів хлору 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину.

Атоми хлору ціанурхлориду **1.1** мають значну рухливість внаслідок електронодефіцитності атомів карбону циклу, дещо меншу ніж в хлорангідридів карбонових кислот. Нуклеофільне заміщення атомів хлору у ціанурхлориді найчастіше відбувається за S_N2 механізмом та є на сьогодні найбільш дослідженою та широко вживаною реакцією ціанурхлориду. За цією реакцією одержують O-, N-, S-, P-, та (при взаємодії з металоорганічними сполуками) C- заміщені похідні [10]. Також для утворення C-C зв'язку часто використовують реакцію Судзукі [11].

Реакційна здатність атомів хлору у ціанурхлориді ступінчасто зменшується при їх послідовному заміщенні [2]. Тому, контролюючи температуру проведення реакції, можна селективно одержувати його моно-, ди- та тризаміщені похідні.



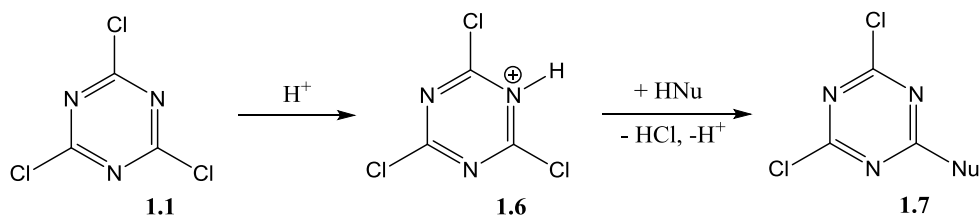
Умови введення наступного замісника добре корелюють зі зміною електронної густини у триазиновому циклі, і відповідно з електронними ефектами вже введених замісників, хоча на ці умови мають вплив і багато інших факторів (природа розчинника, стеричні фактори). Наприклад, заміщення одного чи двох атомів хлору в ціанурхлориді на електроноакцепторні групи, такі як естерна ($-\text{O}(\text{OC})-\text{R}$) або α -галогеноалкільна, не викликає зменшення активності атомів хлору, що залишилися. Але для електронодонорних замісників можна сформулювати таке правило: перший атом хлору заміщується при температурі нижче $0\text{ }^\circ\text{C}$, другий – при температурі

20-40 °С, третій – вище 60 °С. Це правило добре працює не лише при утворенні С-N зв'язків, але і при введенні алкокси-замісників (при взаємодії ціанурхлориду зі спиртами) [12,13].

Таке емпіричне правило є лише приблизними орієнтиром, і є багато відхилень від цих умов – наприклад, реакції з дуже активним нуклеофілом проводять при менших температурах, ніж наведено у схемі, і навпаки.

Але шляхом регулювання температури, часу, підбором розчинника та акцептора НСl (гідроксид, гідрокарбонат, карбонат натрію, третинні аміни), «послідовне» заміщення атомів хлору в ціанурхлориді різними нуклеофілами при правильному порядку їх введення (від найменш активних до найбільш активних) може бути виконано в одному реакторі [14-17].

Реакції заміщення хлору можуть каталізуватись як введенням основ, так і кислотами, унаслідок протонування атому азоту циклу, що збільшує електронодефіцитність триазинового ядра.



Прикладом може бути реакція гідролізу, для якої добре досліджені механізм та кінетика. У нейтральному середовищі при 0°С ціанурхлорид досить стійкий у воді, але при кімнатній температурі швидко гідролізується. Кислотний гідроліз ціанурхлориду швидко відбувається навіть при 0°С, його ступінчастість простежити не вдається [1]. Це зумовлено автокаталітичною дією хлороводню, концентрація якого постійно зростає внаслідок утворення в процесі гідролізу.

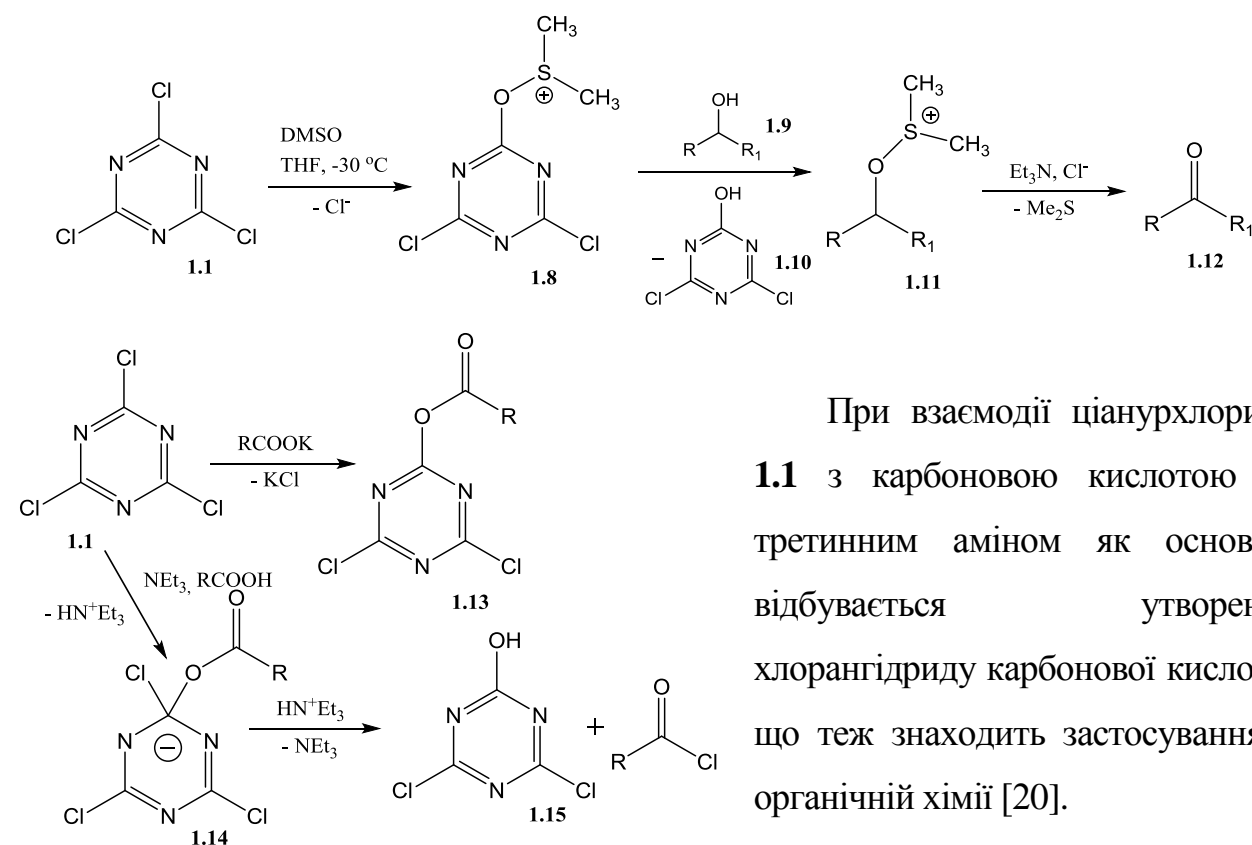
Гідроліз 10%-ним водним розчином NaOH відбувається повільніше кислотного. У зв'язку з відсутністю автокаталізу спостерігається ступінчастість процесу – гідроліз першого хлору про 20-30 °С, другого при 50-60°С та третього при 90-100°С.

Іншим прикладом впливу кислотного каталізу на нуклеофільне заміщення

атомів хлору ціанурхлориду є його сольволиз у метанолі. За відсутності основи, у зв'язку з автокаталізом, ціанурхлорид швидко утворює триетер навіть при низькій температурі. При використанні акцептора хлороводню цю ж реакцію легко провести ступінчато. Утворені сполуки можна переетерифікувати іншими спиртами, гліколями та інш., оскільки ці формально етери фактично є естерами ціанурової кислоти, і їх хімічні властивості наближаються до естерів [1].

Стійкість продуктів моно- та дизаміщення до гідролізу за зв'язком С-Сl в цілому підкоряється описаним вище залежностям від природи замісників.

При виборі розчинника для проведення реакцій з ціанурхлоридом **1.1** треба враховувати, що він, як і оксалілхлорид, у присутності ДМСО (диметилсульфоксиду) та органічної основи може викликати окиснення спиртів до кетонів по Сверну [18,19], утворюючи 2-гідрокси-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин та диметилсульфід.



При взаємодії ціанурхлориду **1.1** з карбоною кислотою та третинним аміном як основою відбувається утворення хлорангідриду карбонової кислоти, що теж знаходить застосування в органічній хімії [20].

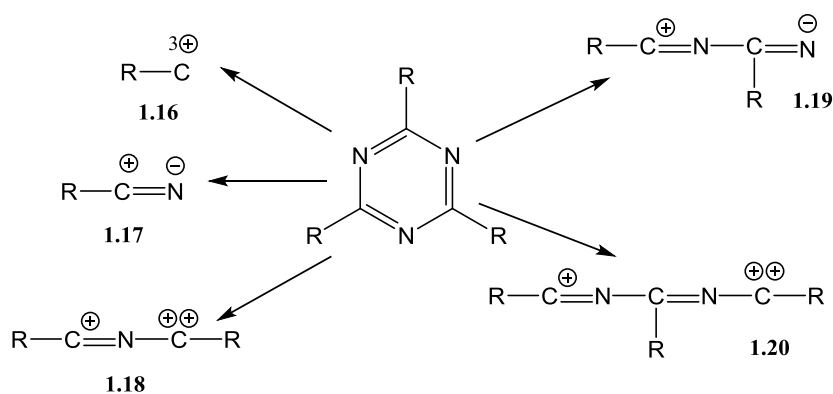
Ціанурхлорид **1.1** може вступати в реакцію Фріделя-Крафтса [21,22] з утворенням моно-, ди- та 2,4,6-тризаміщених похідних, та Грін'єра [23] з формуванням С-С зв'язку з триазиною системою, що дозволяє вводити як алкільні, так і арильні фрагменти. Ціанурхлорид **1.1** широко використовують в

реакціях перетворення функціональних груп інших сполук [6, 24]. Така цікавість зумовлена можливістю часто значно пом'якшити умови реакції або збільшити її селективність. Також ціанурхлорид використовується для активування карбоксильної групи N-захищених амінокислот у різних перетвореннях. [25].

1.3. Реакції розкриття циклу 1,3,5-триазину.

Крім реакцій зі збереженням триазинової системи існує ряд різноманітних реакцій розкриття триазинового циклу, але вони характерні більше для самого 1,3,5-триазину та його заміщених похідних, ніж для ціанурхлориду [26]. Однією з найцікавіших таких реакцій є взаємодія з ДМФА з утворенням реактиву Гольда [27], що використовується при синтезі інших гетероциклів.

В органічній хімії використовуються всі п'ять можливих (по типу формальних проміжних частинках) реакцій розкриття триазинового циклу.

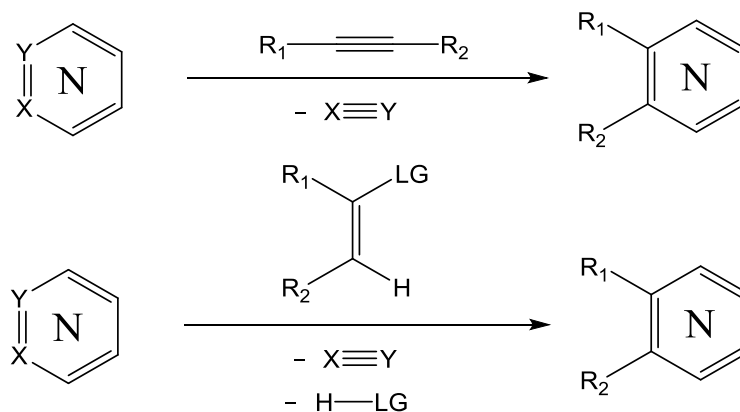


1.4. Реакції Дільса-Альдера за участю 1,3,5-триазину та спряжених з ним зв'язків.

Для похідних 1,3,5-триазину описано ряд цікавих [4+2] циклоприсоединень. Спряжені з електронодефіцитним триазиновим ядром ненасичені зв'язки легко вступають у нормальну реакцію Дільса-Альдера. З іншого боку, саме триазинове ядро може виявляти властивості дієну у оберненій реакції Дільса-Альдера з електрононасиченими дієнофілами.

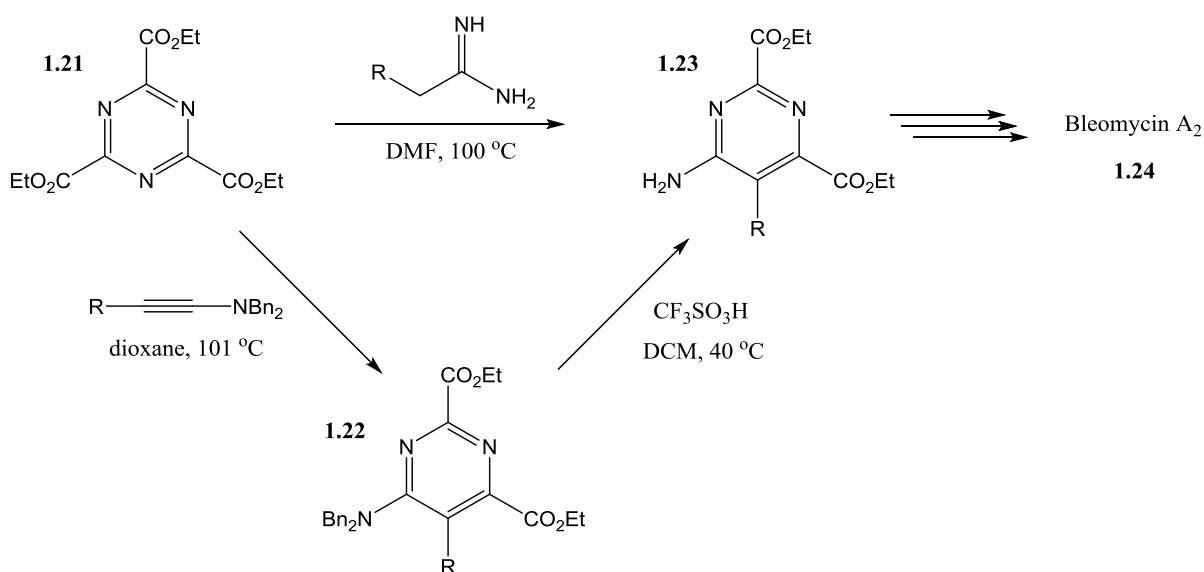
1.4.1. Реакції Дільса-Альдера за участю 1,3,5-триазинового ядра.

Дуже цікавою властивістю електронодефіцитних нітрогеновмісних гетероциклів є їх здатність вступати в реакції Дільса-Альдера у ролі дієнів. Обернена реакція Дільса-Альдера аза-дієнів, таких як триазини та тетразини, широко використовується для синтезу різноманітних нітрогеновмісних гетероциклів, в тому числі природних та біологічно-активних сполук [28].



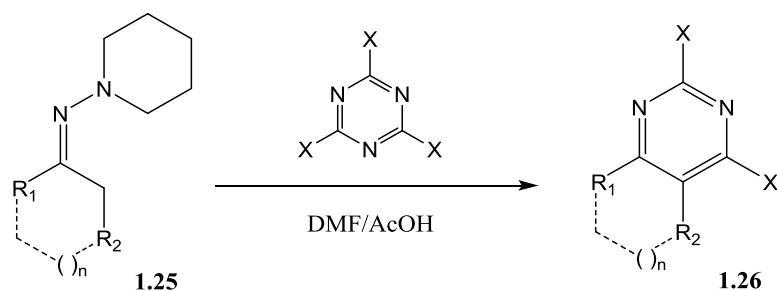
Переважно ці реакції вимагають електрононасичених дієнофілів таких як енаміни, амідини та електронозбагачені гетероцикли. Переважно використання кислот Люїса як каталізаторів у таких випадках неможливе через утворення комплексів з дієнофілами [29].

Обернені реакції Дільса-Альдера такого типу використовуються, наприклад, у синтезі блеоміцину А **1.24** та багатьох споріднених з ним сполук [30,31]:



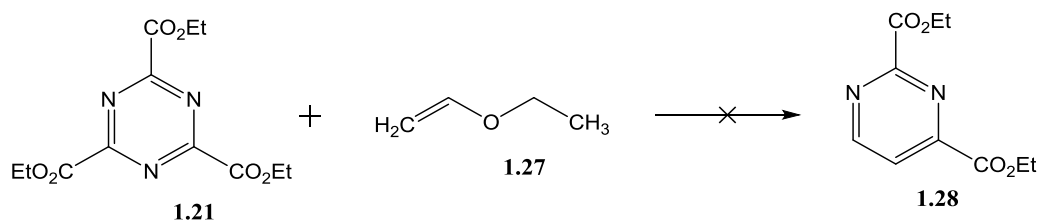
Також була показана можливість реакції гідразонів **1.25** як активних дієнофілів у обернених реакціях Дільса-Альдера з 1,3,5-триазинами, що

звільняє від необхідності працювати зі сполуками, чутливими до вологи і кисню, зокрема з енамінами та амідинами [32].

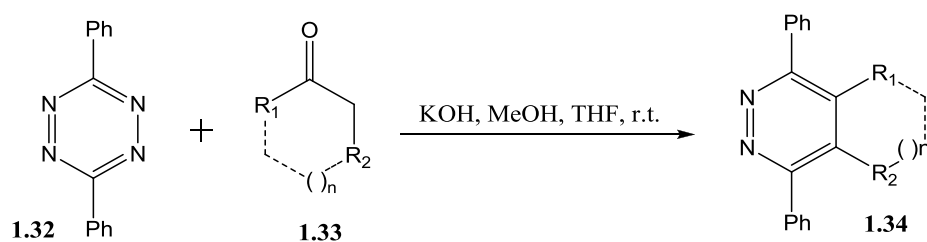
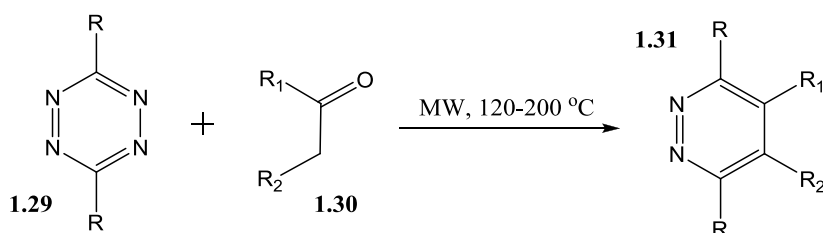


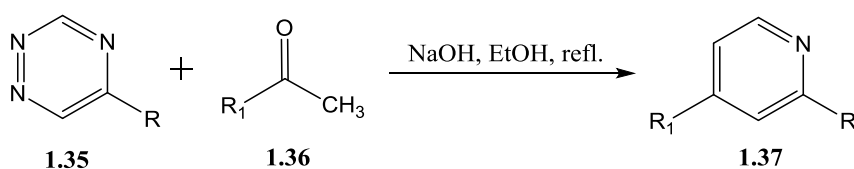
Це дозволило значно розширити спектр дієнофілів та дозволило використовувати стійкі при зберіганні сполуки, замість генерування дієнофілів *in situ*.

Продовженням досліджень реакцій цього типу була спроба використати у якості дієнофілів безпосередньо альдегіди та кетони без переведення їх у гідразони. Спроба використати у якості дієнофілів вінілові етери **1.27** у реакції з рядом похідних 1,3,5-триазинів були безуспішними [33].

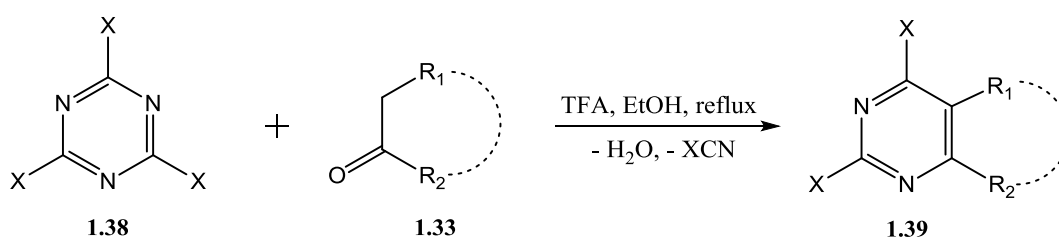


З іншого боку, енольні форми карбонільних сполук можуть вступати у реакцію з високоактивними тетразінами **1.29**, **1.32** та 1,2,4-триазинами **1.35** [34-36].

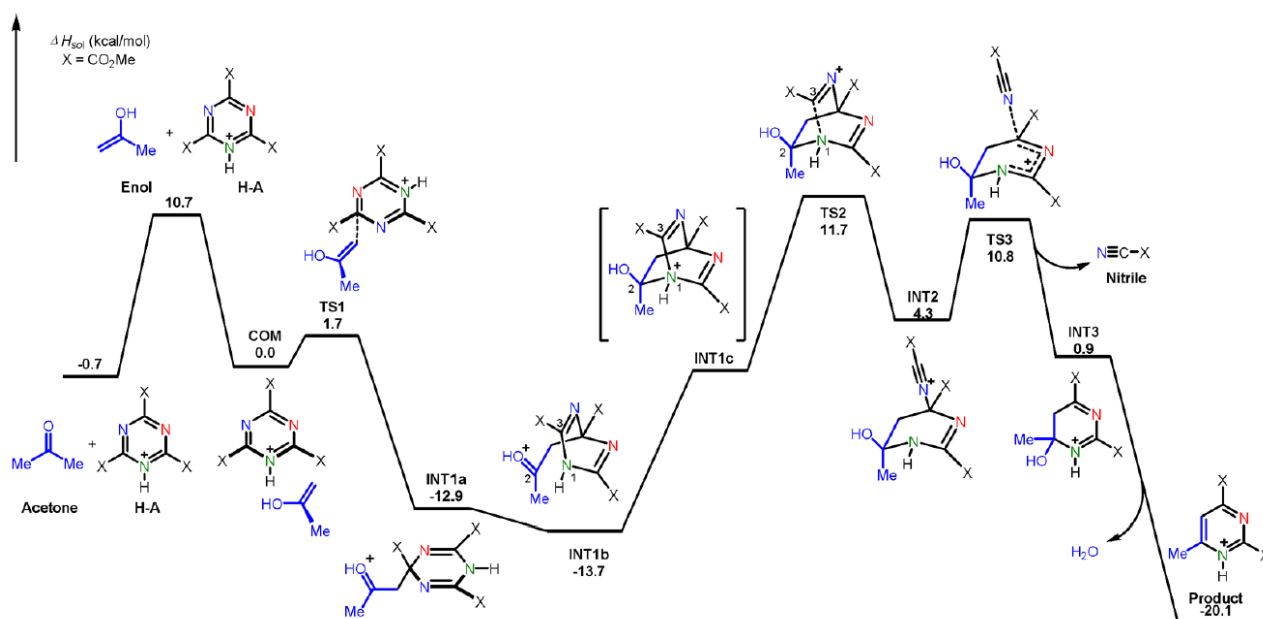




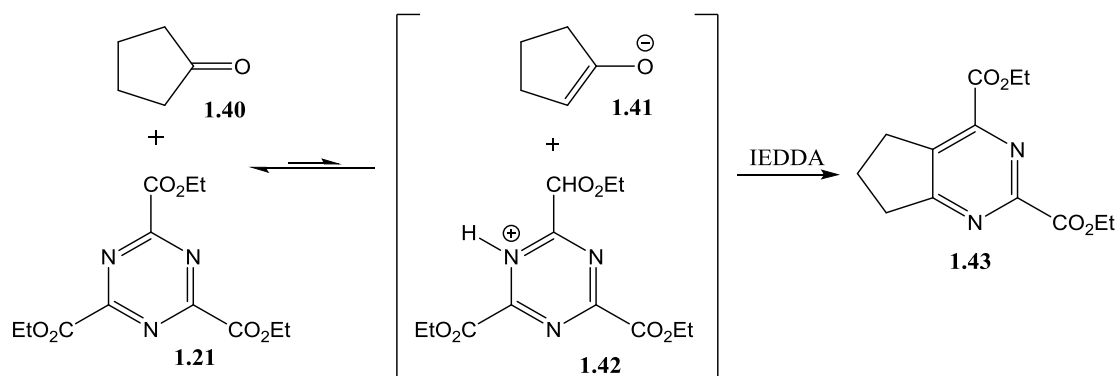
Аналогічна реакція для 1,3,5-триазинів була описана у 2017 році [33]. Реакції похідних 1,3,5-триазину з альдегідами та кетонами з хорошими виходами ведуть до високофункціоналізованих піримідинів **1.39**.



Реакції були детально досліджені авторами експериментально та з використанням DFT та *ab initio* моделювання – на MP2/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d), SMD (EtOH) рівні. Імовірно, вона проходить через наступний каскад реакцій:

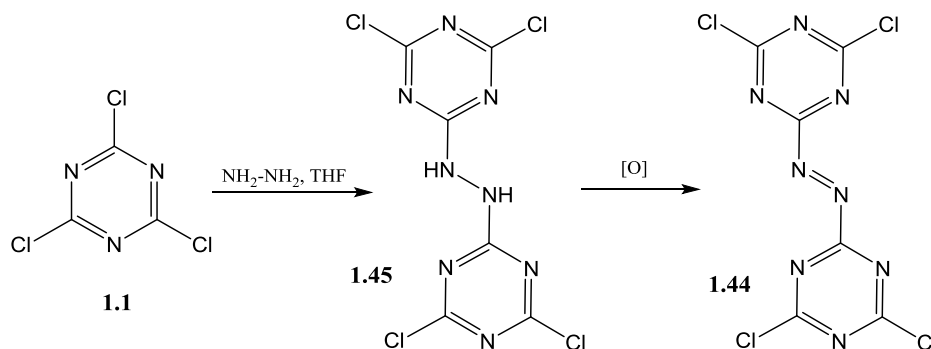


Автори показали, що реакція проходить через стадію «самоактивації». Її механізм зображений нижче наприкладі реакції з циклопентаном **1.40**. Першою стадією є енолізація альдегіду або кетону під дією 1,3,5-триазину з утворенням еноляту **1.41** та катіону протонованого триазину **1.42**, саме ці речовини і є реагентами у інвертованій реакції Дільса-Альдера з утворенням продукту **1.43**.



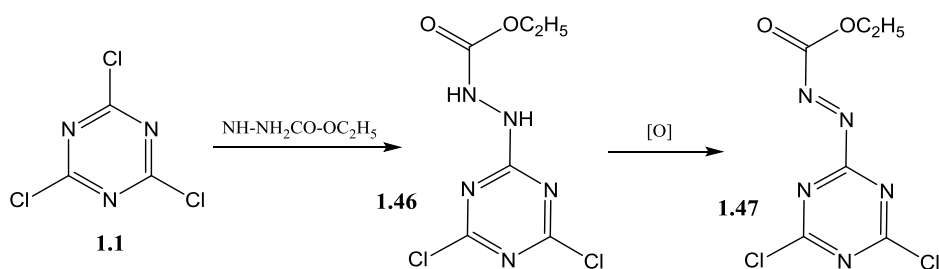
1.4.2. Реакції Дільса-Альдера спряжених азопохідних 1,3,5-триазину.

Азо-біс-ціанурхлорид **1.44** вперше синтезували Loew і Weiss [37]. Першою стадією його одержання була дія гідразингідрату на суспензію ціанурхлориду **1.1** у тетрагідрофурані при температурі нижче $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ з подальшим підвищенням її до нуля. Хлороводень, що виділяється, зв'язували надлишком гідразину. Утворений гідразо-біс-ціанурхлорид **1.45** виділяли висадженням водою і сушили у вакуумі, при низькій температурі він підлягає зберіганню. Азо-біс-ціанурхлорид одержували окисненням гідразину **1.45** різноманітними окисниками, найкращі результати показало окиснення його суспензії хлором.

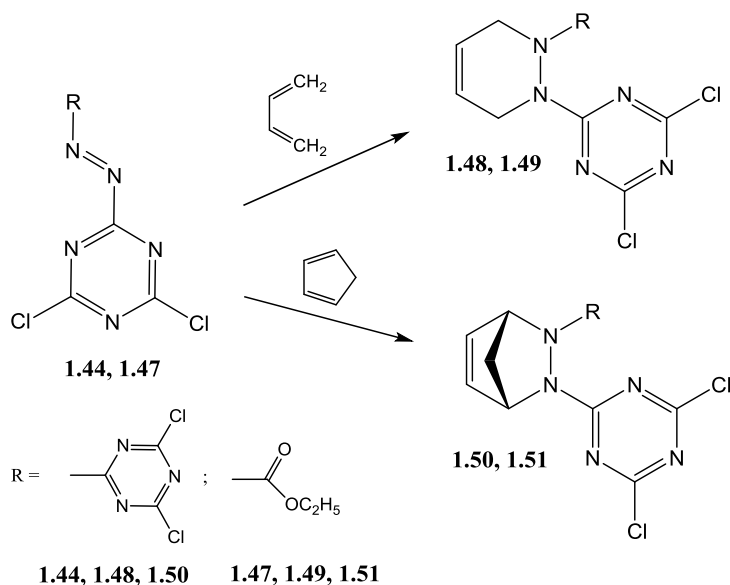


Як окисники також можуть бути використані перманганат калію у ацетоні, бром, N-бромсукцинімід, азотна кислота.

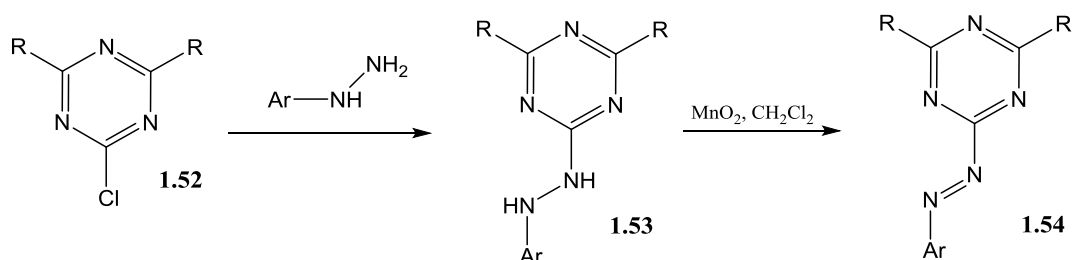
Подібно можуть бути отримані і «змішані» азосполуки. Сполука **1.47** була одержана дією етилгідрозокарбосилату на ціанурхлорид з подальшим окисненням. На відміну від азо-біс-ціанурхлориду, сполука **1.47** нестабільна і використовувалась у подальших реакціях без виділення.



Одержані сполуки використовувались як аза-дієни у реакціях Дільса-Альдера з 1,3-бутадієном та циклопентадієном.

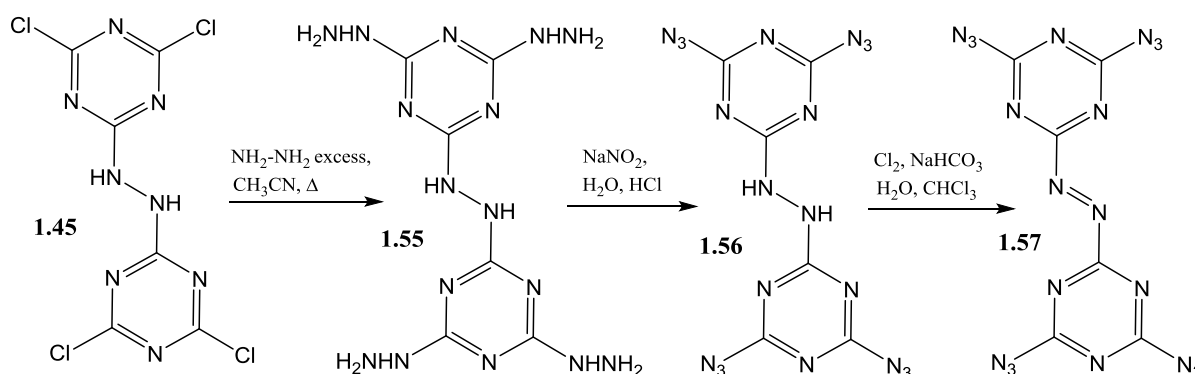


Аналогічно дією арилгідразинів на заміщені ціанурхлориди **1.52** з подальшим окисненням утворених гідрозполук **1.53** можна одержати і інші «змішані» азосполуки **1.54** [38]:



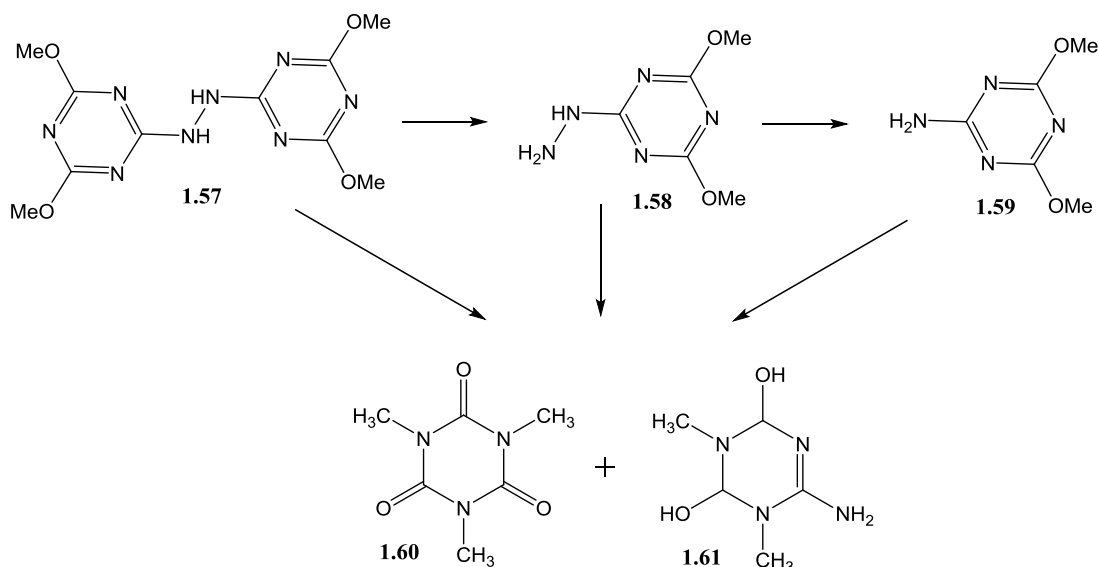
Також авторами [37] основі азо-біс-1,3,5-триазину **1.44** було одержано ряд сполук із заміщеними атомами хлору та досліджено їх властивості. Виявилось, що заміщення атомів хлору нуклеофілами різко зменшує активність сполук у реакціях циклоприєднання. Так, з 4,4'-дизаміщеним азо-біс-1,3,5-триaziном вдалось одержати продукти Дільса-Альдера, а 4,4',6,6'-тетразаміщений азо-біс-1,3,5-триазин не реагував з дієнами.

В подальшому азотриазини досліджувались, в основному, як високоенергетичні сполуки, що можуть використовуватись як первинні вибухові речовини. У статтях [39,40] серед інших сполук був описаний синтез тетраазидо-азо-біс-1,3,5-триазину **1.57**. Сполуку одержували дією надлишку гідразину на гідразо-біс-ціанурхлорид **1.45** при нагріванні з наступним діазотуванням у водному середовищі. Одержану сполуку **1.56** потім окислювали хлором, аналогічно до синтезу азо-біс-ціанурхлориду.



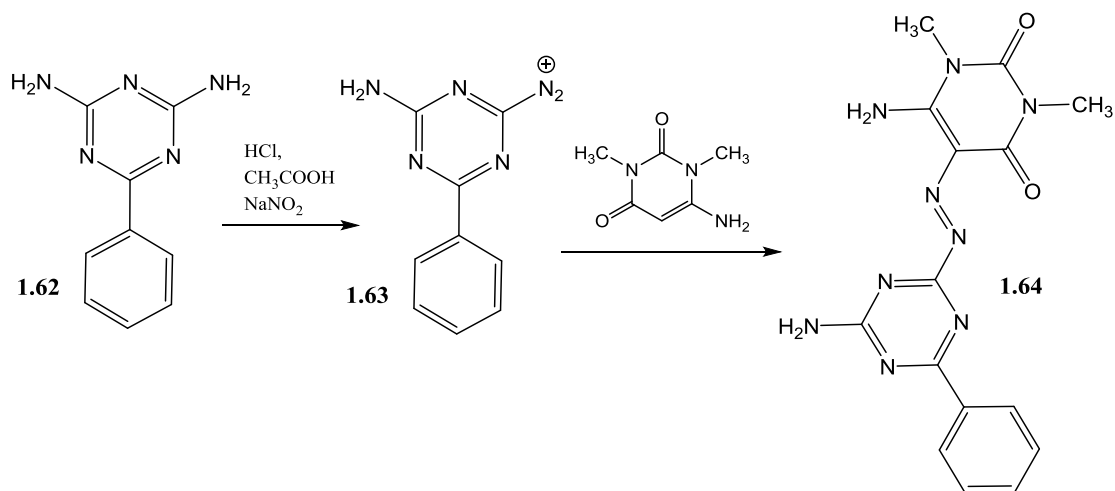
Для цих сполук (**1.56** та **1.57**) були визначені чутливість до механічного впливу, а також характеристики вибуху та термодинамічні параметри.

Стабільність 14 простих триазинів та 16 його гідразо- та азопохідних 1,3,5-триазину, умови та продукти їх розпаду було досліджено з використанням мас-спектрометрії, газової хроматографії та скануючої диференційної калориметрії [41]. Всі ці похідні мають нижчу стабільність при нагріванні у порівнянні з самим 1,3,5-триaziном, який починає розпадатись при температурі вищій за $550\text{ }^\circ\text{C}$. Ці сполуки розкладаються по зовсім інших шляхах, ніж сам триазин. Для прикладу нижче наведено каскад розпаду тетраметокси-гідразо-біс-1,3,5-триазину **1.57**. Основними шляхами його розпаду є утворення 2-гідразо-4,6-диметокси-1,3,5-триазину **1.58** та 2-аміно-4,6-диметокси-1,3,5-триазину **1.59** а також похідних 1,3,5-триазинан-2,4,6-триону **1.60** та **1.61**.



У статті [42] описано умови відновлення азотриазинів у гідразо- дією гідразину, монозаміщених гідразинів та гідразобензену у ряді розчинників у безповітряних умовах. При цьому було зареєстровано виділення лише азоту, перехопити утворення діїміду не вдалось.

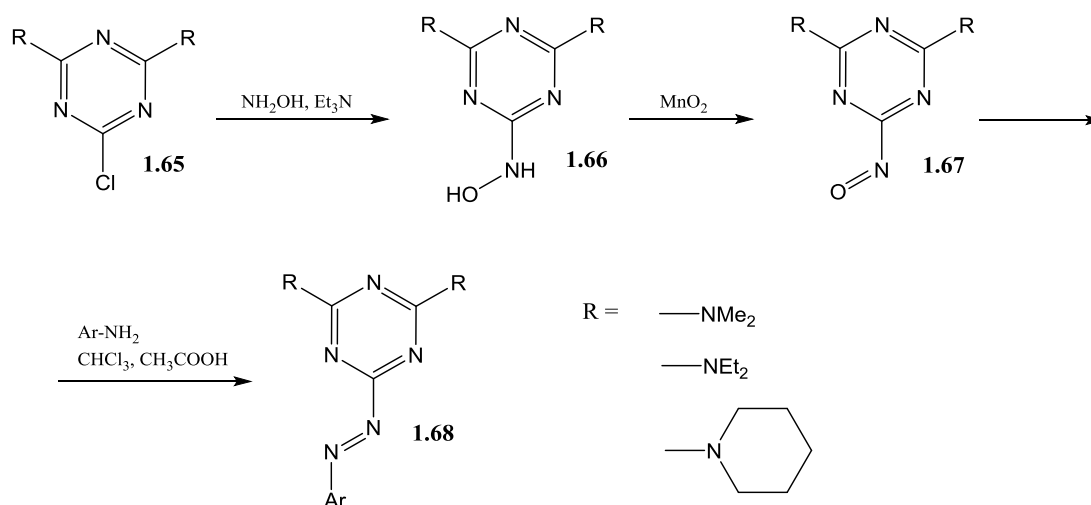
Також в літературі описано кілька цілком відмінних від описаного способів отримання азопохідних 1,3,5-триазину. У статті [43] описано утворення таких сполук з використанням солей діазонію.



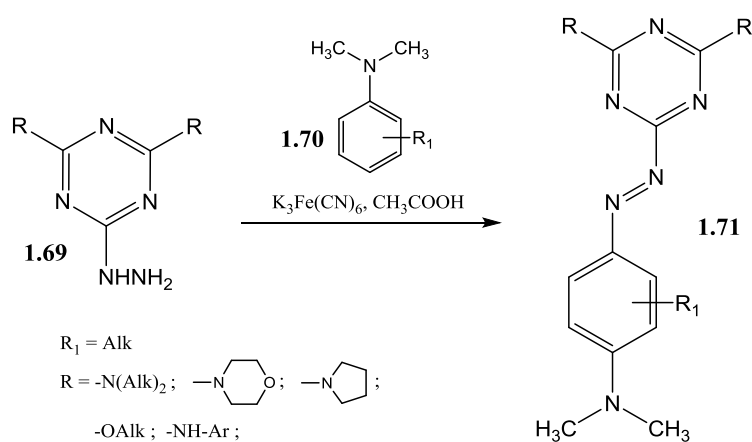
Таким чином, було синтезовано ряд барвників, серед яких сполука **1.64**, що містить триазиніві ядро, спряжене з бензольним ядром та азогрупою. Першою стадією її синтезу є утворення солі діазонію **1.63** у звичних умовах при дією нітриту натрію у присутності хлоридної або сульфатної кислоти. Одержана сіль далі реагує з похідним урацилу, утворюючи азосполуку.

Іншим способом синтезу азопохідних 1,3,5-триазину є заміщення

третього атому хлору ціанурхлориду на гідроксиламін з подальшим його окисненням до дією діоксиду марганцю. Утворено нітрозосполука **1.67** здатна конденсуватись з амінами з утворенням N=N зв'язку [44,45].



Ще одним способом синтезу азопохідних 1,3,5-триазину є окиснювальне сполучення 4,6-дизаміщених гідразинів **1.69** та N,N-диметиланілінів **1.70** при дії гексаціаноферату (III) калію [46].

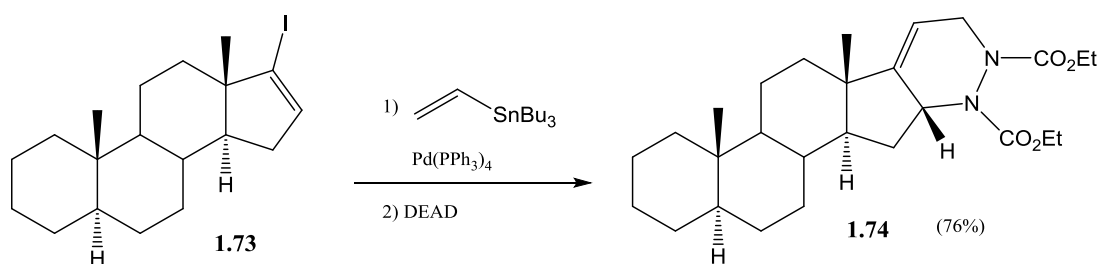


1.5. Азодикарбоксилати як представники високоелектрофільних азосполук та деякі перетворення за їх участю.

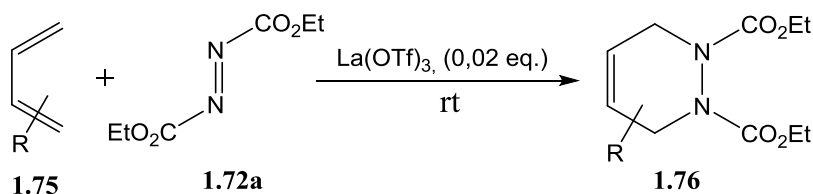
На сьогоднішній день азо-біс-ціанурхлорид залишається маловивченою сполукою, тому у цьому розділі літературного огляду наведено матеріал по реакційній здатності близьких до нього і добре вивчених сполук – естерів азодикарбонової кислоти.

Азодикарбоксилати, або естери азодикарбонової кислоти – реакційнодатні азосполуки, що знайшли широке застосування у органічному синтезі. Найчастіше застосовують диетилазодикарбоксилат **1.72a** (DEAD) – аза-дієнофіл, дегідрогенуючий агент та хороший акцептор електронів. Він найбільше відомий як реагент у реакціях Моррісона [47] та Міцунобу [48, 49], однак його перичиклічні реакції також знаходять застосування [50].

На приклад, нові стероїдні [16,17-с]тетрагідропіридазинові похідні **1.74** були одержанні реакцією Стілле та наступною реакцією гетеро-Дільса-Альдера з диетилазодикарбоксилатом one-pot методом [51].

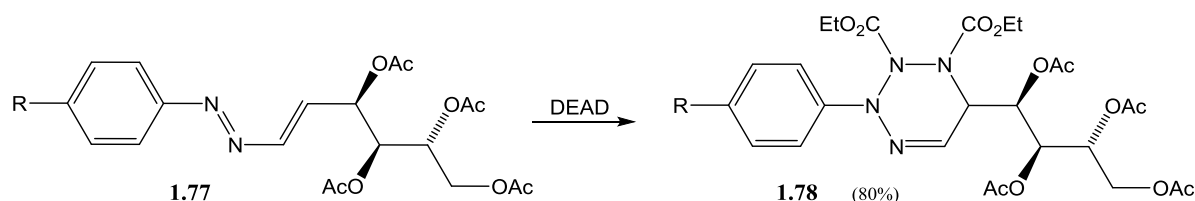


Також вивчався вплив каталізаторів на циклоприсєднання азодикарбоксилатів, зокрема реакцією DEAD з рядом заміщених 1,3-бутадієнів. Ряд 1,2,3,6-заміщених тетрагідропіридазинів, що є фрагментами багатьох природних та синтетичних біологічно активних сполук одержано з кількісними виходами (до 99%) [52]. Реакцію проводили на протязі 30 хв. без розчинника між еквімолярними кількостями реагентів з використанням трифлату лантану як каталізатора. У відсутності каталізатора за вказаний час вихід не перевищував 15%.

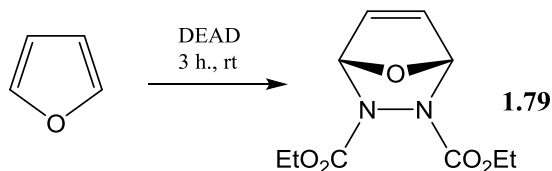


Каталізатор при таких умовах проведення легко регенерується.

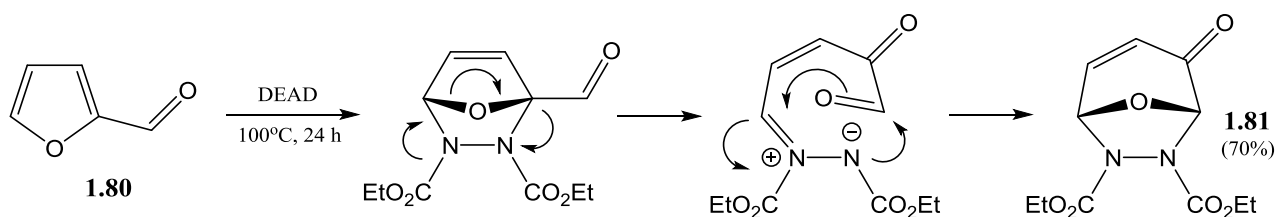
Азодикарбоксилати здатні реагувати не лише з карбо-, але і з гетеродієнами. Прикладом таких реакцій є взаємодія DEAD з аза-дієнами **1.77**, що відбувається при мікрохвильовому опроміненні з утворенням похідних тетрагідротетразину **1.78** з високими виходами [53].



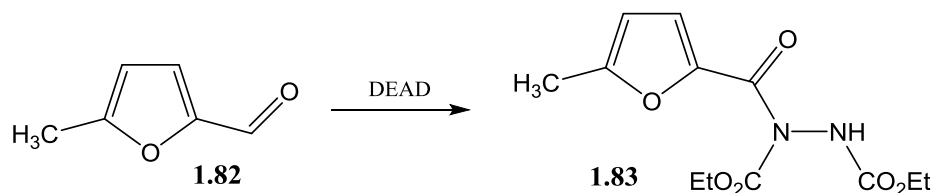
Цікавими є реакції азодикарбоксилатів з фураном та його похідними. DEAD швидко реагує з фураном утворюючи нестійкий біциклічний продукт **1.79**, що легко полімеризується [54].



Натомість, при взаємодії диетилазодикарбоксилату з фурфуролом автори [55] спостерігали проходження доміно-реакції – перегрупування продукту початкового [4+2] циклоприєднання у [3.2.1]-біциклічну сполуку **1.81**, будова якої підтверджена рентгенівським кристалографічним аналізом. Шлях реакції модельовано на HF/6-31G(d) рівні і описано як тристадійний процес:

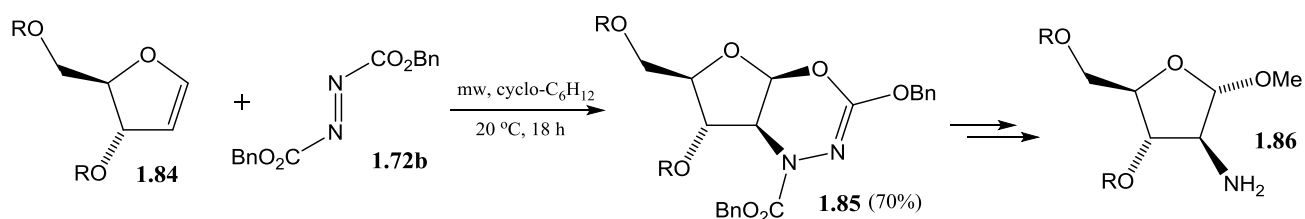


Реакція 5-метил-2-формілфурану **1.82** з DEAD привела лише до гідразопохідного **1.83**, утвореного в результаті радикальної реакції, а взаємодія з 5-метил-2-ацетилфураном не відбувається взагалі.



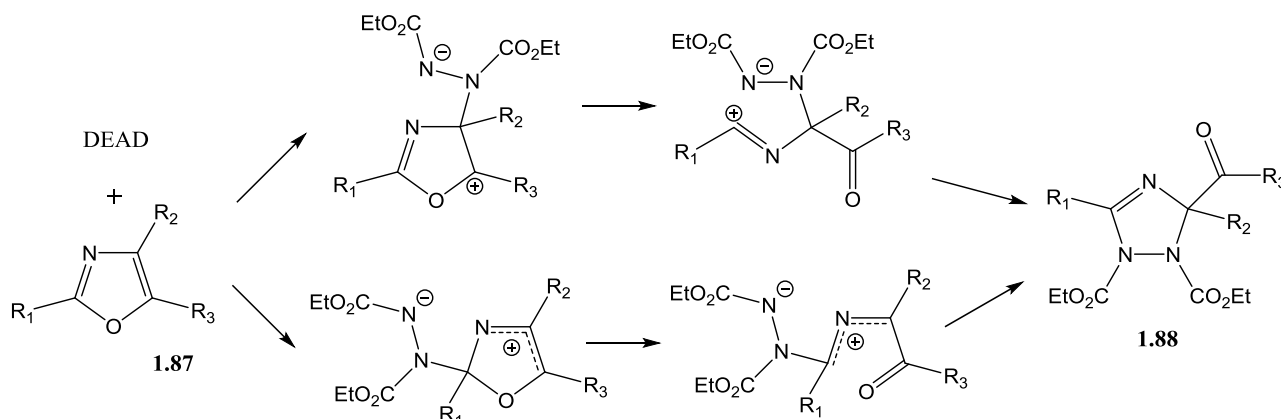
Цікавою є здатність азодикарбоксилатів виступати у ролі дієну у оберненій реакції Дільса-Альдера з електрононасиченими кратними зв'язками. Одним з застосувань цієї реакції є синтез аміноцукорів **1.86** – важливої групи природних речовин [56-60]. Першою стадією запропонованого методу є діастереоселективне циклоприєднання заміщених 2,3-дигідрофуранів **1.84** та

дибензилазодикарбоксилату **1.72b**, що відбувається під дією мікрохвильового випромінювання.

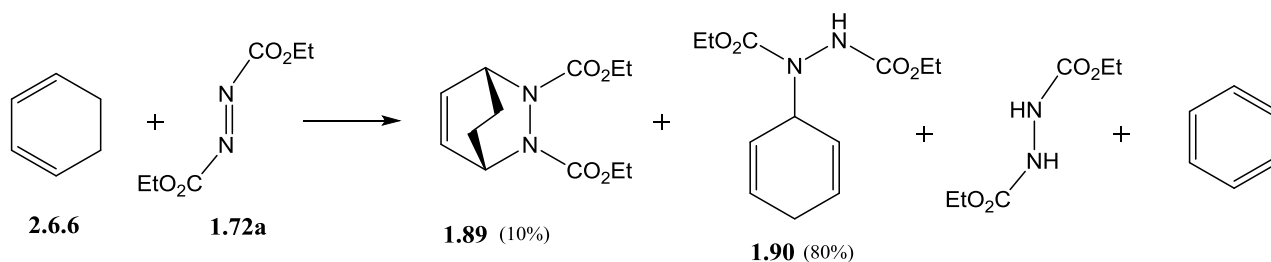


У зв'язку з простотою та м'якістю умов такий підхід до функціоналізації може бути легко застосований і щодо інших субстратів.

Іншою незвичайною реакцією Дільса-Альдера за участю азодикарбоксилатів є взаємодія DEAD з заміщеними оксазолами **1.87** [61] з утворенням похідних 1,2,4-тріазолінів **1.88**. Для реакції запропоновано кількастадійний цвіттеріонний механізм.



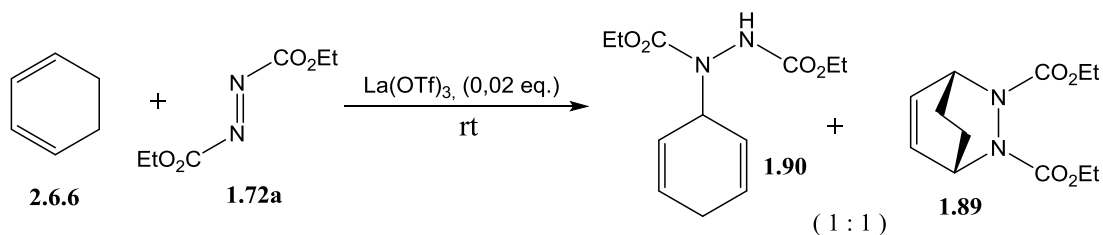
При взаємодії азодикарбоксилатів з циклогексادیєнами продукти циклоприєднання вдається одержати не завжди, більш характерним є проходження енових реакцій [62, 63]. Причини цього до кінця не встановлені, можливо відіграють роль стеричні фактори. Так, при реакції DEAD з 1,3-циклогесадієном **2.6.6** у відсутності каталізаторів одержано суміш продуктів **1.89** та **1.90**, а також гідразодикарбоновий естер та бензен.



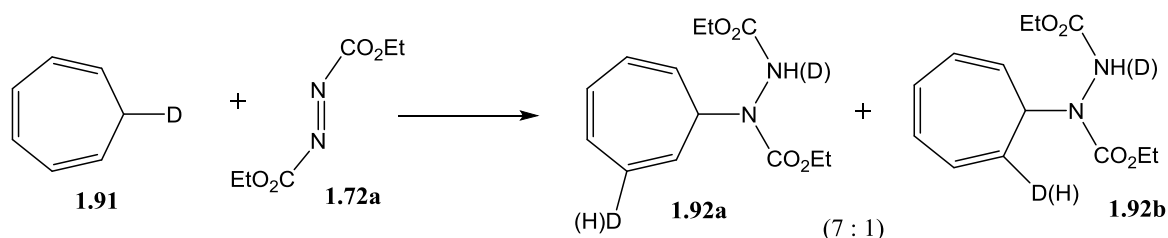
Співвідношення виходів продуктів сильно залежить від концентрацій реагентів [64]. У дуже розбавленому розчині у дихлорметані кількісно

утворюється продукт циклоприєднання **1.89**, натомість при збільшенні концентрації починає швидко переважати продукт енової реакції **1.90**.

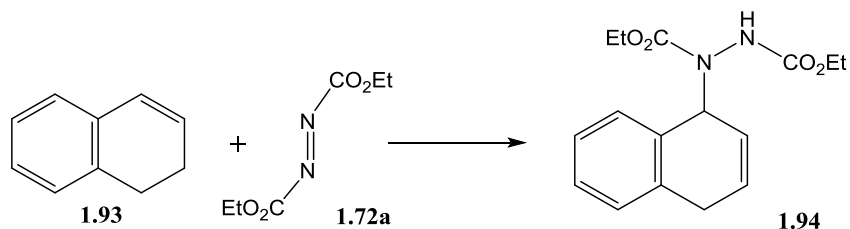
Присутність кислот Люїса збільшує вихід продукту циклоприєднання. Так, у результаті реакції DEAD з 1,3-циклогесадієном за кімнатної температури без розчинника у присутності трифлату лантану була одержана суміш продуктів циклоприєднання та енової реакції у співвідношенні 1:1 [52].



З багатьма іншими циклічним дієнами азлдикарбоксилати реагують з утворенням лише продуктів енових реакцій. З циклогептатрієном DEAD реагує виключно з утворенням продукту **1.92** [62]. Реакцію досліджено з використанням циклогептатрієну, міченого дейтерієм, що дозволило визначити місце його атаки диетилазодикарбоксилатом.

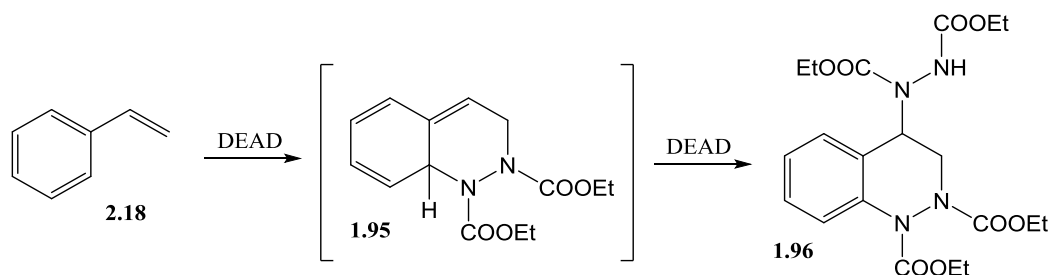


Не відбувається реакція Дільса-Альдера і при взаємодії DEAD з 1,2-дигідронафталіном **1.93**, натомість також був виділений продукт лише енової реакції **1.94** [65].

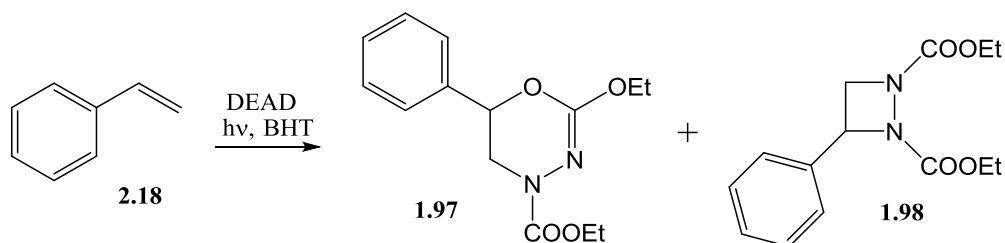


Взаємодія DEAD зі подібною за спряженням структурою – стиреном **2.18** – відбувається за іншим механізмом [66]. На першому етапі відбувається реакція Дільса-Альдера, у якій стирен виконує роль дієну, однак її продукт **1.95** не може бути виділений, так як миттєво приєднує наступну молекулу

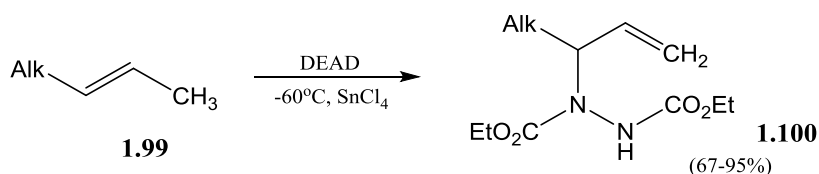
диетилазодикарбоксилату. У цьому приєднанні велику роль відіграють радикальні процеси, так як він сильно інгібується при додаванні вловлювачів вільних радикалів.



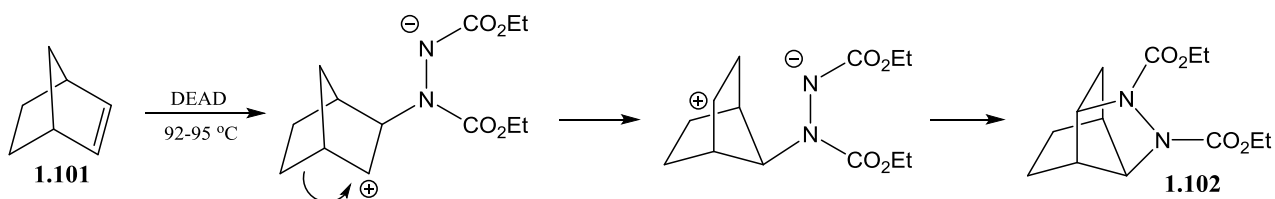
У їх присутності та при освітленні відбувається обернена реакція Дільса-Альдера, у якій DEAD відіграє роль дієну, а також утворюється домішка продукту [2+2] циклоприєднання **1.98**.



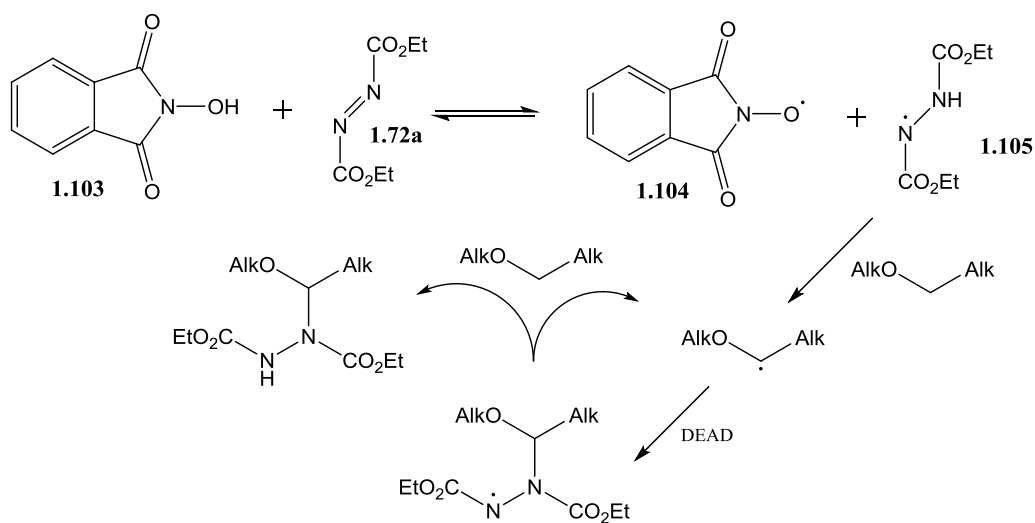
Також досліджувались реакції DEAD з іншими циклічними дієнами [67,68], а також радикальні реакції з олефінами [69] і не спряженими дієнами [70], деякі з цих реакцій досліджувались з використанням мічених атомів [71]. Реакція азодикарбоксилатів з моноолефінами також веде до утворення енових продуктів. [72]. Як і реакції циклоприєднання, вони добре каталізуються кислотами Люїса [73].



У випадку, коли «нормальна» енова реакція неможлива, можуть утворюватись продукти циклоприєднань. На приклад, при реакції DEAD з норборніленом **1.101** утворюється поліциклічний продукт **1.102** [74]. Автори пропонують цвіттеріонний механізм цієї взаємодії з проміжним перегрупованням карбокатиону, але не виключається також радикальний механізм.



Радикальний механізм можливий у багатьох реакціях азодикарбоксилатів, у тому числі циклоприєднаннях, за рахунок їх сильної дегідрогенуючої здатності з гемолітичним розщепленням зв'язку. Гарним прикладом такої здатності є взаємодія DEAD з етерами, яку каталізує додавання N-гідроксиімідів [75].



Останній дегідрогенується під дією DEAD з утворенням пари радикалів **1.104** та **1.105**, що і приймають участь у подальших перетвореннях. Без додавання N-гідроксиімідів взаємодія практично не відбувається, однак може відбуватись при освітленні.

1.6. Глобальні індекси реакційної здатності реагентів та їх вплив на проходження реакції Дільса-Альдера. Вплив розчинника.

Глобальні індекси реакційної здатності, розраховані як функція енергій ВЗМО та НВМО молекули, такі як електрофільність ω та нуклеофільність N [76], можуть бути використані для кількісної оцінки реакційної здатності сполуки. Глобальна електрофільність показує стабільність енергії системи при отриманні електричного заряду ззовні і описує як схильність електрофілу «притягувати» додатковий електричний заряд, так і опір системи щодо обміну

електричним зарядом з оточуючим середовищем. Ця величина дозволяє швидко, тільки по значеннях ВЗМО та НВМО реагентів оцінити їх взаємну активність та можливий механізм реакції (полярність перехідного стану, можливість утворення цвіттер-іонних інтермедіатів та ін.). Відносна глобальна нуклеофільність N розраховується як різниця енергій ВЗМО нуклеофілу та ВЗМО тетраціаноетилену як однієї з найбільш електрофільних нейтральних молекул, і що відповідно проявляє найменші нуклеофільні властивості.

Вплив розчинника на проходження реакцій Дільса-Альдера широко досліджувався [77-79], він є неоднозначним і залежить від природи реагентів і відповідно, від полярності реакції. Полярністю називають міру перенесення заряду між реагентами у перехідному стані реакції, вона дуже добре корелює з різницею електрофільності реагентів, та переважно, хоча і не завжди, корелює з асиметрією перехідного стану [80]. Зокрема на B3LYP/6-311++G(d,p) рівні досліджено вплив розчинника на приєднання 2,3-диметил-1,4-бутадієну до DEAD [81].

Реакції Дільса-Альдера протягом багатьох років вивчались методами теорії функціоналу густини (DFT) групою Домінго [80,82]. Ними була знайдена дуже хороша кореляція ($R^2=0,99$) між переносом заряду у перехідному стані на B3LYP/6-31G(d) рівні та експериментальною константою швидкості реакції [80]. Відносно переносу заряду реакції можна класифікувати як:

1) нормальні (синхронні) – реакції з незначним переносом заряду, у яких утворення обох зв'язків відбувається одночасно;

2) полярні (з переносом заряду $> 0,15 e$), до яких відносяться асинхронні (one-step two-stage) реакції з асиметричним перехідним станом, та їх крайній випадок – двостадійні (stepwise) реакції, що проходять через утворення цвіттеріонного або бірадикального інтермедіату та можуть бути неузгодженими та часто відбуваються регіоселективно, селективність визначається розташуванням реагентів у перехідному стані, яке забезпечує найкращий обмін зарядом.

3) йонні реакції, у яких один з реагентів є катіоном, або, дуже рідко, аніоном, та які відбуваються зі значним переносом заряду.

Найвагоміший вплив на нормальні реакції Дільса-Альдера мають електроноакцепторні розчинники. Вони збільшують як швидкість та вихід реакцій, так і їх регіо- та стереоселективність [79]. Цей вплив має такий самий механізм, як і каталіз кислотами Люїса, і зумовлений пониженням енергії НВМО дієнофілу і зменшенням різниці її енергії з ВЗМО дієну. Електронодонорні ефекти розчинника в цілому не мають великого впливу на перебіг реакції, однак розчинники з сильним донорним ефектом можуть зменшити вихід продуктів деяких реакцій.

Зі збільшенням полярності реакції Дільса-Альдера значно зростає вплив дипольності розчинника. Зі зростанням полярності розчинника асиметрія перехідного стану таких реакцій зростає, а їх бар'єр активації знижується [77]. Окремо від цього можна виділити вплив води, яка значно прискорює ряд циклоприєднань, але не впливає на регіо- і стерео селективність. Це зумовлено гідрофобним «стисканням» молекул реагентів під впливом води [83].

1.7. Практичне застосування похідних 1,3,5-триазину.

Триазинове ядро є цікавим фрагментом для одержання біологічно активних сполук, цей напрямок досліджень широко розвивається в останні роки [84]. Були знайдені триазиновмісні сполуки, що можуть використовуватись при лікуванні серцево-судинних, нейропсихіатричних хвороб, діабету, злоякісних утворень та ін. [85-87].

1.7.1. Похідні 1,3,5-триазину з протипухлинною активністю.

Багато похідних 1,3,5-триазину є перспективними протипухлинними агентами, що діють на найрізноманітніші мішені [88-92]. Деякі з шляхів реалізації цієї активності [93] зображені на Рис.

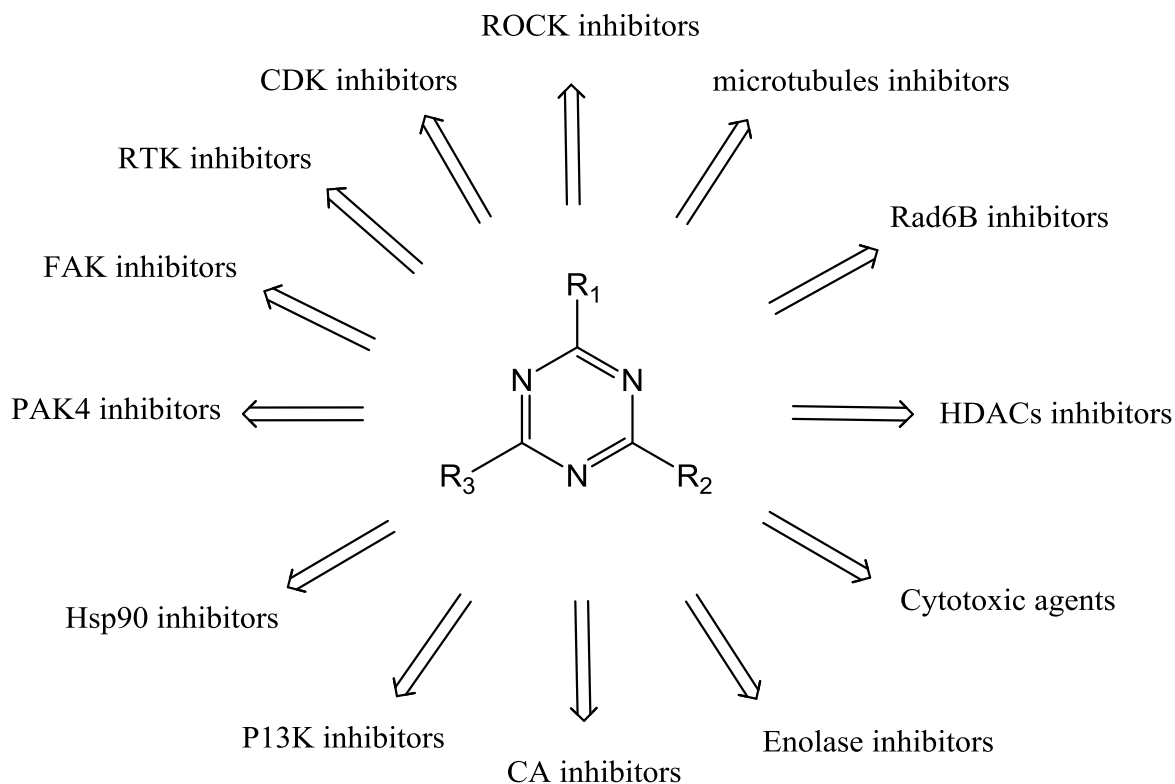
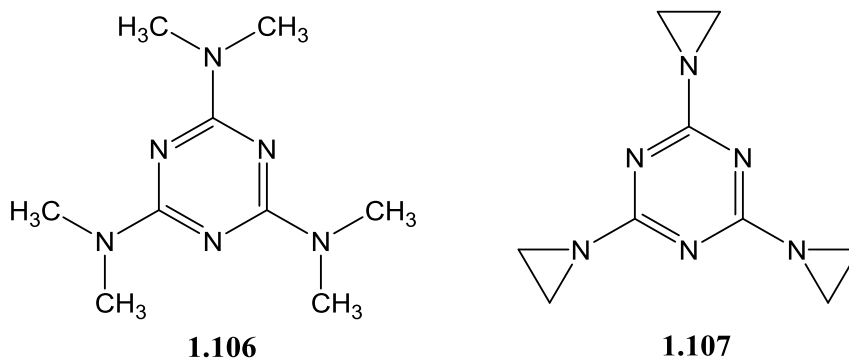


Рис. Шляхи реалізації протипухлинної активності похідними 1,3,5-триазину

Починаючи з 1970 року були розпочаті дослідження протипухлинної активності 2,4,6-трис-(N,N-диалкіламіно)-1,3,5-триазинів. Першими ефективними препаратами з цієї серії були триетиленмеламін **1.107** [94] та гексаметилмеламін (альтретамін) **1.106** [95-99], що є ефективними проти раку легень, молочної залози, яєчників, але спричиняють сильну нудоту і блювання.

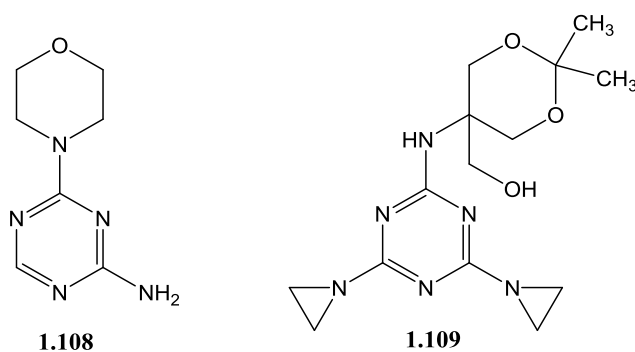


Альтретамін **1.106** був схвалений FDA в 1990 році, і хоча не є препаратом першої лінії лікування, але може бути корисним у «терапії порятунку» при резистентності до інших препаратів. Його суттєвою перевагою даного препарату є менша токсичність. Точний механізм його протиракового ефекту

невідомий, але він класифікується як SH-алкілюючий агент. Пошкодження клітин пухлини цією сполукою відбувається, ймовірно, унаслідок утворення алкілюючих похідних в процесі N-деметилування цитохромом CYP450.

Пізніше була синтезована значна кількість структурних аналогів альтретаміну та триетиленмеламіну. Встановлено, що такі сполуки, як 2,4,6-трис-(N-метил-N-гідроксиметіламіно)-1,3,5-триазин (тримеламол) і 2,4-біс (N-гідроксиметил-N-метиламіно)-6-N-метиламіно-1,3,5-триазин, які містять гідроксиметильні функціоналізовані аміногрупи, проявляють найвищу цитотоксичність [100,101]. Також заміною одного етиленімінного фрагменту були синтезовані більш активні за триетиленмеламін сполуки [102], наприклад сполука **1.109**.

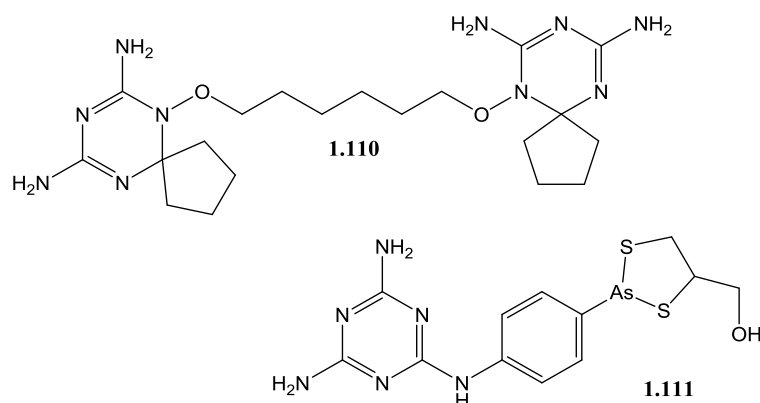
Протипухлинна активність амінопохідних 1,3,5-триазину досліджена достатньо широко. Були створені відповідні комбінаторні бібліотеки і синтезована значна кількість 2,4,6-тризаміщених похідних з однаковими та різними замісниками, багато з яких проявили потужні антипроліферативні властивості *in vitro* та *in vivo*. Деякі з них вже використовуються в клінічній практиці (наприклад **1.108**), що демонструє перспективність подальших досліджень у цьому напрямку та необхідність встановлення механізмів дії цього нового класу протипухлинних сполук [103].



1.7.2. Похідні 1,3,5-триазину з антипротозойною активністю.

У зв'язку з появою і швидким поширенням резистентних штамів різноманітних найпростіших постала задача синтезу нових ефективних хіміотерапевтичних препаратів. Був синтезований ряд похідних 1,3,5-триазину,

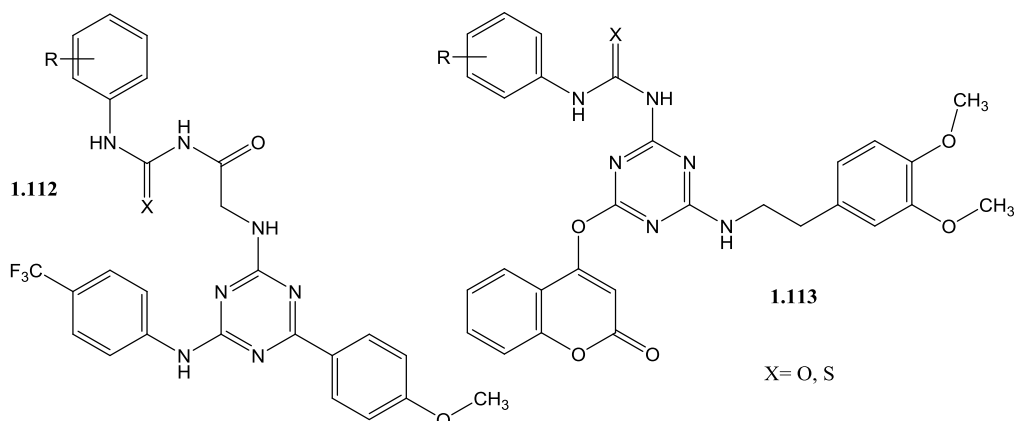
наприклад сполука **1.110** з триазаспіро-фрагментом та арсеновмісне похідне триазину **1.111**, що показали активність щодо стійких штамів трипаносом [104-106], малярійного плазмодію [107-109] та інших найпростіших.



1.7.3. Похідні 1,3,5-триазину, активні щодо вірусу імунодефіциту

людини.

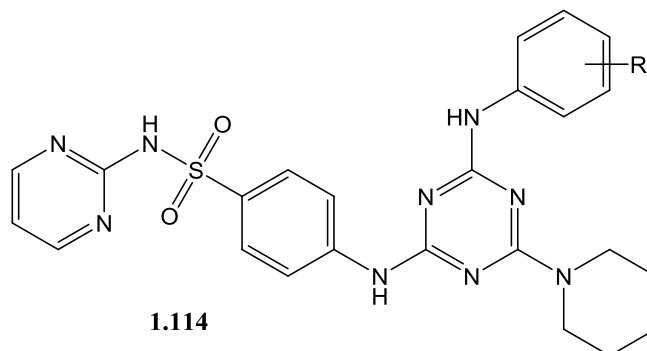
Іншою цікавою областю досліджень похідних сим-триазину є терапія ВІЛ-інфекції. Однією з ключових мішеней для інгібування реплікації ВІЛ-1 є зворотна транскриптаза (RT) людського імунодефіциту. Її можна інгібувати двома класами лікарських засобів, інгібіторами зворотної транскриптази нуклеозидів (NRTI) або інгібіторами ненуклеозидної зворотної транскриптази (NNRTI). Останні стали ключовими компонентами комбінованої терапії ВІЛ-інфекції. До класу NNRTI зокрема належать диарилтриазинові сполуки [110], які мають високу ефективність проти дикого штаму та різних мутантних штамів ВІЛ-1.



В подальшому була розроблено велику кількість похідних як х аміно- та гідрокситриазинів **1.113**, так і сполук з триазин-арильним C-C зв'язком **1.112** [110-113].

1.7.4. Похідні 1,3,5-триазину з антибактеріальною активністю.

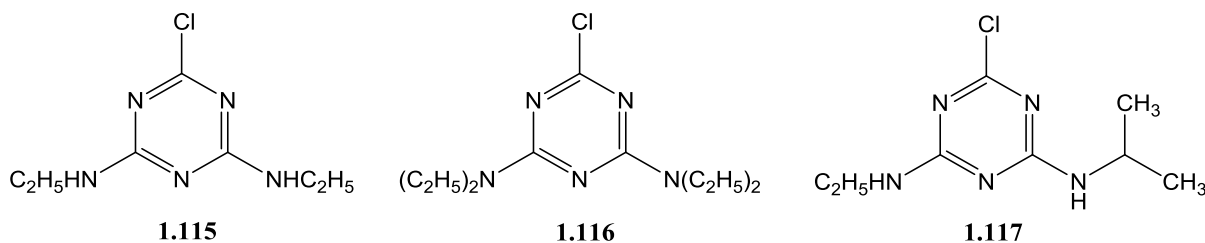
На основі *1,3,5-триазину* синтезовано ряди активних сполук, які містять сульфамідні **1.114** [114], диалкіламіні, гідразидні, амінотіазольні та інші фрагменти [115-117]



Досліджено їх протимікробну активність, хоча поки що використання на практиці ці речовини не знайшли.

1.7.5. Гербіциди – похідні 1,3,5-триазину

Алкіламініотриазини є одними з найбільш широко вживаних гербіцидів. На сьогодні понад 70% усього ціанурхлориду, що виробляється, використовується для синтезу гербіцидів. Перші гербіциди на основі сим-триазину були розроблені в 1952 році. Швейцарська група на чолі з Дж. Р.Гейгом синтезувала дві сполуки з чудовою активністю - симазин **1.115**, хлоразид **1.116** та атразин **1.117** [118].



Серед них найбільше розповсюдження на сьогодні отримав атразин **1.117** [118], не зважаючи на заборону в Євросоюзі через забруднення питної води [119].

Атразин використовується до і після сходження широколистяних і трав'янистих бур'янів при вирощуванні основних сільськогосподарських культур.

Сполука є ефективною і недорогою, і, таким чином, добре підходять для вирощування не дуже прибуткових культур, наприклад кукурудзи.

Атразин одержують з ціанурхлориду, який обробляють послідовно етиламіном і ізопропіламіном. Як і інші триазинові гербіциди, атразин діє шляхом сполучення з пластохінон-зв'язуючим білком у фотосистемі II, яка у тварин відсутня. Смерть рослини настає внаслідок голодування, спричиненого окисним пошкодженням однієї з ланок електронного транспорту. Окисне пошкодження прискорюється при високій інтенсивності світла [120].

Атразин деградує в ґрунті, в основному, під дією мікроорганізмів. Період його напіврозпаду становить від 13 до 261 днів [121]. Його біодеградація може відбуватись за двома відомими шляхами. За першим з них спочатку відбувається гідроліз зв'язку C-Cl, а потім - етилової та ізопропілової групи, якій каталізується ферментами-гідролазами (AtzA, ATZB і AtzC). Кінцевим продуктом цього процесу є ціанурова кислота, яка сама є нестійкою і розпадається на аміак і діоксид вуглецю). Другим шляхом є деалкілювання аміногруп з утворенням амініотриазинових. Швидкість біодеградації зменшується через низьку розчинність атразину і воднотсередовищах. Тому додавання поверхнево-активних речовин може призвести до збільшення швидкості розкладання.

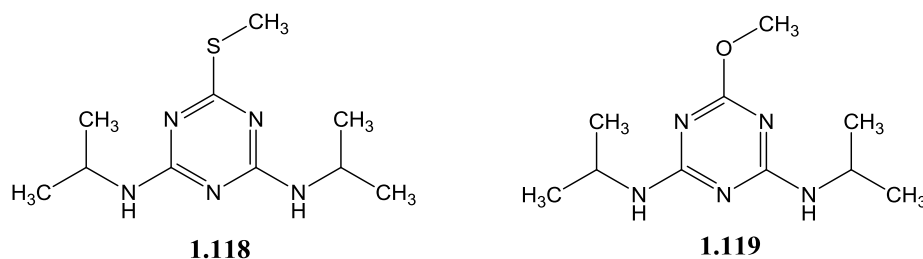
При повторному використанні спостерігається зниження гербіцидної ефективності атразину внаслідок адаптації мікроорганізмів і прискорення біодеградації.

За даними токсикологічних досліджень, середня летальна доза LD50 атразину для щурів становить 3090 мг/кг, для мишей - 1750 мг/кг, для кроликів - 750 мг/кг та для хом'яків - 1000 мг/кг. 4-годинна LC50 при вдиханні для щурів становить 5,2 мг/л [122].

Атразин заборонено для використання в Європейському Союзі (ЄС) в 2004 році через його стійкі забруднення підземних вод. Однак у Сполучених Штатах атразин і далі широко використовується, незважаючи на раніше введені обмеження у зв'язку з можливим ризиком розвитку ендокринних порушень та канцерогенним ефектом.

Однак, результати досліджень Національного інституту раку США, опубліковані в 2011 році говорять, що немає ніяких переконливих доказів про зв'язок між використанням атразину і появою будь-якої форми раку. Дослідження відстежували 57310 ліцензованих користувачів пестицидів більше 13 років [123]. Комісія ЕРА також заявила в 2000 році, що атразин навряд чи може викликати рак у людини [124].

Це свідчить про доцільність подальшого пошуку нових ефективних і безпечних гербіцидів – похідних 1,3,5-триазину. Так, було розроблено ряд сірко- (наприклад **1.118**) та кисневмісних (**1.119**) гербіцидів похідних 1,3,5-триазину[125,126].



1.8. Інші області застосування похідних сим-триазину.

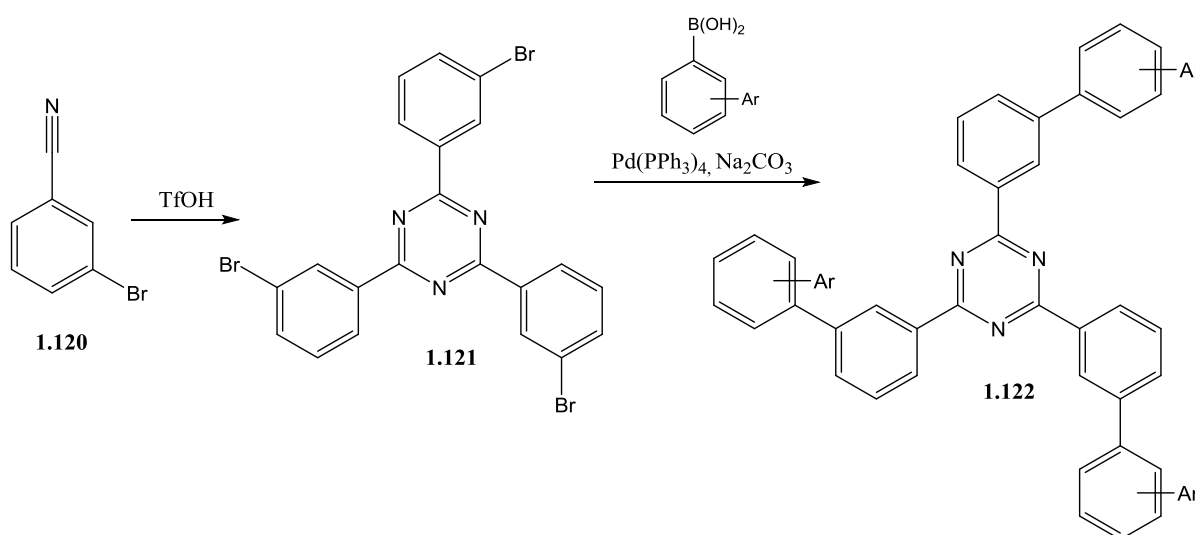
Похідні триазину, такі як меламін і бензогуанамін, широко використовуються у виробництві полімерних смол [127]. 2,4,6-Триаміно-1,3,5-триазин взаємодіє з формальдегідом з утворенням дуже міцної термореактивної смоли. Бензогуанамін (2,4-діаміно-6-феніл-1,3,5-триазин) використовується для збільшення термореактивних властивостей акрилових і формальдегідних смол.

Триазини також корисні як з'єднувальні ланки для прищеплення барвників до різноманітних підкладок, наприклад, целюлозних волокон, оскільки атоми хлору у триазиновому ядрі легко вступають у реакції нуклеофільного заміщення з гідроксильними групами [128].

Значна кількість похідних 1,3,5-триазину, що містять спряжені з триазиновим ядром ароматичні ядра, використовуються як матеріали для органічних світлодіодів. Синтез таких речовин можна проводити двома шляхами – реакціями утворення С-С зв'язку між триазинових та ароматичним

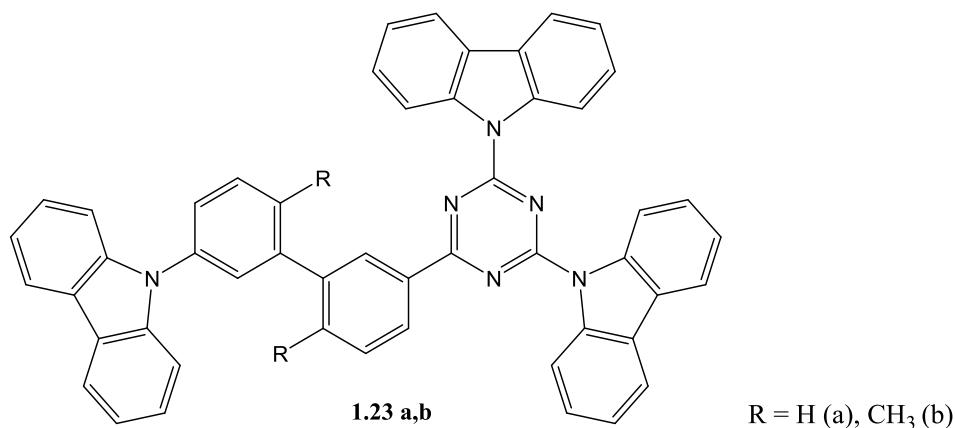
циклами або тримеризацією відповідних нітрилів. Перший варіант є менш зручним, так як вимагає використання металоорганічних сполук. Однак він дозволяє синтезувати сполуки з різними замісниками у триазиновому ядрі. Другий спосіб є більш зручним препаративно, але може використовуватись переважно для синтезу симетричних сполук.

Наприклад, останній підхід був використаний для синтезу матеріалів для високоефективних зелених світлодіодів [129]. Авторами були отримані 2,4,6-трис(біфеніл-3-іл)-1,3,5-триазин, 2,4,6-трис(трифеніл-3-іл)-1,3,5-триазин та 2,4,6-трис(9,9'-спіробіфлуорен-2-іл)-1,3,5-триазин та проведено їх морфологічні, термічні та фотофізичні дослідження, що показали їх високу ефективність.



Першою стадією синтезу даних сполук є тримеризація 3-бромобензонітрилу **1.120** з утворенням заміщеного 1,3,5-триазинового ядра (**1.121**) з наступним є заміщення атомів бром у реакції Судзукі і утворенням кінцевих продуктів **1.122** з С-С зв'язком між ароматичними ядрами.

Іншим цікавим напрямом одержання матеріалів для органічних світлодіодів є синтез карбазоловмісних похідних 1,3,5-триазину [130]. Таким чином був одержаний ряд біполярних матеріалів для синіх світлодіодів (**1.123 a,b**).



Обидві сполуки (**1.123 a,b**) показали високу термічну стабільність та здатність утворювати поверхню зі склоподібною структурою.

Однак, крім спряжених систем, був отриманий ряд перспективних матеріалів для органічних світлодіодів, що містять ароматичні системи не спряжені напряму з триазиновим ядром, з використанням, наприклад, $-N(CH_3)-$ групи як зв'язуючої ланки по всіх трьох положеннях триазинового ядра [131].

* * *

Отже, можна зробити висновок, що похідні 1,3,5-триазину становлять великий інтерес з точки зору прикладного використання як біологічно активні речовин, так і у інших областях. Використовуючи триазинове ядро як сполучну ланку можна легко синтезувати комбінаторні бібліотеки сполук. Змінюючи послідовність введення реагентів та температурні умови реакції багато процесів можна провести one-pot методом.

Не дивлячись на тривалу історію дослідження та практичного використання, хімія сим-триазину продовжує активно розвиватись.

РОЗДІЛ 2
ОСНОВНА ЧАСТИНА
РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ АЗО-БІС-4,6-ДИХЛОРО-1,3,5-ТРИАЗИНУ
У РЕАКЦІЇ ДІЛЬСА-АЛЬДЕРА ТА ОДЕРЖАННЯ НОВИХ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ЙОГО ОСНОВІ.

2.1. Експериментальні та теоретичні аспекти реакційної здатності азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину.

Азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин **1.44** (азо-біс-ціанурхлорид) та його похідні можуть бути одержані дією різноманітних окисників на відповідні гідрозполуки. При його синтезі ми використовували описану у статті [37] методику – дію хлору на суспензію гідразо-біс-ціанурхлориду **1.45** у системі хлороформ-вода в присутності гідрокарбонату натрію при кімнатній температурі. Однак виявили, що при масштабуванні синтезу доцільно проводити реакцію при 0 °С та надлишку гідрокарбонату натрію, не допускаючи падіння рН, яке спричиняє швидкий розклад сполуки. Лужний гідроліз на холоді відбувається повільно.

Першим етапом досліджень азо-біс-ціанурхлориду **1.44** була оцінка його електрофільності та нуклеофільності на B3LYP/6-31G(d) рівні.

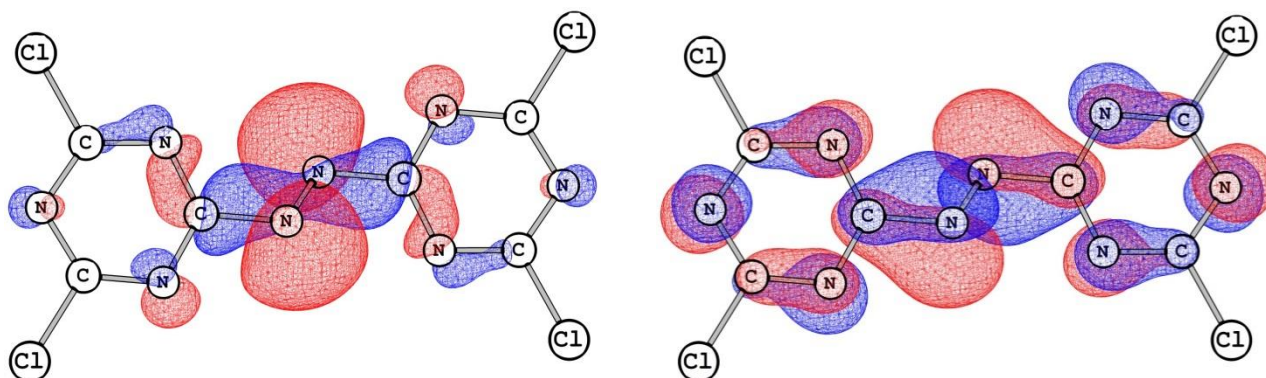


Рис. 2.1. ВЗМО та НВМО азо-біс-ціанурхлориду, контур імовірності розташування електрону 0,03.

Відповідно до класифікації, запропонованої Домінго та ін. (електрофіли: $\omega > 1.50$ eV - сильні, $1.50 > \omega > 0.80$ eV - середні, $\omega < 0.80$ eV - слабкі; нуклеофіли: $N > 3.00$ eV - сильні, $3.00 > N > 2.00$ eV - середні, $N < 2.00$ eV - слабкі) [132,133], азо-біс-ціанурхлорид є слабким нуклеофілом та дуже сильним електрофілом, що перевищує по активності такі речовини як малеїновий ангідрид, азодикарбоновий естер (DEAD), та β -нітростирен і наближається до таких активних речовин як 4-нітробензодифуроксан (див. таблицю 2.1).

Таблиця 2.1

Глобальні індекси реакційної здатності азо-біс-ціанурхлориду у порівнянні з іншими сильними електрофілами.

Сполука	HOMO, eV	LUMO, eV	ω , eV	N, eV
тетраціаноетилен	-8,95	-4,74	5,55	0
азоціанурхлорид	-7,87	-3,95	4,39	1,06
сим-тетразин	-6,94	-3,23	3,48	2,01
МАНГ	-8,22	-3,08	3,11	0,74
нітроетилен	-8,20	-2,67	2,67	0,75
DEAD	-7,13	-2,56	2,57	1,82

ВЗМО і НВМО азо-біс-ціанурхлориду, зображені на рис. 2.1, переважно локалізовані на N=N зв'язку. Це робить його молекулу подібною на азодикарбоновий естер – добре вивчену сполуку, яка широко застосовується у органічному синтезі, що наведено у літературному огляді. Локалізацію обох орбіталей підтверджують також високі значення індексів Фукуї (рис. 2.2). Зв'язок N=N має високі значення як $f_{\text{Ак}}^-$, так і $f_{\text{Ак}}^+$, хоча молекула і не проявляє властивостей нуклеофілу. Спряження N=N – зв'язку з 1,3,5-триазиновими циклами є пониженим через наявність двогранного кута між ними близько 35 градусів (M06-2X/6-31+G(d)). Таке «скручування» виникає унаслідок відштовхування неподілених пар електронів атомів нітрогену азогрупи та триазинового циклу. Присутність досить високо розташованої

вакантної зв'язуючої орбіталі спричиняє здатність цієї сполуки дегідрогенувати за м'яких умов молекули, що можуть бути донорами гідрогенів. В той час як для DEAD такі реакції часто вимагають освітлення або присутності каталізаторів (наприклад реакція з ізопропіловим спиртом (ІПС) [134]), нами встановлено, що азо-біс-ціанурхлорид швидко взаємодіє з ІПС за звичайних умов.

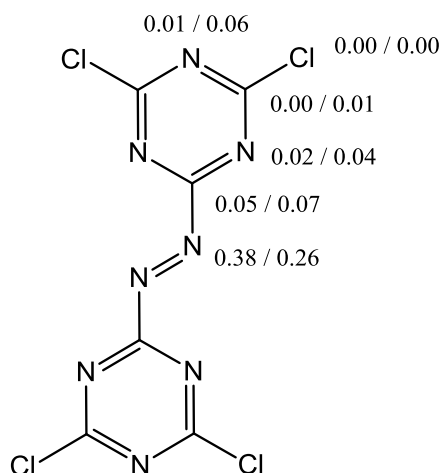


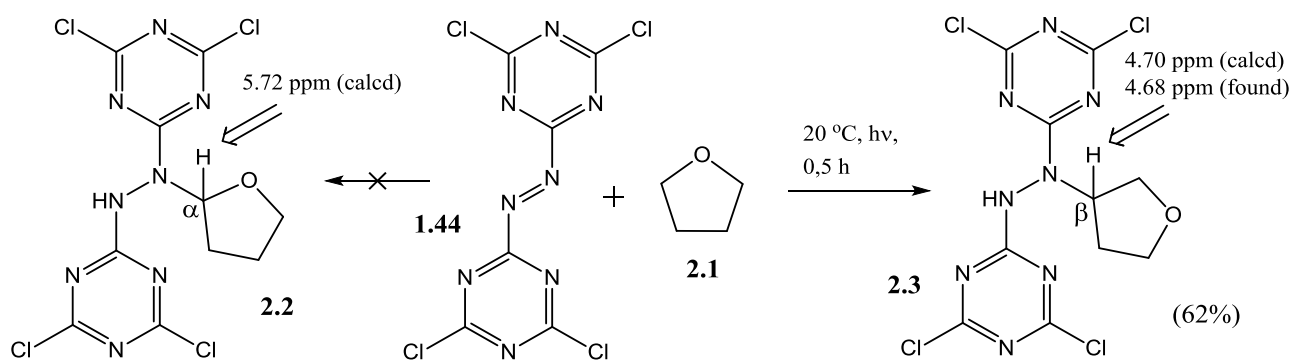
Рис. 2.2. Атомні індекси Фукуї азо-біс-ціанурхлориду (f_{Ak}^- / f_{Ak}^+)

Азо-біс-ціанурхлорид є кристалічною сполукою, що має слабкий червоно-оранжевий відтінок, нерозчинною у воді та неполярних органічних розчинниках (тетрахлорметані, алканах та ін.). В більш полярних органічних рідинах розчиняється з утворенням розчину інтенсивно червоного кольору, який при великому розведенні переходить у оранжевий. Тому витрату цього реагенту у реакціях можна легко контролювати за зміною інтенсивності забарвлення. Було встановлено, що азо-біс-ціанурхлорид реагує зі спиртами значно швидше за DEAD з утворенням продуктів дегідрогенізації, з метанолом та етанолом миттєво, з ізопропіловим спиртом повільніше, утворюючи суміш ацетону та пінакону, у трет-бутиловому спирті стабільний протягом декількох годин. У сухому нейтральному хлороформі сполука стабільна протягом ~10 годин, після чого з'являються ознаки розкладу, присутність води та кислот різко зменшують стабільність. Цілком стійким виявився розчин у бензені та толуені. Отже, при роботі з азо-біс-ціанурхлоридом слід використовувати лише розчинники, що не мають рухливого Гідрогену.

Окремо нами вивчено стабільність розчинів азо-біс-ціанурхлориду у тетрагідрофурані та діоксані, оскільки ці розчинники зручні для багатьох реакцій. Було встановлено, що він реагує з тетрагідрофураном при опроміненні видимим світлом (сонячне світло + світлофільтр УФ-1,4х з пропусканням $\sim >400$ нм) протягом 30 хв, утворюючи продукт приєднання виключно за β -положенням. У темряві ця реакція практично не відбувається. Про утворення саме цього регіоізомеру свідчить зсув сигналу атома гідрогену СН групи у ^1H ЯМР спектрі у слабе поле – триплет на 4,68 м.ч. (прогнозований зсув для α -СН 5,60 м.ч., для β -СН 4,70 м.ч.). Натомість у діоксані азо-біс-ціанурхлорид **1.44** виявився стабільним навіть при опроміненні ультрафіолетом А-діапазону (дугова лампа ДРШ-250, світлофільтр – стінка колби) протягом 3 годин (схема 2.1), при тривалому освітленні реакція все ж відбувається.

Така різниця у фотоіндукованому приєднанні свідчить про те, що α -положення циклічних етерів є стійкішим до атаки і тому діоксан може бути використаний як розчинник для роботи з азо-біс-ціанурхлоридом. Цікаво, що азодикарбоновий естер у присутності каталізаторів, таких як N-гідроксисукцинімід [134], а також при освітленні [135] здатний реагувати з етерами у альфа-положення, і відповідно досить швидко реагує також з діоксаном.

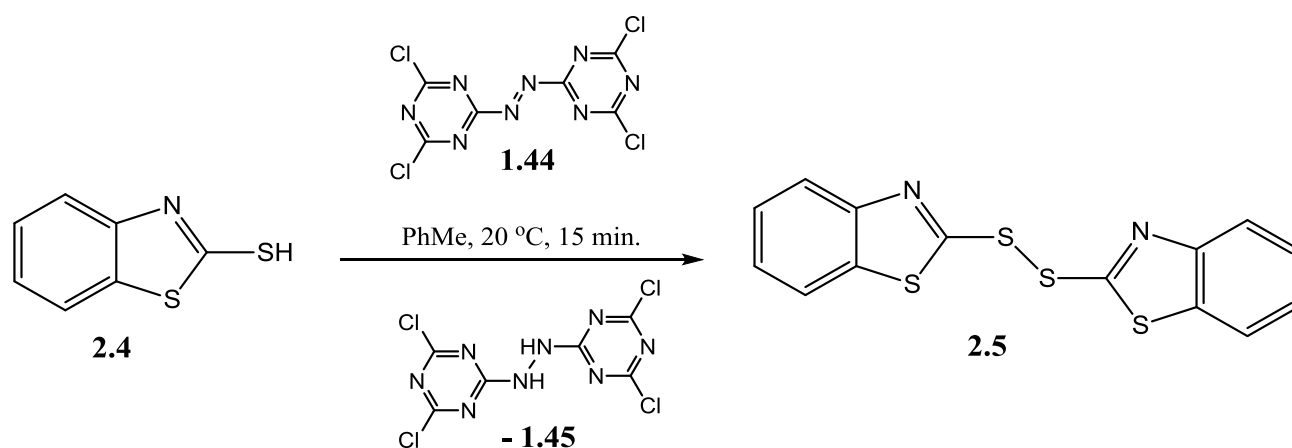
Схема 2.1.



Така різниця в селективності імовірно зумовлена великим об'ємом триазинових циклів, і відповідно певною стеричною екранованістю N=N зв'язку.

Про переважаючу активність азогрупи азо-біс-ціанурхлориду порівняно з іншими електрофільними центрами молекули крім розташування НВМО свідчить реакція з тіолами, яка кількісно відбувається з утворенням дисульфідів і гідразо-біс-ціанурхлориду. У таких реакціях азо-біс-ціанурхлорид веде себе подібно до DEAD, не дивлячись на присутність активних атомів хлору, що можуть заміщуватись при нуклеофільній атаці. Так, при реакції **1.44** з меркаптобензтіазолом **2.4** у толуені нами був виділений продукт димеризації останнього (дисульфід **2.5**) та гідразо-біс-ціанурхлорид **1.45**. (схема 2.2).

Схема 2.2



2.2. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-карбодієнами.

Реакція азо-біс-ціанурхлориду з такими класичними дієнами як 1,3-бутадиєн та циклопентадиєн була описана у [37]. Однак, для бутадиєну автори одержали продукти циклоприєднання з середнім виходом – (51%). В цей же час для циклопентадиєну були одержані кращі виходи (81%), що на нашу думку пов'язано з його жорстким фіксуванням в цис-конфігурації, що сприяє проходженню реакції Дільса-Альдера [136]. Автори не оптимізували умови проведення реакції, також не досліджувались хімічні властивості одержаних речовин, зокрема 2,2',4,4'-заміщення. Нуклеофільне заміщення активних атомів хлору, що можуть ковалентно зв'язуватися з нуклеофільними центрами

амінокислот та білків, важливе для біологічних досліджень одержаних сполук, так як буде сприяти потраплянню діючої речовини у клітину.

Ми вирішили розпочати дослідження реакцій Дільса-Альдера азо-біс-ціанурхлориду з цих відомих реакцій, більш детально дослідивши вплив розчинника та інших чинників, наприклад, присутності інгібіторів полімеризації. Також було поставлене завдання дослідити ці реакції методами обчислювальної хімії та вивчити можливі способи подальшої функціоналізації одержаних речовин. У зв'язку з великою електрофільністю азо-біс-ціанурхлориду, дослідження його реакцій циклоприєднання на DFT рівні може становити інтерес. Також можна очікувати великого впливу розчинника на перебіг цих реакцій.

Таблиця 2.2

Глобальні індекси реакційної здатності азо-біс-ціанурхлориду та ряду карбодієнів.

Молекула (дієн або дієнофіл)	ВЗМО (eV)	НВМО (eV)	ω (eV)	N (eV)
Азо-біс-ціанурхлорид 1.44	-7.90	-3.92	4.39	1.06
2,3-Диметилбутадієн 2.6.1	-6.12	-0.11	0.81	2.83
2-Метилбутадієн 2.6.2	-6.18	-0.41	0.94	2.78
1,3-Бутадієн 2.6.3	-6.29	-0.62	1.05	2.67
Циклопентадієн 2.6.4	-5.77	-0.27	0.83	3.19
1-Ацетоксибутадієн 2.6.5	-6.07	-0.87	1.16	2.89

Нами були одержані продукти реакції азо-біс-ціанурхлориду **1.44** з 2,3-диметил-1,3-бутадієном **2.6.1**, 2-метил-1,3-бутадієном **2.6.2**, 1,3-бутадієном **2.6.3**, циклопентадієном **2.6.4** та 1-ацетоксибутадієном **2.6.5**, глобальні індекси реакційної здатності яких наведено у таблиці 2.2. Для моделювання та дослідження впливу умов реакції обрали 2,3-диметил-1,4-бутадієн **2.6.1**, як найменш електрофільний з цього ряду дієнів. Перехідні стани реакцій крім **2.6.1** були модельовані також з двома асиметричними дієнами **2.6.2** та **2.6.5** [137].

При DFT дослідженні реакції азо-біс-ціанурхлориду з 2,3-диметилбутадієном **2.6.1** (схема 2.3) була виявлено велику асиметрію перехідного стану – навіть для обох симетричних реагентів, міжатомні відстані складають 0,21 та 0,28 нм (рис. 2.3).

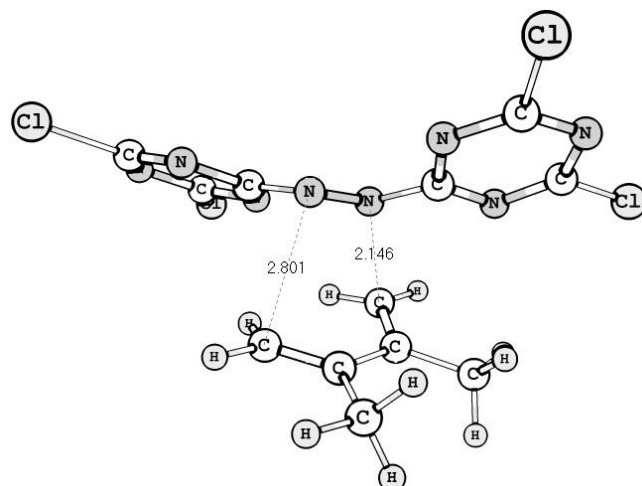


Рис 2.3. Перехідний стан взаємодії азо-біс-ціанурхлориду **1.44** з 2,3-диметилбутадієном **2.6.1**.

Однак, IRC скан (рис 2.4) не виявив жодних цвіттеріонних інтермедіатів на шляху реакції, хоча графік повної енергії та, особливо, графік градієнту вздовж координати реакції вказує на послідовне утворення двох σ -зв'язків. Отже це циклоприєднання можна характеризувати як асинхронну одностадійну реакцію Дільса-Альдера. Пошук можливих бірадикальних інтермедіатів на шляху реакції (примусовим генеруванням синглетного бірадикалу) також не дав результатів.

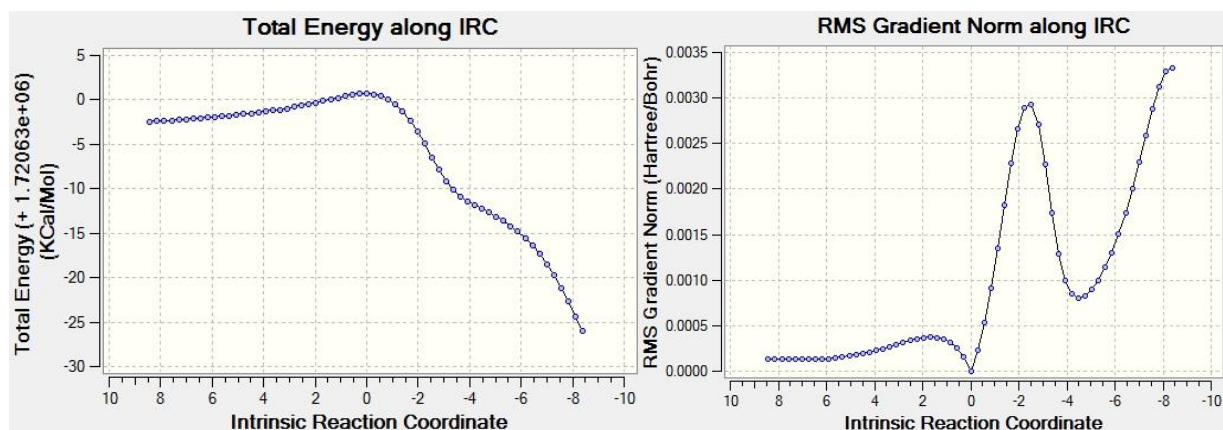
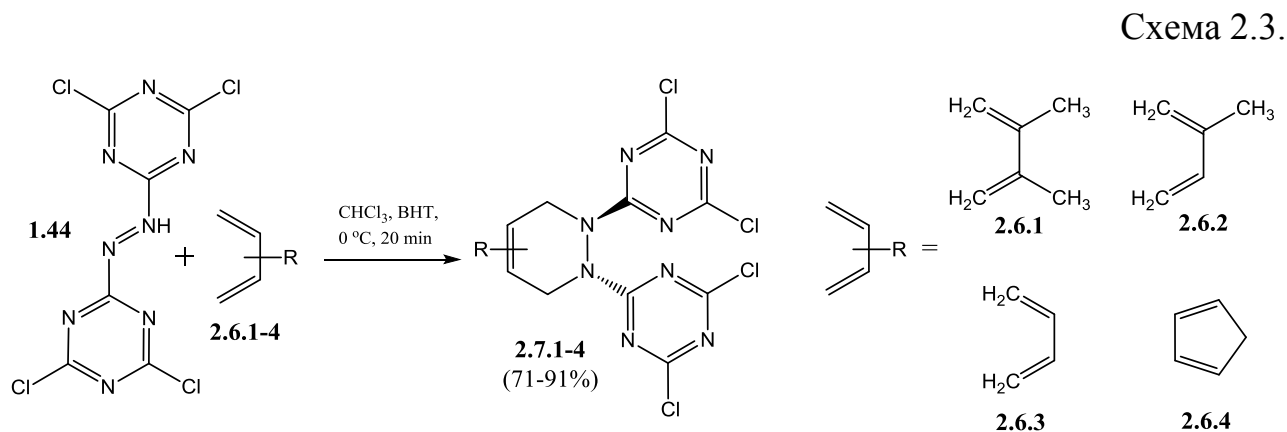


Рис. 2.4. Графік повної енергії та градієнту вдовж координати реакції азо-біс-ціанурхлориду **1.44** та 2,3-диметил-1,3-бутадієну **2.6.1**.

Базуючись на описаному механізмі циклоприєднання ми припустили, що його проведення у більш полярних розчинниках повинно збільшити швидкість реакції, дозволити її проведення у більш м'яких умовах та збільшити вихід продукту.



Як було описано вище, висока реакційна здатність азо-біс-ціанурхлориду робить неможливим використання більшості полярних розчинників. Однак, за умови швидкого виділення продукту реакція може бути проведена у хлороформі та ацетонітрилі, інертними щодо дії азо-біс-ціанурхлориду розчинниками є дихлорметан та діоксан. Іншим важливим чинником для досягнення високих виходів циклоприєднання є присутність інгібіторів радикальних процесів. Як інгібітори ми використовували гідрохінон та іонол (2,6-дитретбутил-4-метилфенол). Гідрохінон показав невисоку ефективність. Імовірно це пояснюється тим, що азо-біс-ціанурхлорид **1.44** швидко його окислює до бензохінону, відновлюючись до гідразо-біс-ціанурхлориду **1.45**. Іонол також здатний взаємодіяти з азо-біс-ціанурхлоридом, але швидкість цієї реакції значно менша за швидкість циклоприєднання, тому він показав хорошу ефективність при використанні у цих синтезах. Отже, дослідження реакції проводили у різних розчинниках при кімнатній температурі та при $0\text{ }^\circ\text{C}$, також вивчали вплив присутності інгібіторів радикальних процесів. Результати експериментів наведені у таблиці 2.3.

Дані ^1H ЯМР та ІЧ-спектроскопії свідчать про те, що основним продуктом реакції є сполука **2.7.1**. Так, у ^1H ЯМР спектрі сполуки **2.7.1** (рис 2.5)

спостерігається АВ-розщеплення двох CH_2 груп утвореного піридазинового циклу та синглет двох CH_3 груп. На мас-спектрі сполуки крім маси її молекулярних іонів спостерігаються маси, що відповідають продуктам гідролізу різної кількості атомів хлору залишків ціанурхлориду.

Таблиця 2.3.

Оптимізація умов реакції **1.44** з 2,3-диметил-1,3-бутадієном **2.6.1**.

Розчинник	Температура, °C	Інгібітор	Час реакції, хв.	Вихід, %
Бензен	20 - 25	-	20	51
Бензен	20 - 25	гідрохінон	20	53
Бензен	20 - 25	іонол	20	69
Толуен	20 - 25	іонол	20	75
Діоксан	20 - 25	іонол	15	77
Ацетонітрил	20 - 25	іонол	3	83
Дихлорметан	20 - 25	іонол	2,5	81
Хлороформ	20 - 25	іонол	2	83
Толуен	0 - 5	іонол	120	79
Дихлорметан	0 - 5	іонол	30	86
Хлороформ	0 - 5	іонол	20	89

Відсутність окремих піків цих сполук на хроматограмі свідчить про швидкий гідроліз продукту при проходженні через колонку в даній системі елюентів (вода – ацетонітрил – трифтороцтова кислота). Це також узгоджується з великою швидкістю гідролізу ціанурхлориду у кислому середовищі. Такий гідроліз робить неможливим відсотковий аналіз вмісту зразка, але все одно дозволяє ідентифікувати проходження циклоприєднання.

У ІЧ спектрі сполуки **2.7.1** крім інтенсивних смуг, що відповідають валентним коливанням триазинового циклу при 1562, 1526, 1308 та 1240 cm^{-1} спостерігаються смуги поглинання малої інтенсивності, які відповідають коливанням піридазинового циклу при 1110, 990 та 906 cm^{-1} а також сигнали CH_3 груп при 2900-3032 cm^{-1} .

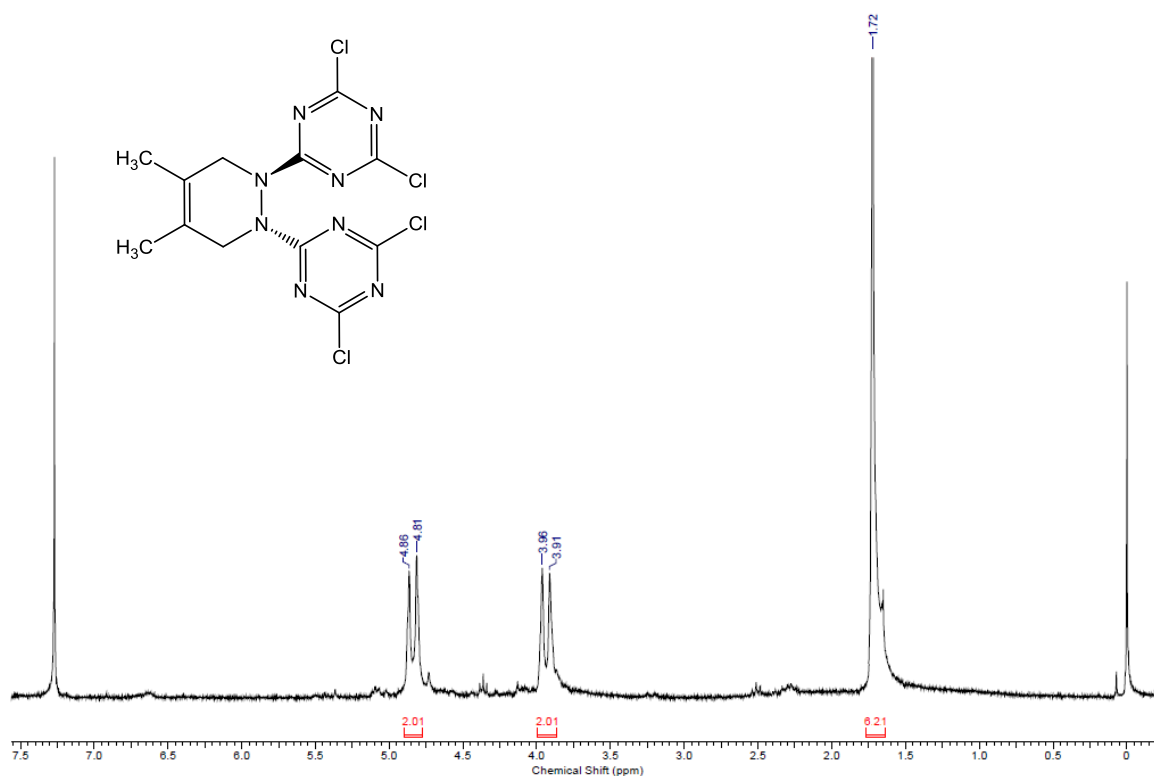


Рис 2.5. ^1H -ЯМР спектр сполуки **2.7.1**.

У випадку 2-метилбутадієну **2.6.2** та 1-ацетоксибутадієну **2.6.5** асиметрія перехідного стану є регіоселективною, що підтверджується локальними індексами реакційної здатності – атомні реакційні індекси Фукуї реагентів для ВЗМО та НВМО наведені у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Атомні індекси Фукуї реагентів.

реагент (дієн або дієнофіл)	атом	$f^-_{\text{Ак}}$	$f^+_{\text{Ак}}$
азо-біс-ціанурхлорид 1.44	N_1/N_2	0.39	0.26
2,3-диметилбутадієн 2.6.1	C_1/C_4	0.32	0.29
2-метилбутадієн 2.6.2	C_1	0.38	0.33
	C_4	0.27	0.29
1-ацетоксибутадієн 2.6.5	C_1	0.25	0.24
	C_4	0.29	0.22

Для дієнів, які у даній реакції є нуклеофілами, високі значення $f^-_{\text{Ак}}$ визначають найбільш реакційні місця для електрофільної атаки азо-біс-ціанурхлоридом – по атому C_4 2-метилбутадієну **2.6.2** та C_4 1-ацетоксибутадієну

2.6.5. У випадку 1-ацетоксибутадієну було знайдено два перехідних стани, оскільки у реакції використовували суміш *Z* та *E* ізомерів. Виявлено, що енергія активації для *E*-ізомеру на 3,5 ккал/моль менша за енергію активації *Z*-ізомеру, тому в умовах, що забезпечують кінетичний контроль реакції він мав би вичерпатись першим. Однак продукт реакції *Z*-ізомеру 1-ацетоксибутадієну (сполука **2.7.5***) є високоенергетичним конформером продукту приєднання *E*-ізомеру (**2.7.5**). Відповідно, сполука **2.7.5*** не може бути виділена, оскільки в умовах реакції миттєво перетворюється у конформер з найменшою енергією (продукт **2.7.5**).

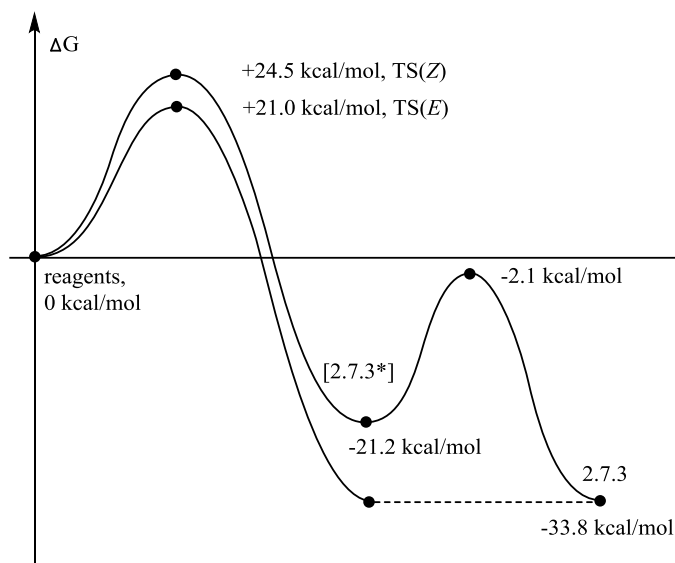
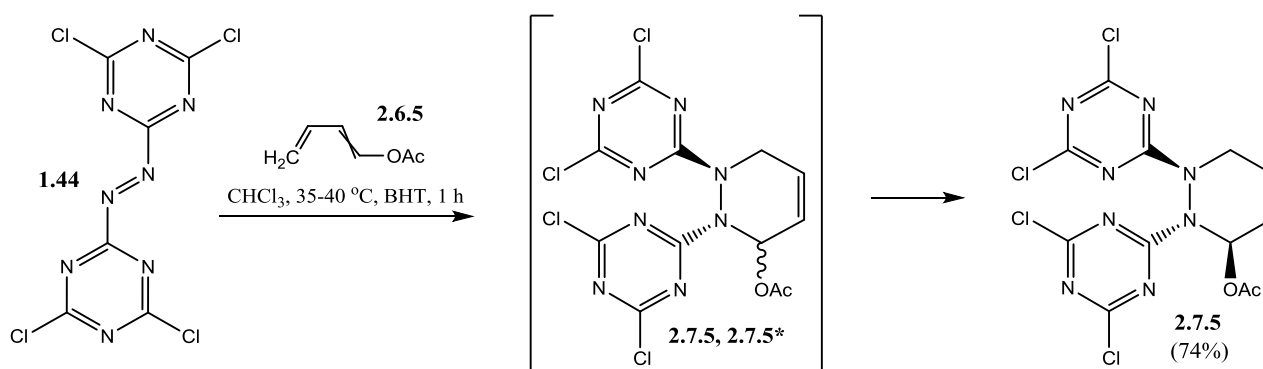


Рис 2.6. Енергетичні профілі реакції суміші ізомерів 1-ацетоксибутадієну **2.6.5**.

Це підтверджується експериментально – при проведенні реакції в умовах термодинамічного контролю були вичерпані обидва ізомери 1-ацетоксибутадієну з утворенням одного продукту. Перетворення показані на схемі 2.4, енергетичний профіль реакції – на рис. 2.6.

Схема 2.4.



Дані наведені для S-цис-конформеру, оскільки S-транс-конформер не вступає в реакцію Дільса-Альдера. Передбачене на основі розподілу Больцмана рівноважне співвідношення між S-цис- та S-транс-конформером при 40 °C становить ~1:50, бар'єр переходу між ними малий порівняно з енергією активації реакції. У зв'язку з цим під час реакції відбувається повне вичерпування реагентів.

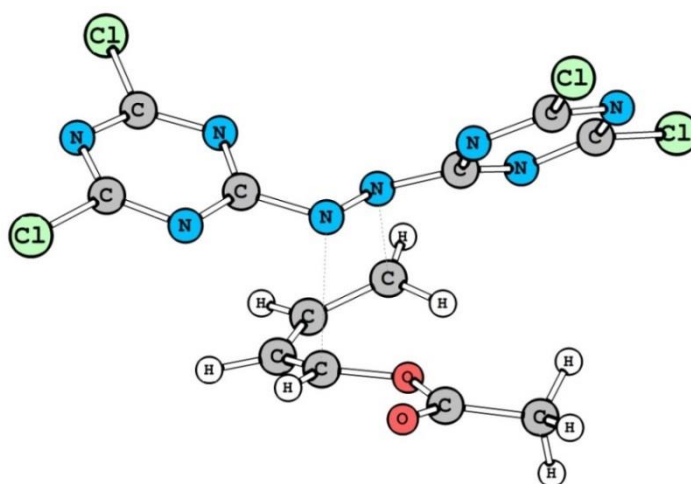


Рис 2.7. Перехідний стан реакції азо-біс-ціанурхлориду **1.44** та (Z)-1-ацетоксибутадієну **2.6.5***

Як видно з таблиці 2.5, зі збільшенням різниці електрофільностей закономірно зростає асиметрія перехідного стану та зменшується ΔG активації, що підтверджується експериментально – зі збільшенням $\Delta\omega$ реагентів час реакції зменшується від 1-ацетоксибутадієну **2.6.5** до 2,3-диметилбутадієну **2.6.1**.

Таблиця 2.5

Міжатомні відстані та енергії Гіббса перехідних станів

Дієн	N ₁ - C ₁	N ₂ - C ₄	ΔG^\ddagger	ΔG_{rxn}
2,3-Диметилбутадієн 2.6.1	2.15	2.83	14.3	-44.2
2-Метилбутадієн 2.6.2	2.13	2.75	16.4	-40.7
(E)-1-Ацетоксибутадієн 2.6.5	2.65	2.20	21.0	-33.8
(Z)-1-Ацетоксибутадієн 2.6.5*	2.58	2.24	24.5	-21.2*

Будова сполуки **2.7.5** підтверджена даними ^1H , ^{13}C -ЯМР та ІЧ спектроскопії. У ^1H -ЯМР спектрі, наведеному на рис 2.8, спостерігається дублет на 7,41 м.ч., що відповідає α -СН відносно ацетокси-групи, два подвоєні дублети –СН=СН– протонів на 6,14 та 5,98 м.ч.. Діастереотопні протони метиленової групи спостерігається у вигляді подвоєного дублету на 5,18 м.ч. та дублету на 4,03 м.ч.. Метильній групі ацетильного фрагменту відповідає синглет (3H) на 1,96 м.ч..

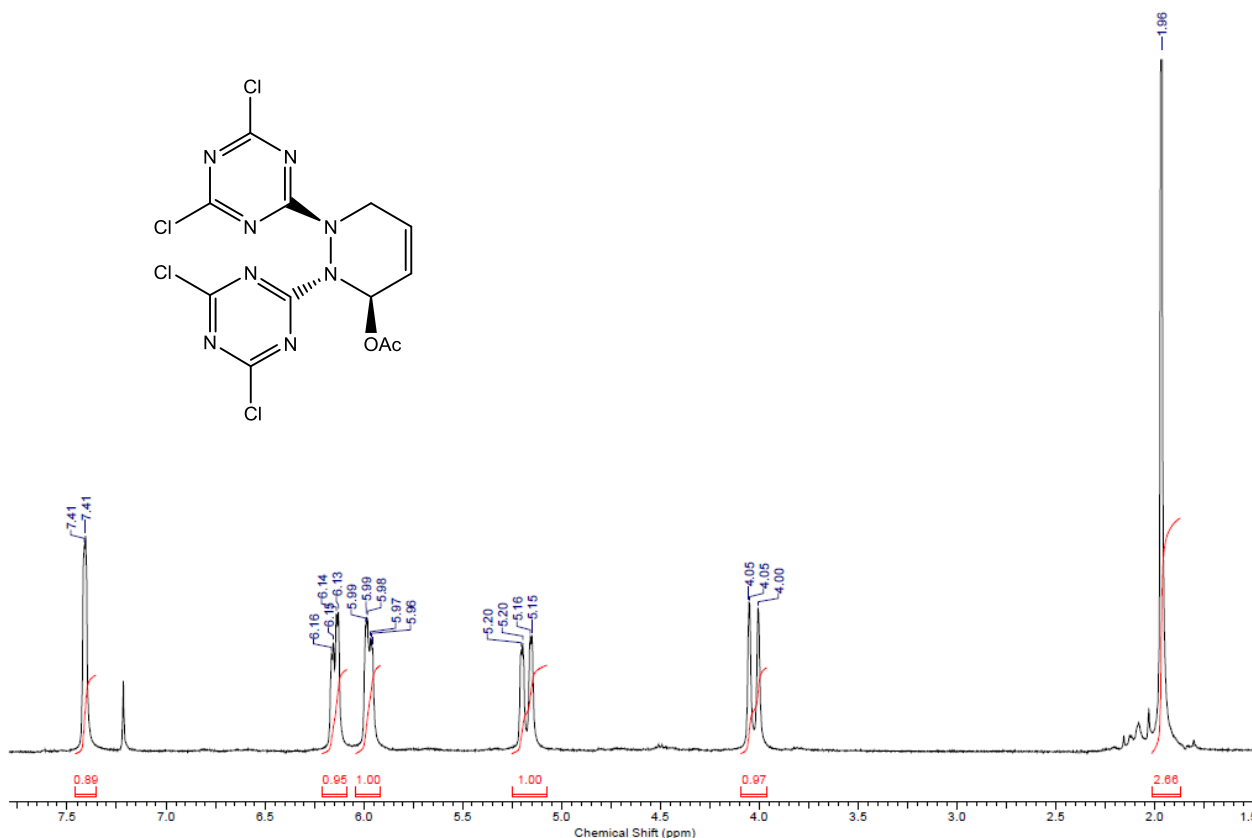


Рис 2.8. ^1H -ЯМР спектр сполуки **2.7.5**.

У ^{13}C -ЯМР спектрі сполуки **2.7.5**, наведеному на рис. 2.9, спостерігаються сигнали шести магнітно-нееквівалентних триазинових карбонів у області 172-165 м.ч., що свідчить про великий бар'єр обертання триазинових циклів. Атомам карбону –СН=СН– групи відповідають сигнали з хім. зсувом 128,2 та 122,2 м.ч.. Сигнал карбону метиленової групи спостерігається на 73,1 м.ч..

Наявність ацетокси-фрагменту підтверджується сигналами карбону С=О групи на 43,6 м.ч. та метилу на 20,4 м.ч..

У ІЧ-спектрі сполуки **2.7.5** крім звичних для похідних 1,3,5-триазину інтенсивних смуг валентних та слабких смуг поглинання деформаційних та позаплощинних коливань триазинових циклів спостерігаються також характерні смуги поглинання С=О групи при 1760 см^{-1} , коливання СН₃ групи поблизу 3048 см^{-1} та смуги малої інтенсивності, що відповідають коливанням утвореного циклу при $1154, 1103$ та 878 см^{-1} .

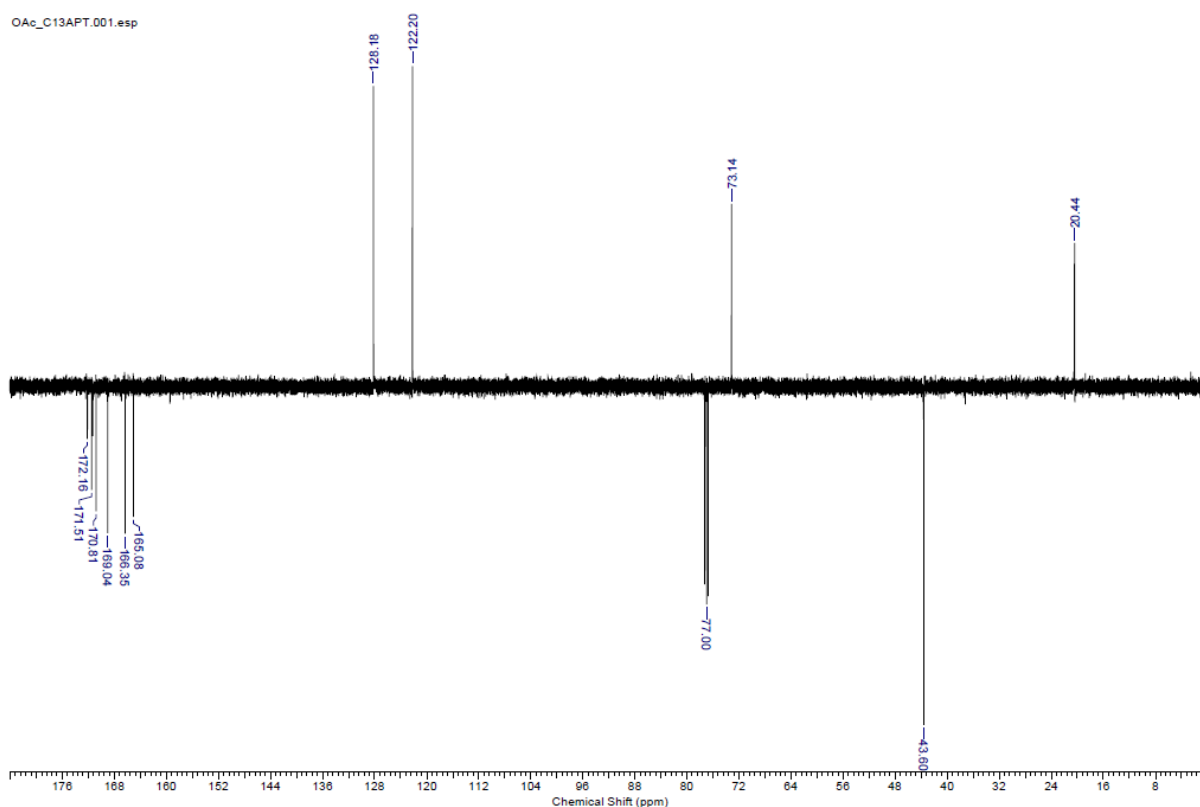


Рис 2.9. ^{13}C -АРТ спектр сполуки **2.7.5**

Отже, в цілому всі досліджені реакції можна віднести до асинхронних полярних реакцій Дільса-Альдера. Наприклад, перенесення заряду у перехідному стані, розраховане на B3LYP/6-31G(d) рівні як різниця сум атомних зарядів реагентів для 2,3-диметилбутадієну становить $0,38\text{ e}^-$. Однак, не дивлячись на велику полярність, циклоприєднання залишається одностадійним процесом. Пропонований механізм досліджених циклоприєднань зображено на схемі 2.5.

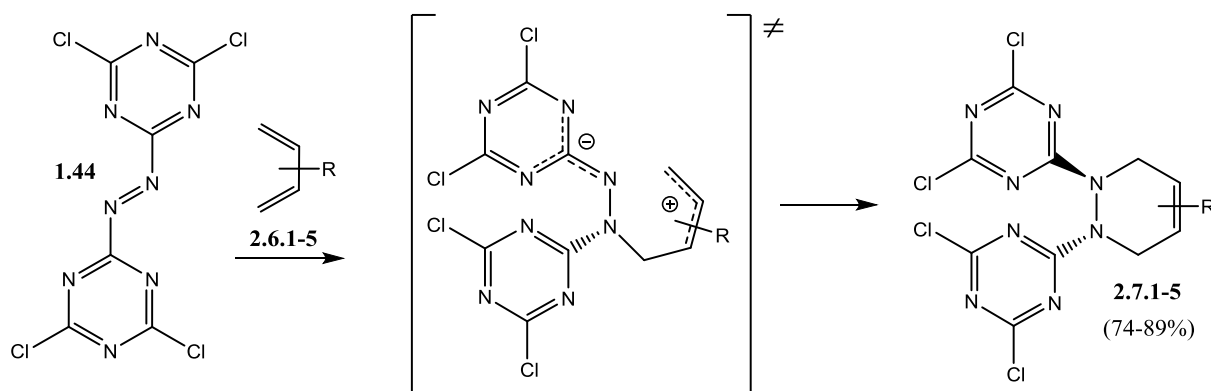


Схема 2.5. Механізм взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-карбодієнами.

Окремо нами досліджувалась реакція азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-циклогексادیєном **2.6.6**. Глобальні індекси реакційної здатності реагентів наведені у таблиці 2.6.

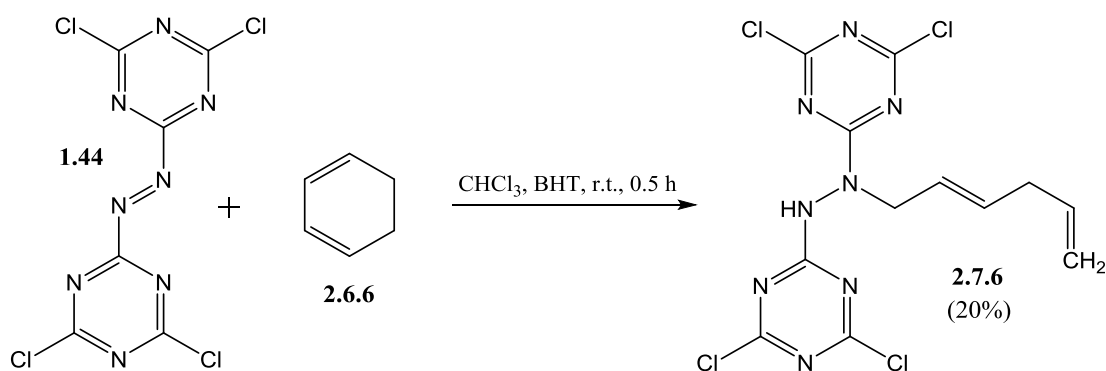
Таблиця 2.6

Глобальні індекси реакційної здатності реагентів.

сполука	ВЗМО, eV	НВМО, eV	ω	N
азо-біс-ціанурхлорид 1.44	-7.90	-3.92	4.39	1.06
1,3-циклогексادیєн 2.37	-5.59	-0.46	0.89	3.07

Нами досліджено реакцію циклогексادیєну з азо-біс-ціанурхлоридом у різних розчинниках при температурі 0 – 25 °С, також досліджувався вплив інгібіторів радикальних процесів, зокрема іонолу. У всіх вивчених умовах у реакційній суміші продукту циклоприєднання не виявили, однак спостерігали утворення сполуки **2.7.6** (схема 2.6).

Схема 2.6



Вихід продукту **2.7.6** залежить від присутності у реакційному середовищі донорів гідрогену. Так, його утворення найменше у розчинниках, що не мають рухливих протонів та у відсутності іонолу. Наприклад, у бензені були одержані продукти полімеризації циклогексадієну зі слідами **2.7.6**, додавання іонолу збільшувало його вихід. Найбільш повне утворення цього продукту спостерігалось у присутності іонолу в хлороформі, що імовірно пояснюється протонодонорними властивостями останнього.

Будова сполуки **2.7.6** підтверджена ^1H , ^{13}C , ІЧ та мас-спектроскопією. На мас-спектрі продукту спостерігаються маси молекулярних іонів, що відповідають приєднанню до продукту двох Гідрогенів. Це ж підтверджується сумою інтегральних інтенсивностей піків на ^1H -ЯМР спектрі, зображеному на рис 2.10.

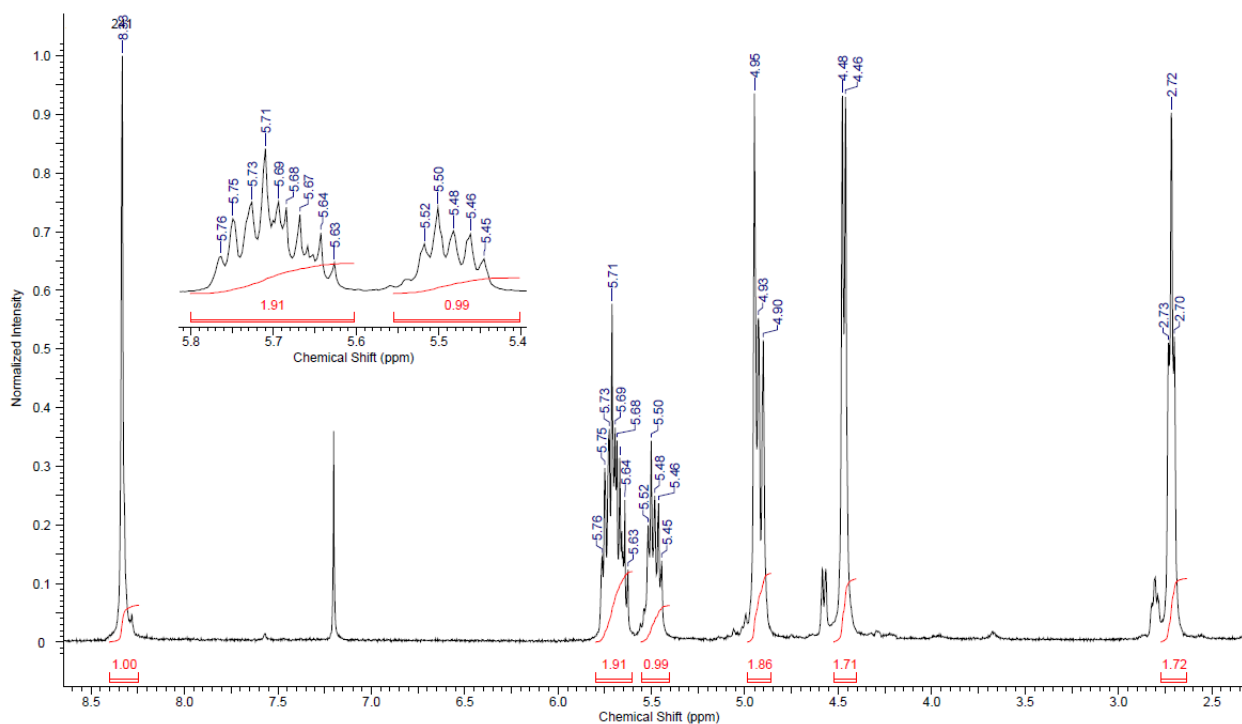


Рис. 2.10. ^1H -ЯМР спектр сполуки **2.7.6**

Наведений спектр відповідає продукту розкриття циклу 1,3-циклогексадієну з утворенням гекса-1,5-дієнового ланцюга. Спостерігаються два накладені дублети у області 4,98-5,04 м.ч., що відповідають термінальній $=\text{CH}_2$ групі, дублет 6,9 Гц на 4,53 м.ч. що відповідає $-\text{CH}_2-$ групі у 1-шому положенні відносно N-N зв'язку та триплет 5,9x2 Гц, 2,80 м.ч. $-\text{CH}_2-$ групи у 4-ому положенні, накладений мультиплет 2H у області 5,85-

5,70 м.ч., а також подвоєний триплет 1H 5,53 м.ч. (15,5; 6,9x2 Гц), що відповідають трьом =CH- протонам. Велике значення КССВ останнього (15,5 Гц) свідчить про транс-розташування протонів відносно подвійного зв'язку. Гідроген NH-групи спостерігається у вигляді синглету при 8,33 ppm.

^{13}C -APT спектр сполуки зображений на рис. 2.11. Крім сигналів триазинових циклів у області 173-166 м.ч. на ньому спостерігаються три піки карбонів СН груп на 135,9, 135,2 та 122,2 м.ч., термінальна метиленова група на 116,1 м.ч. та дві метиленові групи на 52,2 та 36,2 м.ч.

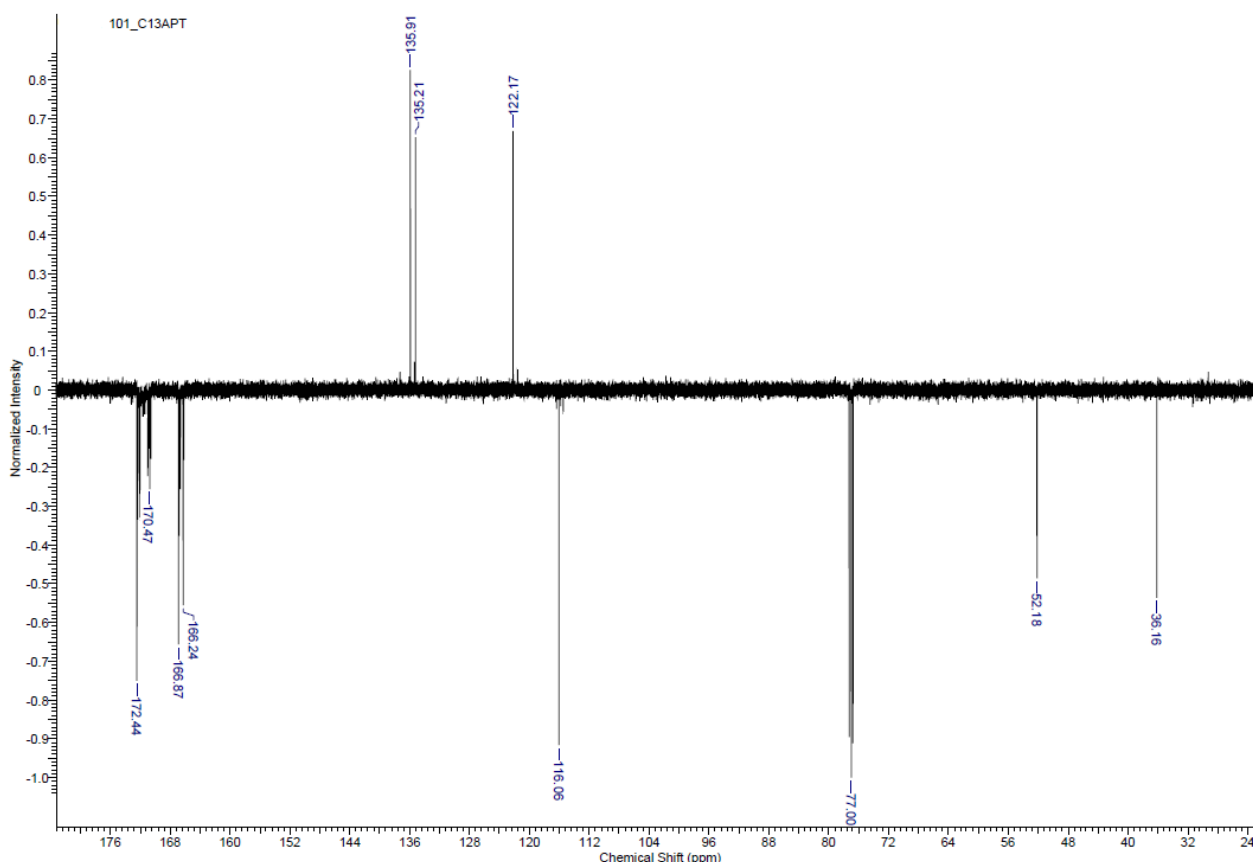


Рис. 2.11. ^{13}C -APT спектр сполуки **2.7.6**.

На ІЧ-спектрі, крім звичних сигналів триазинових ядер (сильні смуги поглинання валентних коливань при 1552, 1532, 1496, 1308, 1240, 1184 cm^{-1} , та смуги середньої інтенсивності деформаційних коливань на 1008, 844 та 800 (позаплощинні) cm^{-1} , добре видно поглинання маятникових коливань аміногрупи на 1408 cm^{-1} а також ряд коливань вуглеводневого фрагменту – смуги середньої інтенсивності на 1092 та 968 cm^{-1} та слабка смуга на 720 cm^{-1} , решта смуги поглинання маскуються інтенсивними триазиновими

коливаннями. Також спостерігаються слабкі смуги валентних коливань NH групи при 3224 см^{-1} , та смуги поглинань валентних коливань термінальної метиленової групи, $=\text{CH}-$ та $-\text{CH}_2-$ груп при 3072 , 2968 та 2872 см^{-1} відповідно.

Сигнали мас-спектру сильно уширені через присутність чотирьох атомів хлору з природнім ізотопним складом (76% 35 і 24% 37 а.о.м.), але все одно дозволяють підтвердити масу продукту. Для сполуки **2.7.6** з молекулярною масою 408,07 з врахуванням складу ізотопів передбачено m/z (M-1): 406.98 (100.0%), 404.98 (78.2%), 408.97 (47.9%), 407.98 (13.0%), 410.97 (10.2%), 405.98 (10.2%), 409.98 (6.2%), 407.97 (3.0%), 405.98 (2.3%), 409.97 (1.4%), 411.97 (1.3%), що збігається з одержаним спектром, зображеним на рис. 2.12.

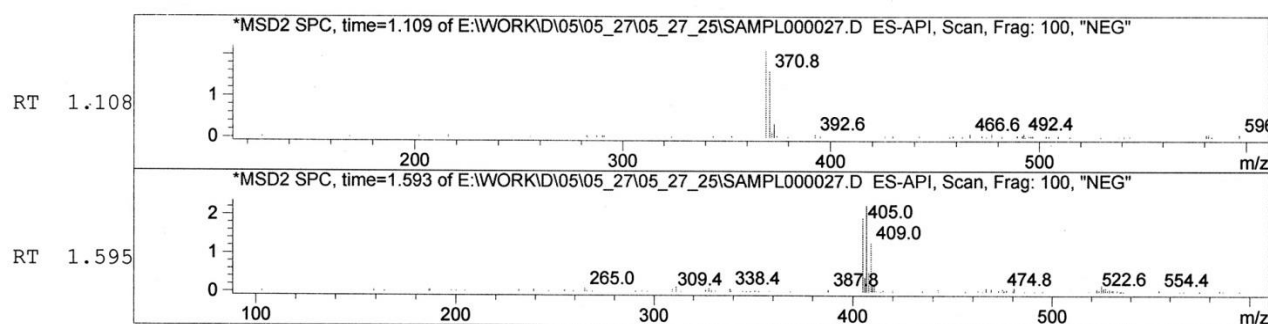


Рис. 2.12. РХ-МС продукту **2.7.6**.

Інша фракція (RT 1.108) відповідає продукту гідролізу двох атомів хлору під дією елюенту.

З метою підтвердження участі розчинника у взаємодії, реакцію проводили в аналогічних умовах у дейтерованому хлороформі. Час проходження реакції при цьому збільшився практично вдвоє, імовірно через ізотопний ефект – зв'язок карбону з дейтерієм сильніший за зв'язок карбону з гідрогеном.

Спектр продукту **2.7.7**, одержаного у CDCl_3 , наведено на рис. 2.13. Він помітно «спрощується» порівняно зі спектром продукту, одержаного у CHCl_3 . На ньому присутні сигнали лише п'яти протонів, також присутні незначні домішки продукту **2.7.6**. Спостерігаються два накладені дублети кінцевої $=\text{CH}_2$ групи на 4,96-5,05 м.ч. з КССВ 10,1 та 16,9 Гц, мультиплет сусіднього з нею

протону $-\text{CH}=\text{}$ на 5,75-5,90 м.ч. та уширений синглет 2H на 2,16 м.ч. зв'язаної з ним $-\text{CH}_2-$ групи, сигнал якої зміщений відносно недейтерованого продукту на $\sim 0,65$ м.ч. через ізотопний ефект дейтерованого ланцюга.

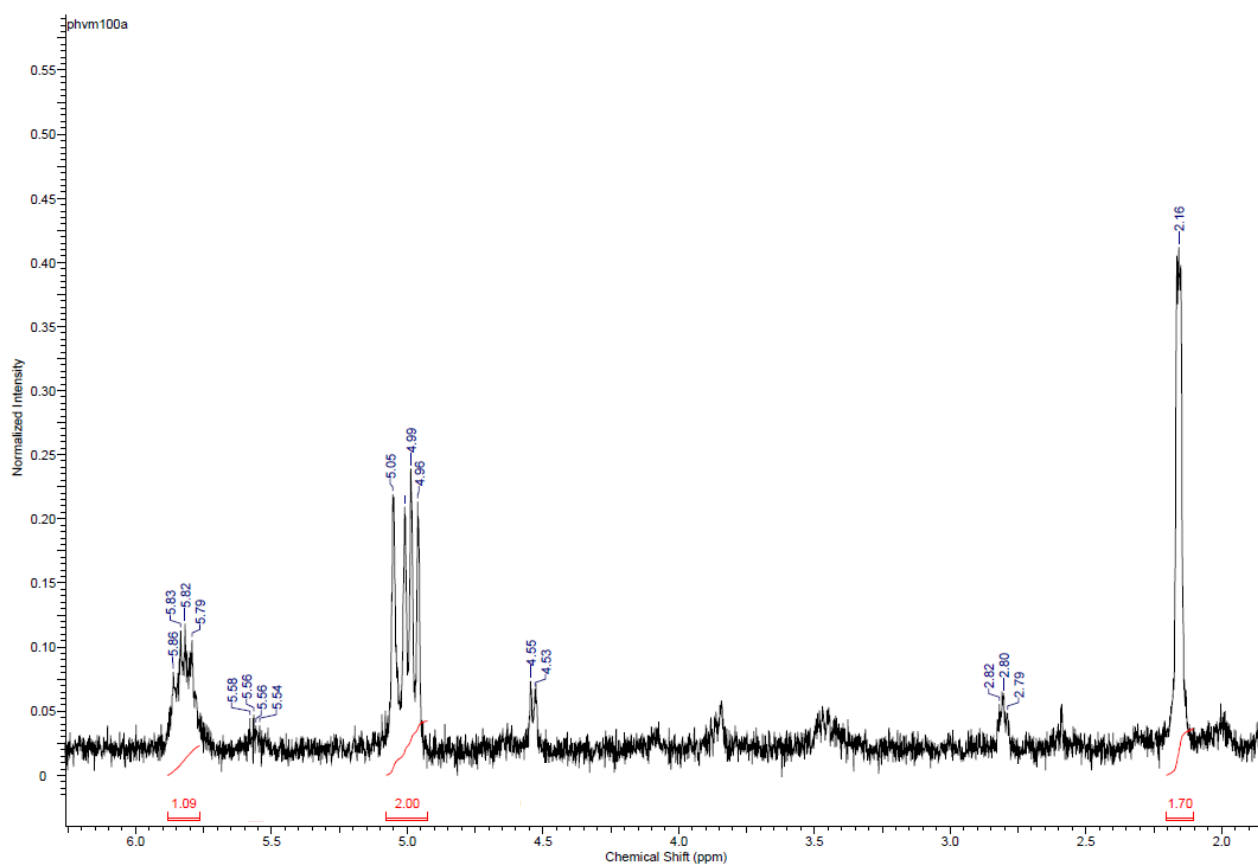
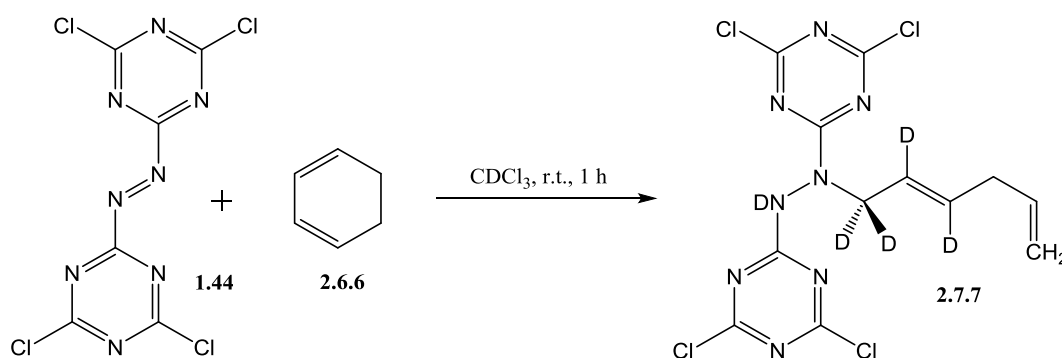


Рис. 2.13. ^1H -ЯМР спектр продукту **2.7.7**, одержаного у CDCl_3

Наведений спектр підтверджує участь розчинника у процесі та опосередковано підтверджує проходження реакції через радикальні інтермедіати, між якими і хлороформом відбувається активний дейтерообмін. Зв'язок $\text{C}-\text{D}$ продукту міцніший за $\text{C}-\text{D}$ зв'язок хлороформу, а в цілому $\text{C}-\text{D}$ зв'язок міцніший за зв'язок $\text{C}-\text{H}$, що пояснює зміщення рівноваги в сторону утворення дейтерованого продукту. Іонол не заважає проходженню процесу, так як сам може бути донором радикалів гідрогену і, відповідно, приймати участь у проходженні реакції. Радикальний механізм реакції підтверджує також те, що вона сильно інгібується при додаванні дифенілпікрілгідрозилу (ДФПГ), що на відміну від іонолу не є донором гідрогенів і не взаємодіє з азо-біс-ціанурхлоридом. Наведена схема 2.7 також пояснює зміну конфігурації

подвійного зв'язку з *цис* на термодинамічно стабільнішу *транс*, оскільки дейтерообмін відбувається саме по цій частині молекули.

Схема 2.7



Механізм описаної реакції у даній роботі детальніше не вивчався, оскільки радикальні реакції азо-біс-ціанурхлориду не були темою дисертації.

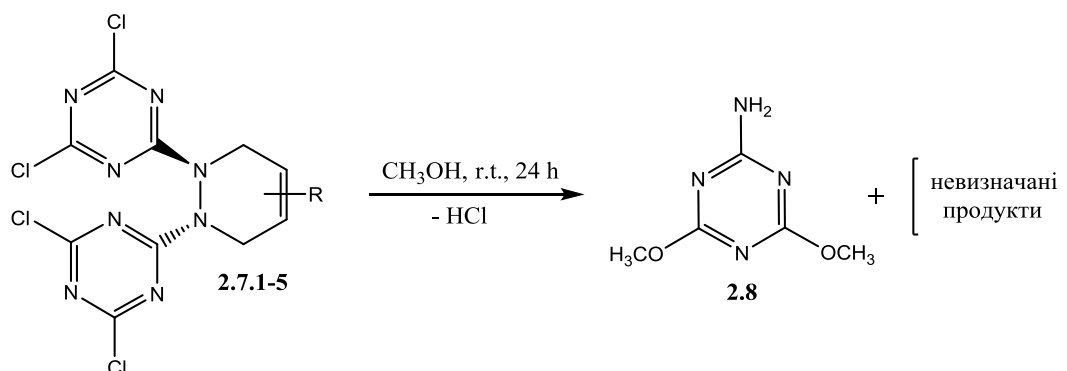
2.3. Дослідження реакцій нуклеофільного заміщення атомів хлору одержаних трициклічних похідних 1,3,5-триазину.

Наступним етапом роботи було дослідження нуклеофільного заміщення атомів хлору одержаних речовин, зокрема вичерпне заміщення O- та N-нуклеофілами. Першим випробуваним нами шляхом O- заміщення атомів хлору була реакція сполук **2.7.1-5** зі спиртами в умовах кислого каталізу. Йони H^+ , взаємодіючи з неподіленими парами електронів нітрогенів триазинових циклів, значно підвищують їх електрофільність. Це виявляється у тому, що у кислому середовищі легко проходить заміщення всіх трьох атомів хлору ціанурхлориду O-нуклеофілами при кімнатній температурі, в той час як за присутності основи для цього потрібне нагрівання до $80\text{ }^\circ\text{C}$. Для N-нуклеофілів такий підхід з очевидних причин не працює – наявність кислоти веде до їх дезактивації внаслідок утворення амонієвої солі.

Однак, одержати продукти O-заміщення атомів хлору сполук **2.7.1-5** таким чином нам не вдалось. Після розчинення сполук у метанолі при кімнатній температурі рН розчину починає швидко знижуватись, що свідчить про заміщення атомів хлору з вивільненням хлороводню, але після упарювання

у залишку мас-спектроскопією був виявлений 2-аміно-4,6-диметокси-1,3,5-триазин **2.8**, а очікувані продукти заміщення не були зареєстровані зовсім. Отже, заміщення атомів хлору легко відбувається в умовах кислого каталізу, але утворений піридазиновий цикл є нестійким у цих умовах (схема 2.8).

Схема 2.8



Іншим шляхом одержання 4,4',6,6'-заміщених похідних сполук **2.7.1-5** може бути початкове заміщення атомів хлору гідразо-біс-ціанурхлориду **1.45** О- та N- нуклеофілами, подальше окислення одержаних речовин до азосполук та їх реакція Дільса-Альдера з відповідними дієнами.

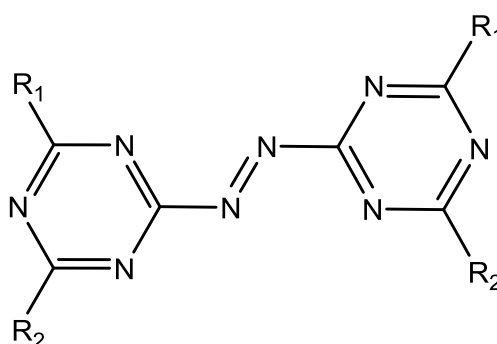
Відповідні заміщені гідразиди можуть бути одержані з високими виходами дією алкоголяту натрію у відповідному спирті або тетрагідрофурані для О-заміщення та нагріванням з відповідним первинним або вторинним аміном у присутності триетиламіну в толуолі для N-заміщення, хоча ці реакції відбуваються важче. Це пояснюється присутністю у вихідній сполуці NH-групи, здатної утворювати солі з основами. Утворення солі можна спостерігати по виникненню жовто-зеленого забарвлення аніону після додавання алкоголяту натрію або триетиламіну. Утворений іон має значну делокалізацію негативного заряду на обидва триазинові ядра і є більш інертним до атаки нуклеофілами.

Одержані гідразиди можна окислити у відповідні заміщені азосполуки, але реакція вимагає підбору методики у кожному випадку, так як окислення хлором у системі хлороформ – розчин гідрокарбонату натрію часто дає погані результати. Деякі з 4,4',6,6'-заміщених азосполук були синтезовані і описані в [40], автори використовували окислення перманганатом калію у ацетоні, хлором у діоксані та дією N-бромсукциніміду у ацетонітрилі. Реакційна

здатність одержаних сполук не вивчалась, за виключенням статті [38], у якій тетразаміщені ізопропіламіном азосполуки були описані як неактивні у реакції Дільса-Альдера, що добре узгоджується з розрахованими нами значеннями глобальних індексів реакційної здатності. У таблиці 2.7 наведено зміну глобальної електрофільності, а отже і активності у реакціях циклоприєднання ряду N- та O-заміщених гідразотриазинів.

Таблиця 2.7

Глобальні індекси реакційної здатності заміщених похідних азобіс-ціанурхлориду.



R ₁	R ₂	BЗМО, eV	HВМО, eV	ω	N
Cl	Cl	-7,90	-3,90	4,35	1,06
OH	OH	-7,10	-2,94	3,03	1,85
OMe	OMe	-6,77	-2,61	2,64	2,19
NH ₂	NH ₂	-6,08	-1,91	1,91	2,88
N(Me) ₂	N(Me) ₂	-5,73	-1,73	1,73	3,23
Cl	OH	-7,45	-3,35	3,56	1,51
Cl	OMe	-7,26	-3,17	3,32	1,70
Cl	NH ₂	-7,00	-2,91	3,00	1,95
Cl	N(Me) ₂	-6,67	-2,73	2,81	2,29

Як видно з таблиці 2.7, активність O-заміщених похідних дещо вища за N-заміщені, однак для всіх них спостерігається аналогічна тенденція зменшення активності з заміщенням атомів хлору. Отже, описаний вище шлях може бути використаний для одержання лише дизаміщених (4,4'-заміщених) похідних. У цій роботі дана реакція детально нами не вивчалась.

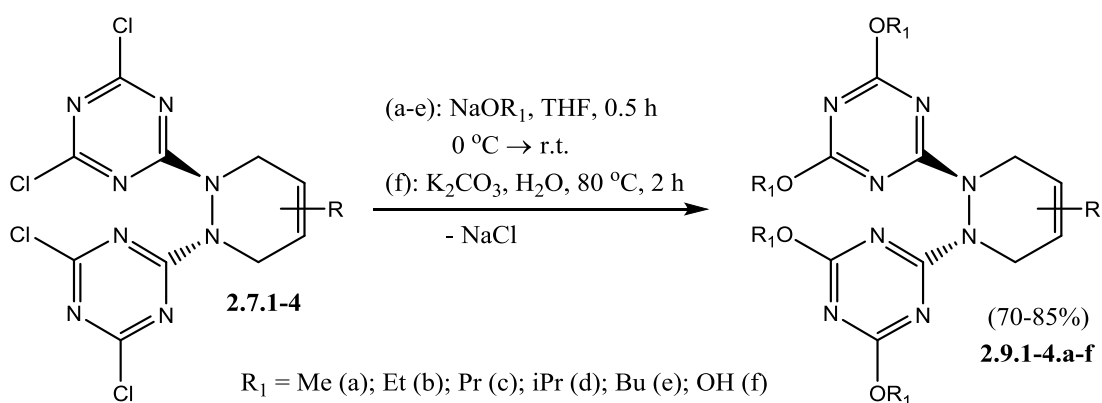
2.3.1. Реакції заміщення атомів хлору одержаних триазиновмісних піридазинів 2.7.1-4 О-нуклеофілами.

Як було показано нами вище, 2,2',4,4'-алкокси похідні продуктів реакції Дільса-Альдера **2.7.1-5** не можуть бути одержані шляхом взаємодії зі спиртами в умовах кислотного каталізу. Натомість, ці 2,2',4,4'-алкокси та гідрокси похідні можна одержати з високими виходами дією невеликого надлишку алкоголяту натрію у відповідному спирті або тетрагідрофурані при 0 °С з підвищенням температури до кімнатної, при цьому руйнування каркасу молекули не спостерігалось. Алкокси-групи продуктів за своїми хімічними властивостями ведуть себе як естерні, а не етерні, тому для уникнення гідролізу їх висаджували льодяною водою, підкисленою оцтовою кислотою.

В умовах лужного гідролізу також був одержаний ряд тетрагідроксипохідних сполук **2.9.1-4.f**. Реакцію проводили у водній суспензії, підтримуючи рН > 10 розчином гідроксиду натрію. Продукти осаджували підкисленням оцтовою кислотою.

Таким чином було одержано ряд продуктів тетразаміщення атомів хлору сполук **2.7.1-4** первинними та вторинними спиртами. Реакції зображені на схемі 2.9. Будова продуктів **2.9.1-4.a-f** підтверджена ¹H-ЯМР, ІЧ та мас-спектроскопією. Одержати описаним шляхом 2,2',4,4'-заміщений продукт приєднання 1-ацетоксибутадієну **2.7.5** не вдалось без значного розкладу. Детально ця реакція нами не вивчалась та її продукти не були виділені індивідуально.

Схема 2.9



У ^1H та ^{13}C спектрах одержаних продуктів спостерігаються ознаки ускладненого обертання триазинових циклів. Наприклад, на ^1H -ЯМР спектрі 2,2',4,4'-метокси-заміщеної сполуки **2.9.1.a** метоксильні групи спостерігаються у вигляді двох синглетів 6H з $\Delta\delta \sim 0,14$ м.ч. (рис. 2.14). Це пояснюється магнітною анізотропією, зумовленою ароматичними триазиновими циклами – дві метоксильні групи розташовані ближче до осі сусіднього циклу, дві інші – на периферії. Подібне розщеплення з величиною $\Delta\delta \sim 0.8$ м.ч. спостерігається і у ^{13}C -ЯМР спектрах.

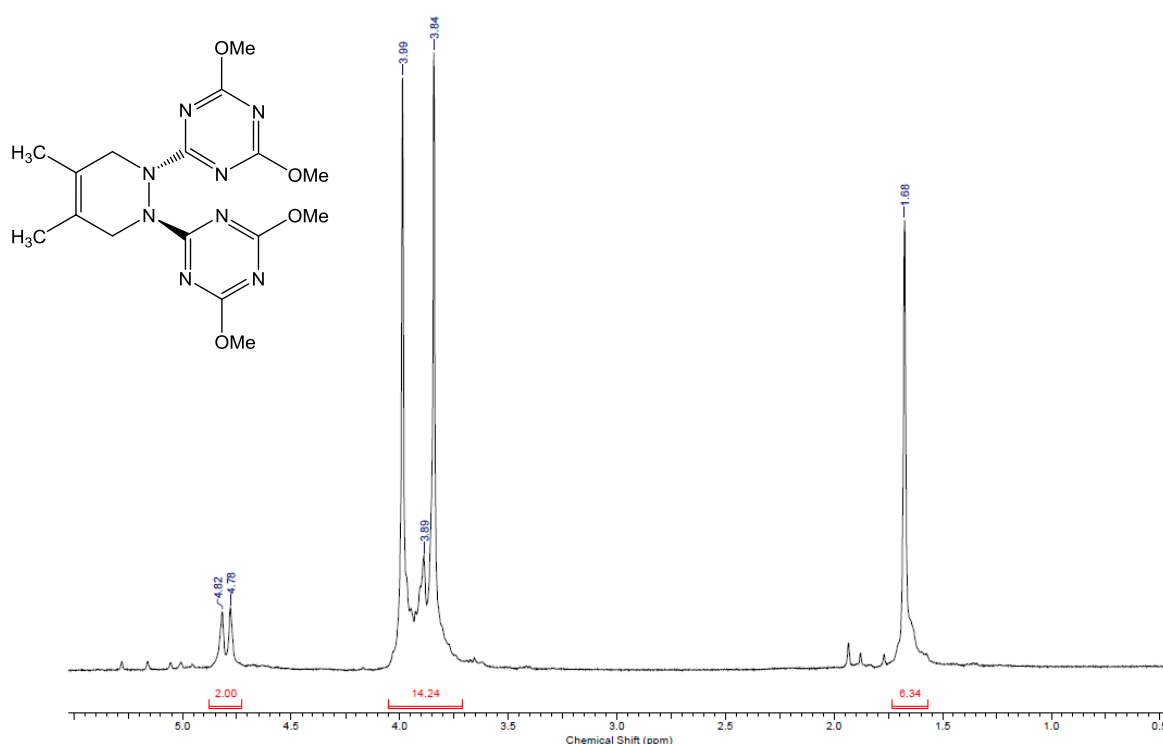


Рис. 2.14. ^1H -ЯМР спектр продукту **2.9.1.a**.

Релаксований координатний скан для одержаних продуктів показав бар'єр обертання триазинових циклів >25 ккал/моль і бар'єр їх переходу більше 40 ккал/моль (схема 2.10, рис. 2.15). З цього можна зробити висновок, що у випадку введення неоднакових замісників у триазиновий цикл такі речовини можуть утворювати атропоізмери з повільною інтерконверсією. З іншого боку, такий великий бар'єр скручувального (twisting) переходу триазинових циклів свідчить про те, що ці молекули утворюють стабільні енантіомери (наприклад, не дивлячись на високу симетричність 2,3-диметилбутадієну та азо-біс-

ціанурхлориду, продукт їх взаємодії володіє спіральною хіральністю, відповідно цей перехід відповідає його R – S – перетворенню).

Схема 2.10

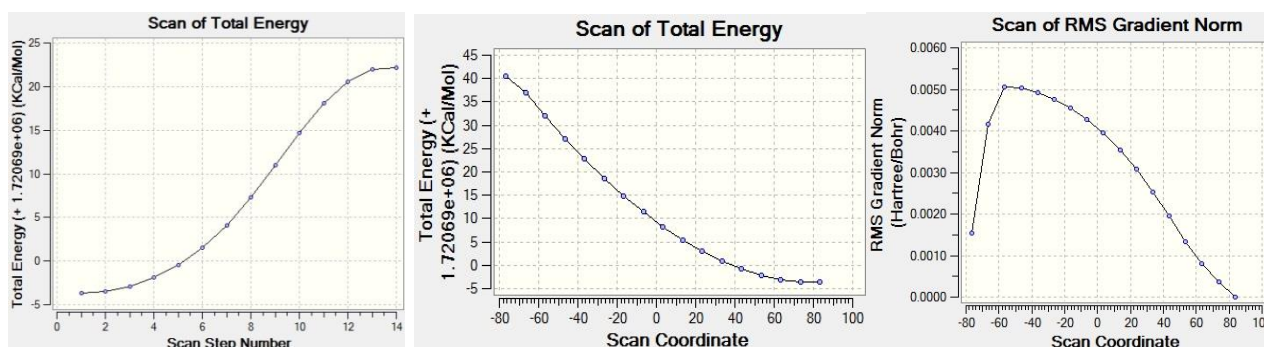
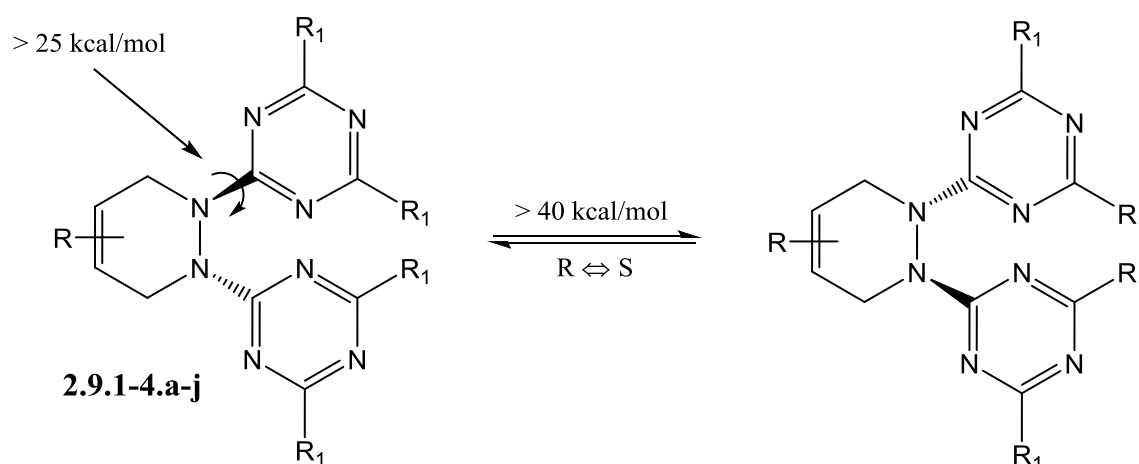


Рис. 2.15. Релаксований скан повної енергії щодо обертання триазинових ядер та їх «ножичкових» переходів сполуки **2.9.1.a**.

2.3.2. Реакції заміщення атомів хлору одержаних триазиновмісних піридазинів **2.7.1-4 N-нуклеофілами**.

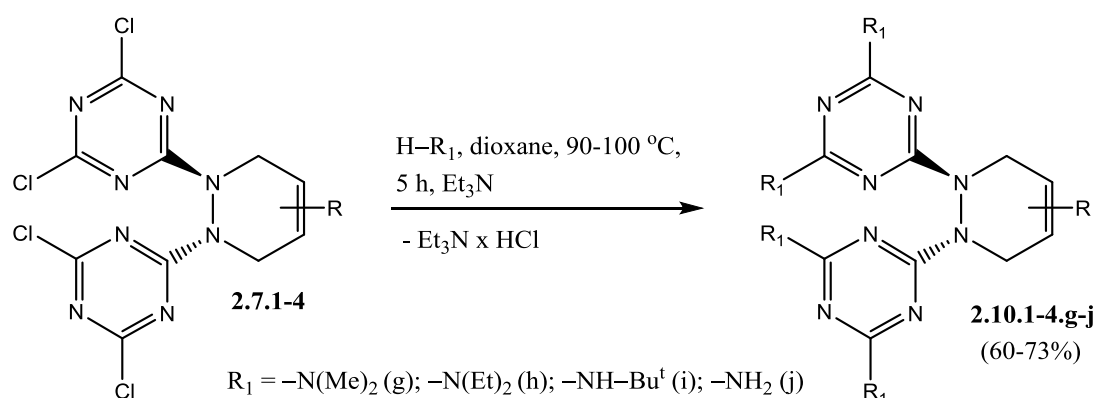
Одержання ряду продуктів заміщення атомів хлору сполук **2.7.1-4** первинними та вторинними амінами (**2.10.1-4.g-j**) проводили у висококиплячих розчинниках, таких як толуол або діоксан, у присутності основи – триетиламіну, піридину або надлишку реагуючого аміну. Термічна стійкість одержаних сполук достатня для проведення вичерпного заміщення атомів

хлору при температурі . При проведенні реакції з леткими амінами, такими як диметиламін, використовувалось нагрівання у запаяній ампулі.

Аналогічно були одержані продукти приєднання аміаку. Реакцію проводили у суміші води і діоксану пропускаючи у суспензію вихідної речовини газоподібний аміак спочатку при охолодженні, потім при нагріві до 100 °С. Хлороводень що виділяється в процесі реакції, зв'язували надлишком аміаку. Перетворення зображені на схемі 2.11.

Більшість алкіламінічних похідних цих сполук не були одержані в кристалічному стані, після відгонки розчинника отримують майже безбарвне масло, що повільно твердіє до склоподібного стану.

Схема 2.11



У ІЧ-спектрах одержаних продуктів **2.10.1-4.g-j** спостерігаються сильні смуги поглинання коливань триазинових ядер – валентні коливання у області 1580-1520 cm^{-1} та 1270-1290 cm^{-1} а також слабкі смуги позаплощинних коливань циклів на 790-810 cm^{-1} . Слабкі смуги поглинання коливань піридазинового циклу спостерігаються у області 1100-1160 cm^{-1} .

2.4. Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з фураном.

Наступним етапом роботи було дослідження реакції азо-біс-ціанурхлориду з більш електрононасиченими спряженими системами, наприклад фураном. Фуран та його похідні відомі як активні дієни, що можуть вступати у реакцію Дільса-Альдера з багатьма дієнофілами за м'яких умов. Ці реакції часто є регіоселективними та широко використовуються в органічному

синтезі. Так, фуран реагує з нітроалкенами [138], акрилатами [139], малеїмідами [140] з утворенням «мостикових» продуктів. Утвореним речовинам властиві різноманітні доміно-реакції та перегрупування, їх застосуванню присвячено кілька оглядів, наприклад [141]. Прикладом такої реакції є взаємодія фурфуролу з азодикарбоновим естером, що призводить до утворення біцикло-[3.2.1] похідного, механізм реакції був вивчений на HF рівні [55].

Механізм реакції азо-біс-ціанурхлориду з фураном може бути цікавим, оскільки різниця глобальних індексів реакційної здатності реагентів (таблиця 2.8) достатньо велика, щоб очікувати сильної полярності реакції або утворення цвіттерійонних інтермедіатів.

Таблиця 2.8

Глобальні індекси реакційної здатності азо-біс-ціанурхлориду та фурану.

Сполука	ВЗМО, eV	НВМО, eV	ω	N
азо-біс-ціанурхлорид 1.44	-7,90	-3,92	4,39	1,05
фуран 2.11	-6,82	0,53	0,58	2,85

Взаємодія досліджувалась нами у різних розчинниках та температурних діапазонах. Було встановлено, що реакцію можна провести з хорошими виходами у всьому діапазоні інертних до азо-біс-ціанурхлориду розчинників. Однак, зі зростанням полярності швидкість реакції очікувано зростає і у ацетонітрилі за кімнатної температури відбувається миттєво з утворенням жовтого продукту. Зручними розчинниками для проведення реакції виявились хлороформ та дихлорметан через малу розчинність продукту у них. Продукт стійкий у відсутності кислоти при кристалізації з бензолу утворює світло-жовті волокнисті кристали.

Нееквівалентність усіх сигналів гідрогенів на спектрі продукту **2.12**, наведеному на рис 2.16, не відповідає очікуваному продукту нормальної реакції Дільса-Альдера, однак його мас-спектр відповідає приєднанню до азо-біс-ціанурхлориду однієї молекули фурану.

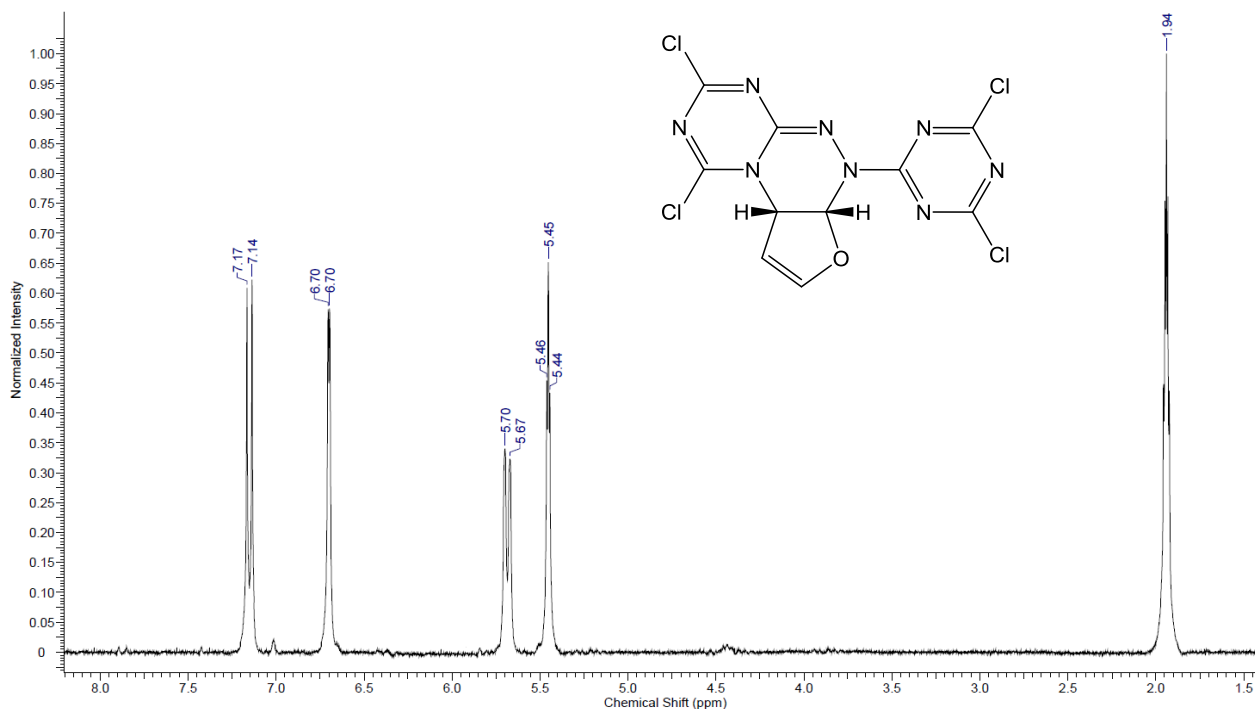
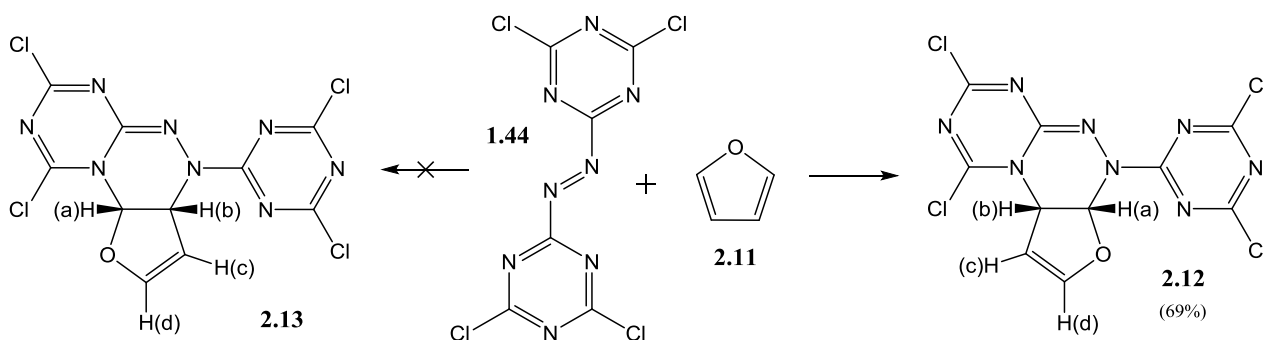


Рис. 2.16. ПМР спектр продукту **2.12** (CD_3CN).

На основі цього ми припустили протікання оберненої (inverse electron demand, IED) реакції Дільса-Альдера, в якій азо-біс-ціанурхлорид виконує роль електронодефіцитного дієну, а фуран є електронозбагаченим дієнофілом. Для ототожнення одержаної сполуки з одним з можливих регіоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера (Схема 2.10) було проведене GIAO моделювання їх ПМР спектрів на B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) рівні у PCM моделі розчинника (ацетонітрил).

Схема 2.12



Співставлення сигналів протонів у експериментально одержаних та розрахованих спектрах не складає труднощів, оскільки вони утворюють чіткий спіновий ланцюг (позначений на схемі і у таблиці $a - b - c - d$). Розташування і

мале значення константи спіно-спінової взаємодії гідрогену у α -положенні вінільної групи (d) обох можливих продуктів **2.12** та **2.13** практично не чутливі до змін у структурі молекули, так само як велике значення КССВ між цис-орієнтованими протонами a та b . Співставлені обчислені та експериментальні значення зсувів наведено в таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

GIAO обчислені та знайдені ^1H зсуви продукту та структур **2.12** / **2.13**

Розташування у спіновій системі	GIAO обчислено, δ , м.ч.		Знайдено δ , м.ч. (J, Гц)
	ізомер 2.13	ізомер 2.12	
a	6.45	7.48	7.14 д. (8.8)
b	7.09	5.77	5.70 ш.д. (9.2)
c	5.18	5.66	5.45 т. (2.5)
d	6.87	6.87	6.70 д. (2.3)

Найбільш інформативними виявились значення $\Delta\delta$, оскільки вони зменшують систематичну похибку розрахунку, а також показують взаємне розміщення сигналів (таблиця 2.10).

Таблиця 2.10

GIAO обчислені та знайдені ^1H $\Delta\delta$ продукту та структур **2.12** / **2.13**

Атоми гідрогену у спіновій системі	GIAO обчислено $\Delta\delta$, м.ч.		Знайдено $\Delta\delta$, м.ч.
	ізом. 2.13	ізом. 2.12	
$a - b$	-0.64	1.77	1.44
$b - c$	1.91	0.11	0.25
$a - c$	1.27	1.82	1.70
$b - d$	0.22	-1.10	-1.00

Як видно з наведених даних, одержаному продукту можна надійно приписати структуру **2.12** – для неї одержана хороша відповідність одержаного і модельованого спектрів. У розрахованому для іншого регіоізомеру спектрі

спостерігається інша послідовність сигналів. Моделювання ^{13}C ЯМР спектрів дало мало інформації для віднесення регіоізомерів, бо хоча була одержана хороша відповідність між одержаним та GIAO спектром, відсутність спин-спінових взаємодій унеможлиблює надійне співставлення сигналів, відповідно одержаний спектр може приписаний обом регіоізомерам.

Записаний УФ спектр (рис. 2.17) підтверджує утворення нової спряженої гетероциклічної структури. При розкладанні на гауссіани, крім основного максимуму (287 нм), була виділена додаткова смуга у ближньому ультрафіолеті (359 нм), що зумовлює жовтий колір продукту та відповідає $\pi - \pi^*$ переходу утвореного гетероциклу. Одержані значення добре узгоджуються з SAM-B3LYP/LACV3P**++ модельованими значеннями (280 та 365 нм відповідно, рис. 2.18). На рис. 2.19 зображено орбіталі молекули, між яким відбувається перехід, що зумовлює забарвлення сполуки.

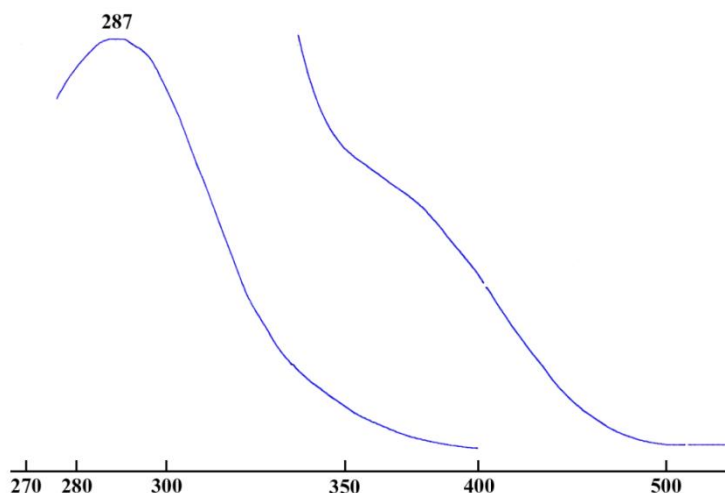


Рис. 2.17. UV-Vis спектр продукту **2.12**

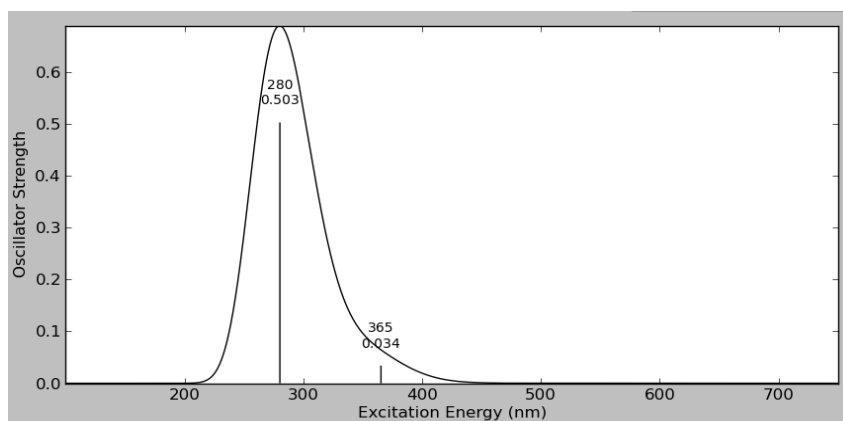


Рис. 2.18. SAM-B3LYP/LACV3P**++ модельований УФ спектр сполуки **2.12**

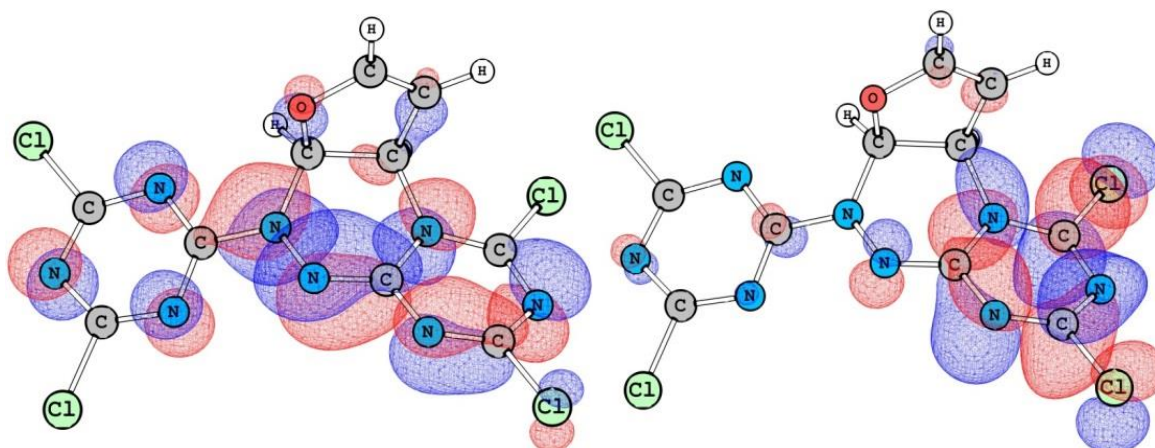


Рис. 2.19. $\pi - \pi^*$ електронний перехід сполуки **2.12**

Також продукт **2.12** був охарактеризований ІЧ спектроскопією. Для надійного віднесення смуг поглинання було використано моделювання на B3LYP/6-31G(d) рівні з Pulay SQM масштабуванням (рис. 2.20).

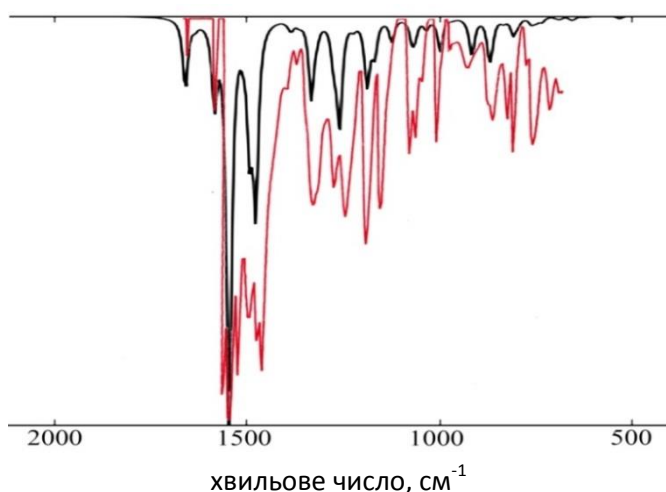
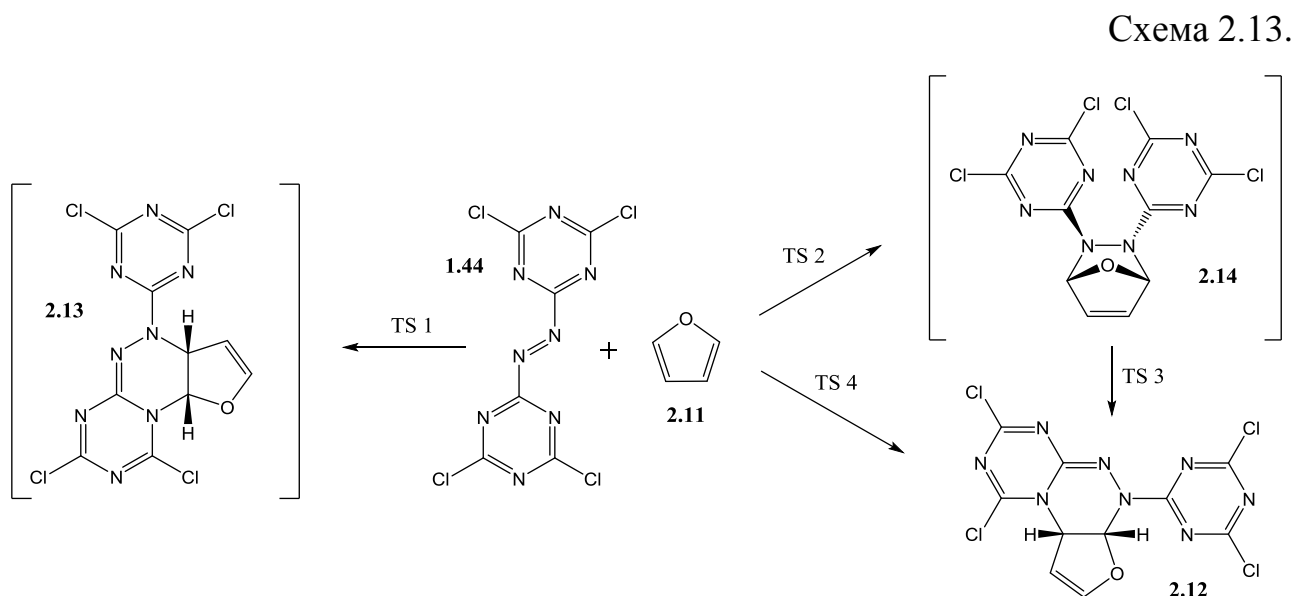


Рис. 2.20. Експериментальний та SQM-B3LYP/6-31G(d) модельований ІЧ спектр сполуки **2.12**.

В ІЧ спектрі спостерігаються три характерні смуги поглинання валентних коливань зв'язку C–N утвореного гетероциклу (1648, 1592 і 1460 cm^{-1} , модельовано 1657, 1581 та 1473 cm^{-1}). Також спостерігаються звичні триазинові смуги ізолюваного 1,3,5-триазинового ядра (валентні 1540, 1496, 1328, 1240 cm^{-1} , деформаційні та позаплощинні коливання на 852 та 792 cm^{-1} , модельовано 1543, 1489, 1330, 1255, 867, 793 cm^{-1} відповідно). Валентні СН коливання спостерігаються на 3150, 3100 і 3016 cm^{-1} (модельовано 3134, 3103,

3008 cm^{-1}). Також спостерігається ряд смуг поглинання в області «відбитків пальців», що добре узгоджуються з DFT отриманими значеннями (1184, 1072, 1056, 1000, 920, 796, 696, модельовано 1184, 1067, 1059, 995, 913, 805, 683 cm^{-1}).

У зв'язку з великою різницею електрофільностей реагентів, було вирішено дослідити реакцію у ширшому діапазоні температур та додатково вивчити її термодинаміку з використанням методів DFT моделювання. При пониженні температури стає помітною двостадійність цієї реакції. Так при $-35\text{ }^\circ\text{C}$ у дихлорметані азо-біс-ціанурхлорид за 10 хвилин реагує з фураном з утворенням досить стабільного в цих умовах безбарвного продукту, в УФ спектрі якого спостерігається один сильний максимум поглинання на 250 нм. При підвищенні температури починається перетворення цієї сполуки у продукт **2.12**, при кімнатній температурі перетворення відбувається миттєво. Для встановлення механізму реакції був проведений DFT розрахунок можливих її шляхів, зображених на схемі 2.13.



Досліджувались перехідні стани та продукти трьох можливих циклоприєднань – нормальної та двох обернених реакцій Дільса-Альдера, а також перехідний стан [3,3] сігматропного перегрупування продукту **2.14** у **2.12**. Знайдені енергетичні профілі реакцій показані на рис 2.21.

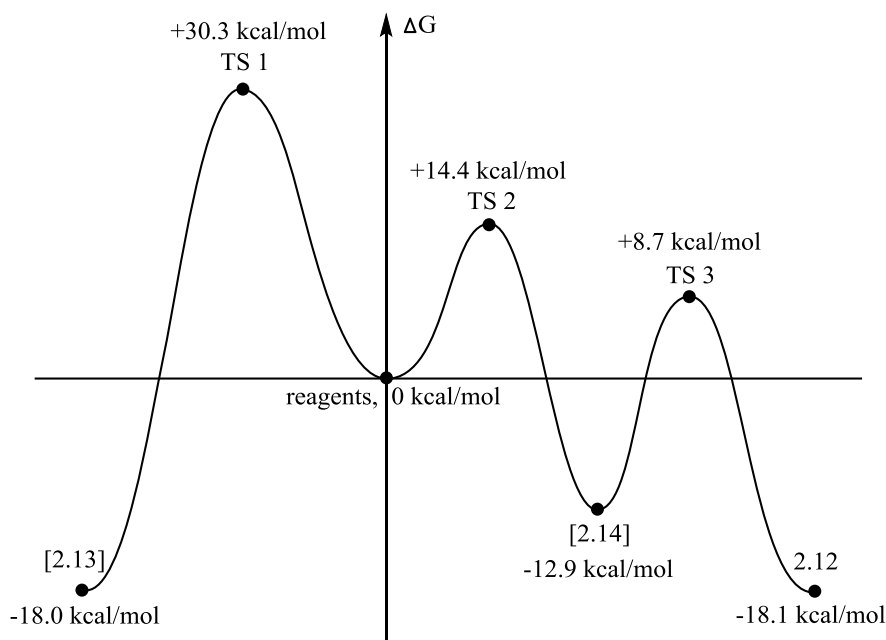


Рис. 2.21. M06-2X модельовані енергетичні профілі реакцій.

Для розрахунку використовувався гібридний функціонал M06-2X як один з найточніших на даний момент для термохімічних розрахунків молекул, що не містять перехідних металів. Було встановлено, що реакція починається з нуклеофільної атаки атомом нітрогену N=N зв'язку у α -положення фурану з утворенням сильно полярного перехідного стану TS2. Атака у β -положення (TS1) має більш ніж у два рази більшу ΔG активації, що є закономірним для фурану з огляду на його канонічні форми з найбільшим вкладом – **2.11.a** та **2.11.b** (схема 2.14).

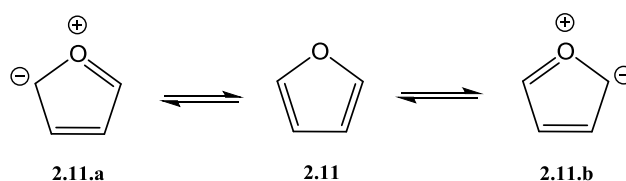


Схема 2.14. Канонічні структури фурану з найбільшим вкладом.

Геометрії цих двох знайдених перехідних станів циклоприєднань зображені на рис 2.22.

Розрахунки показують, що у утвореного перехідного стану TS2 є лише один шлях замикання циклу – з утворенням продукту нормальної реакції Дільса-Альдера **2.14**, а перехідний стан TS4 не існує.

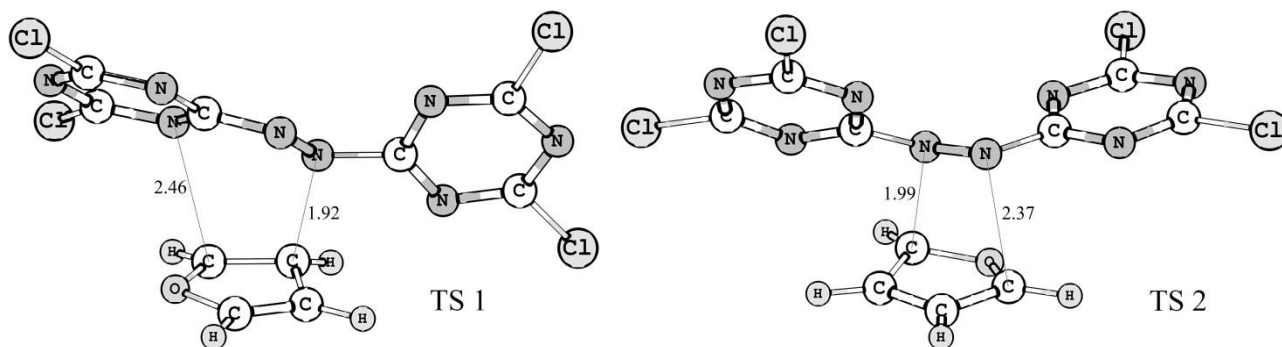


Рис. 2.22. Перехідні стани взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з фураном.

Подібна ситуація була описана наприклад у роботах [142,143] та ймовірно зумовлена сильною вторинною орбітальною взаємодією. Утворений продукт нормальної реакції Дільса-Альдера є термодинамічно нестійким, хоча може існувати певний час при низькій температурі – бар'єр його перегрупування на 7 ккал/моль вищий за бар'єр його утворення. При підвищенні температури відбувається його [3,3] сигматропне перегрупування (перехідний стан якого зображений на рис. 2.23) у формальний продукт оберненої реакції Дільса-Альдера – сполуку **2.13**, яка є термодинамічно стійкою та була виділена.

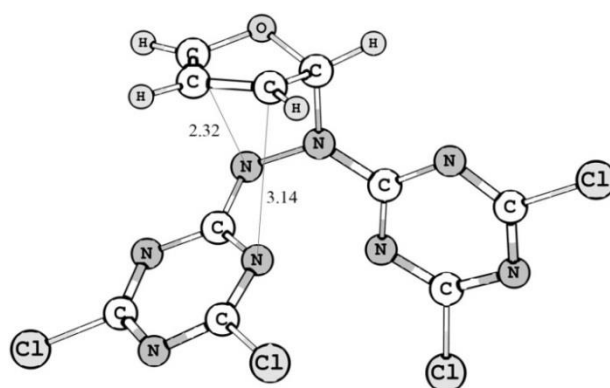


Рис. 2.23. Перехідний стан [3,3] сигматропного перегрупування **2.14** у **2.13**.

Повний механізм реакції можна зобразити наступним чином (схема 2.15) – узгоджена полярна нормальна реакція Дільса-Альдера з наступним [3,3] сигматропним перегрупуванням у продукт формальної оберненої реакції Дільса-Альдера.

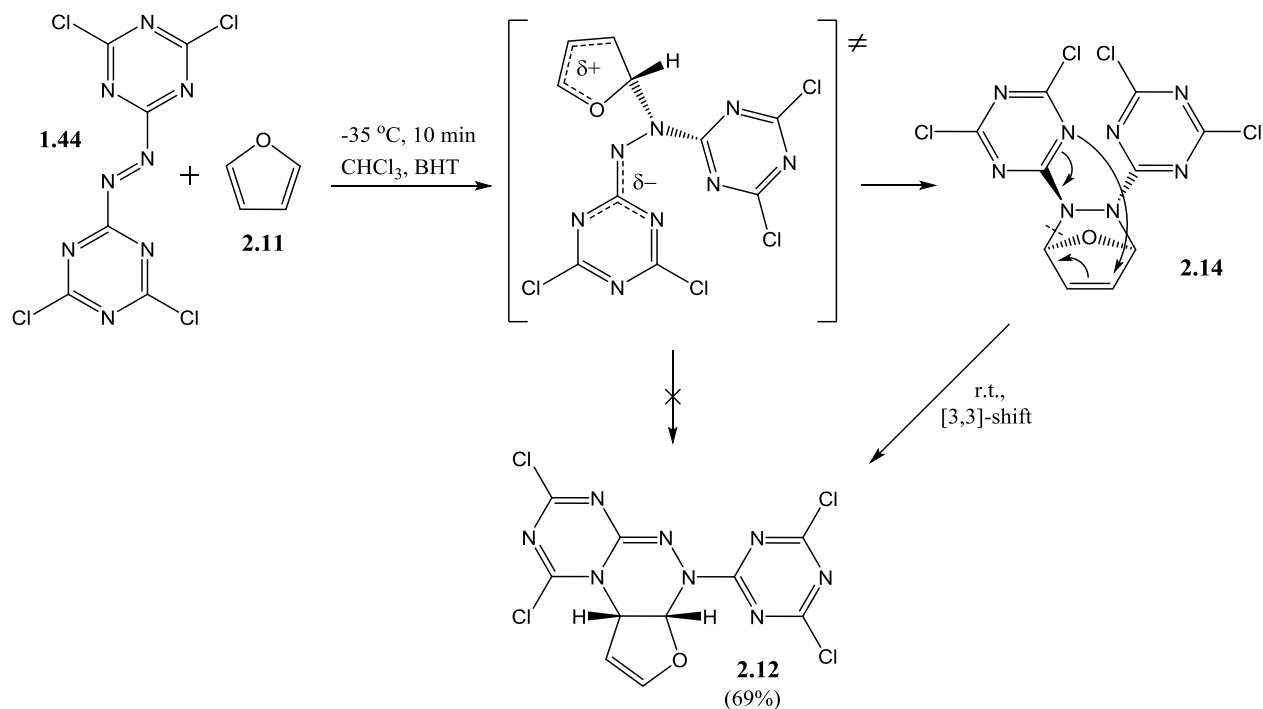


Схема 2.15. Запропонований механізм взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з фураном.

Слід відзначити, що використання функціоналу B3LYP для досліджень термодинаміки цієї реакції дало якісно неправильні результати. Розрахунки на його основі передбачали додатну зміну енергії Гіббса при утворенні продукту **2.14**, що не узгоджується з експериментом, у якому спостерігається повна конверсія вихідних речовин. Така неточність B3LYP при моделюванні процесів зі зміною спряження виявлялась і при моделюванні інших циклопрієднань та описана у літературі [144,145]. Отже, не дивлячись на популярність цього функціоналу, для розрахунків термодинаміки реакцій перевагу слід віддавати M06-2X. Перевірка на LMP2/6-31G(d,p) рівні підтверджує дані функціоналу M06-2X.

2.5. Взаємодія азо-біс-ціанурхлориду з вінільними похідними. Регіоселективності та механізм реакції.

У розділі 2.4 було показано, що фуран у реакції з азо-біс-ціанурхлоридом виконує роль формального електронодефіцитного дієну. Це наштовхнуло на думку про можливість його циклопрієднання у одну стадію з речовинами, що

не містять спряженої системи зв'язків. Для дослідження такого перетворення як реагенти були обрані вінілетиловий етер та вінілацетат – вінільні похідні з різною електрофільністю і, відповідно, різною очікуваною реакційною здатністю. Характеристики реагентів наведені у таблиці 2.11.

Таблиця 2.11

Глобальні індекси реакційної здатності азо-біс-ціанурхлориду та вінільних похідних.

Сполука	ВЗМО, eV	НВМО, eV	ω	N
азо-біс-ціанурхлорид 1.44	-7,90	-3,92	4,39	1,06
вінілетиловий етер 2.15.a	-5,90	1,09	0,41	3,05
вінілацетат 2.15.b	-6,83	-0,33	0,98	2,13

Реакція азо-біс-ціанурхлориду з вінілетиловим етером **2.15.a** при кімнатній температурі відбувається миттєво з утворенням великої кількості побічних продуктів. При низьких температурах реакція відбувається з кращим виходом, оптимальною виявилась температура $-35 - -30$ °C, при якій реакція завершується за 10 хвилин [146]. Її хід контролюється за зміною інтенсивно-червоного забарвлення азоціанурхлориду на світло-жовтий колір продукту. Як розчинник для проведення реакції був використаний дихлорметан, полярність якого є достатня для пониження енергії активацій циклоприєднань з великою полярністю перехідних станів. Водночас розчин азоціанурхлориду у дихлорметані стабільний протягом тривалого часу, на відміну від розчину у хлороформі. Присутність вловлювачів вільних радикалів також виявилась необхідною через побічну реакцію полімеризації вінілетилового етеру. Найкращі результати були одержані при використанні іонолу (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу) – одного з найефективніших інгібіторів вільнорадикальних реакцій.

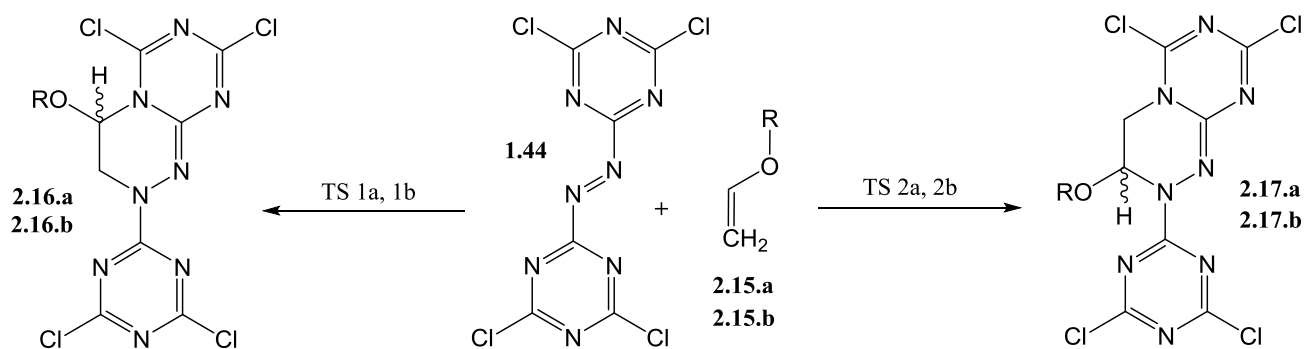
Вінілацетат **2.15.b** виявився очікувано значно інертнішим щодо дії азоціанурхлориду. За 24 години у хлороформі реакційна суміш знебарвлюється,

однак продукту циклоприєднання виділити з неї не вдалось. Так само не вдалось провести реакцію у дихлорметані при 40 °С. При використанні діоксану реакція може бути проведена за 3-4 години за температури кипіння, однак продукт одержується з низьким виходом і вимагає складного виділення. Імовірно, це пов'язано з малим дипольним моментом діоксану, що не сприяє проходженню полярних циклоприєднань, та його відносно великим донорним числом і відповідно пониженням електрофільних властивостей азо-біс-ціанурхлориду. Іншим фактором є те, що в таких умовах все ж відбувається побічна реакція СН – приєднання N=N зв'язку до діоксану.

Отже, не дивлячись на достатню інертність, діоксан є незручним розчинником для циклоприєднань азо-біс-ціанурхлориду. Тому було вирішено використати у ролі розчинника нітробензол та нітродетан, які мають велику діелектричну проникність та дипольний момент, а також мале донорне число. Крім того, їх температура кипіння дозволяє проводити реакції при температурі до 100 °С. Було встановлено, що обидва ці розчинники стійкі до дії азо-біс-ціанурхлориду, його розчинність за кімнатної температури складає ~5%. Реакція з вінілацетатом при їх використанні завершується за 1,5-2 години при температурі реакційної суміші 45-50 °С, при цьому червоне забарвлення азоціанурхлориду змінюється на жовтий колір продукту, інтенсивніший за колір нітробензолу. Нітродетан є зручнішим розчинником за нітробензол, оскільки може бути легше відігнаний з реакційної суміші.

У обох випадках, як з вінілетиловим етером, так і з вінілацетатом, виділено лише один з ізомерів інвертованої реакції Дільса-Альдера. З метою визначення будови продуктів та причин такої регіоселективності проведено DFT розрахунок термодинамічних параметрів можливих шляхів реакції а також моделювання спектрів продуктів. Термодинамічні параметри реакцій були досліджені з використанням гібридного функціоналу M06-2X. Досліджені шляхи зображені на схемі 2.16.

Схема 2.16



R = -Et (a); -Ac (b)

Для кожної реакції було модельовано два можливі регіоізомери циклоприсоединения, та два перехідні стани, що їм відповідають. Енергетичний профіль реакції азо-біс-ціанурхлориду з вінілетиловим етером зображений на рис. 2.24.

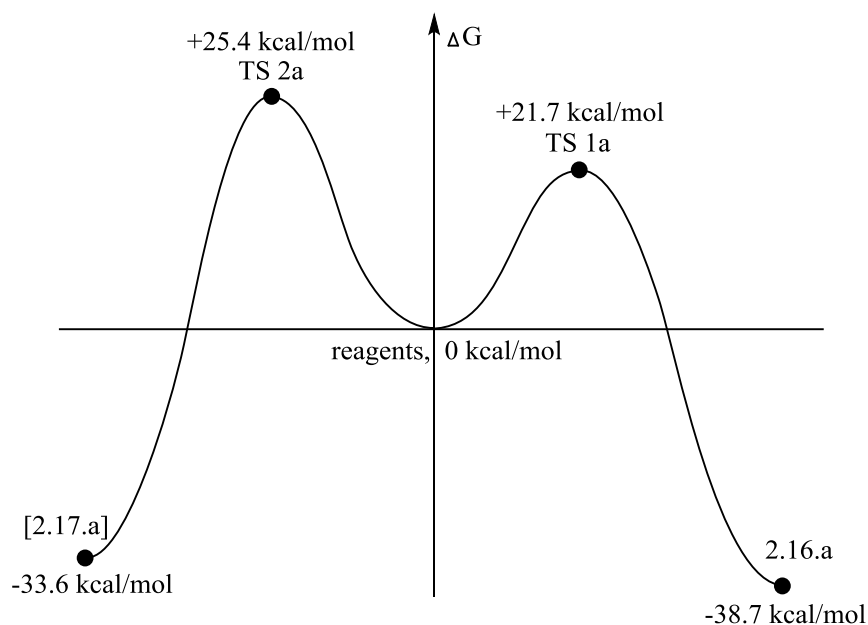
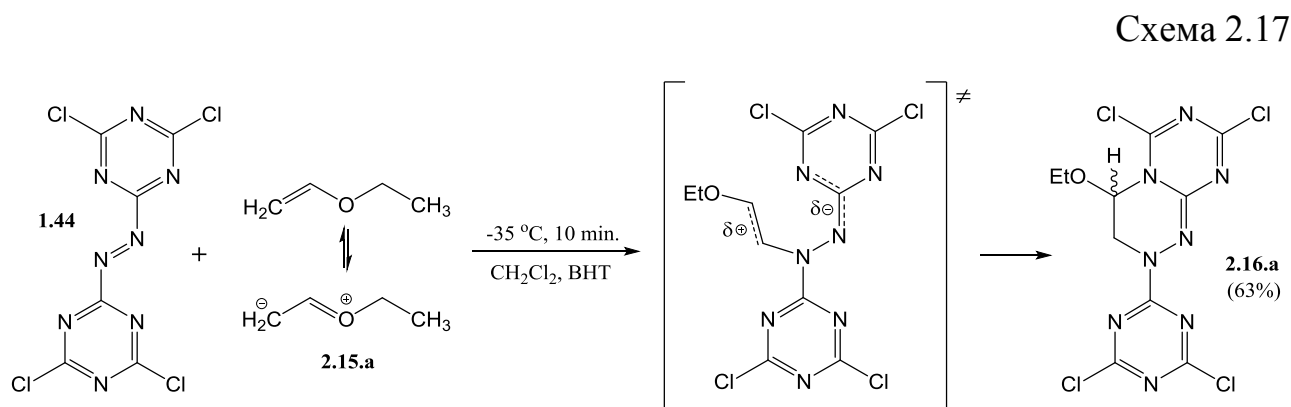


Рис. 2.24. Енергетичний профіль реакції азо-біс-ціанурхлориду з вінілетиловим етером

Виключна регіоселективність приєднання вінілетилового етеру імовірно зумовлена його канонічними формами – розподіл електронної густини направляє електрофільну атаку у β -положення. У азо-ціанурхлориду НВМО локалізована на зв'язку N=N, відповідно азогрупа є його електрофільним центром, що в першу чергу атакує нуклеофільний вінілетиловий етер.

Відповідно, як видно з рис.2.17, перехідний стан утворення регіоізомеру **2.16.a** (**TS 1a**) на ~ 4 ккал/моль вигідніший за утворення ізомеру **2.17.a** (**TS 2a**), енергія відповідного продукту також на ~ 5 ккал/моль нижча за інший ізомер – його утворення вигідне і кінетично, і термодинамічно. Механізм реакції зображений на схемі 2.17.



Аналогічної ситуації можна було б очікувати і у випадку вінілацетату. Однак, у результаті реакції був одержаний інший регіоізомер (**2.17b**). Термодинамічні розрахунки показали, що перехідний стан його утворення (**TS 2b**) вигідніший за інший на 1,7 ккал/моль, енергії Гіббса обох продуктів практично не відрізняються (рис.2.25).

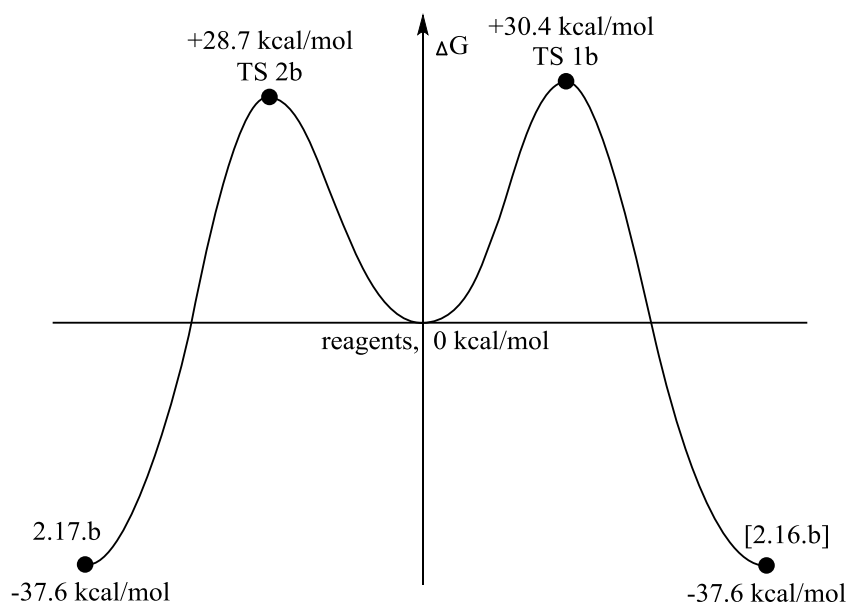
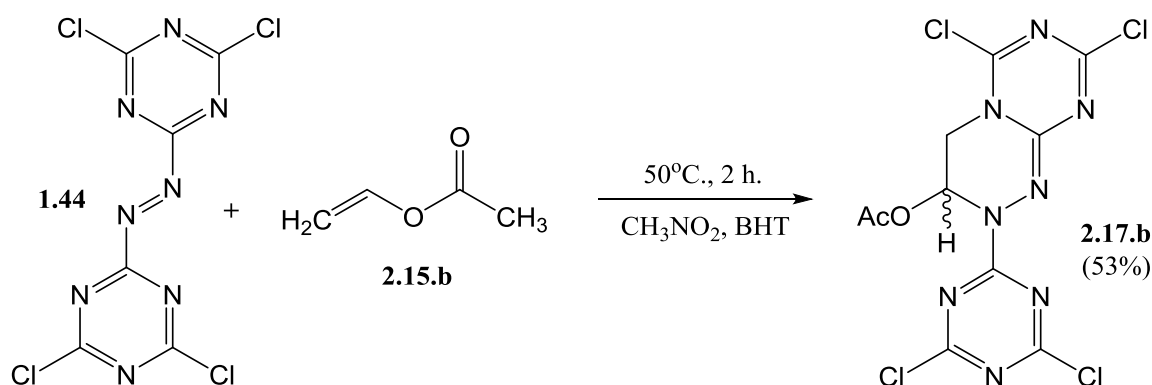


Рис. 2.25. Енергетичний профіль реакції азо-біс-ціанурхлориду з вінілацетатом

Така селективність імовірно зумовлена вторинною взаємодією між π -орбіталями карбонільної групи та триазинового циклу, що є максимальною для геометрії **TS 2b** і понижує його енергію, подібно до пониження енергії у ендоперехідних станах реакцій Дільса-Альдера. Вклад канонічних форм вінільного фрагменту у енергії перехідного стану для вінілацетату менший ніж для вінілетилового етеру за рахунок меншої електрононасиченості першого. Реакція зображена на схемі 2.18.

Схема 2.18



У УФ-спектрах обох продуктів спостерігаються смуги поглинання у ближньому ультрафіолеті, що зумовлюють їх світло-жовте забарвлення (324 нм **2.16.a** та 314 нм для **2.17.b**). Причини появи цих смуг аналогічні до причини забарвлення продукту циклоприєднання з фураном – π - π^* електронний перехід утвореної спряженої гетероциклічної системи. Крім цих ліній для сполук були зареєстровані основні максимуми поглинання на 260 нм та 256 нм відповідно.

У ¹H-ЯМР спектрах продуктів **2.16.a** та **2.17.b** спостерігається характерна АМХ система –CH–CH₂– фрагменту – для сполуки **2.16.a** уширений синглет 6,08 м.ч. що відповідає сигналу протону у α -положенні відносно алкоксифрагменту, та двох подвоєних дублетів, що відповідають двом діастереотопним протонам групи CH₂ (5,10 м.ч., 13,7 і 2,1 Гц та 3,32 м.ч. 14,1 і 1,2 Гц), для **2.17.b** – подвоєний дублет α -гідрогену (6,65 м.ч., 5,6 та 3,3 Гц), та два подвоєних дублета діастереотопних гідрогенів CH₂ групи – 5,02 м.ч. (10,2 та 6,1 Гц) та 4,54 м.ч (10,1 та 3,6 Гц).

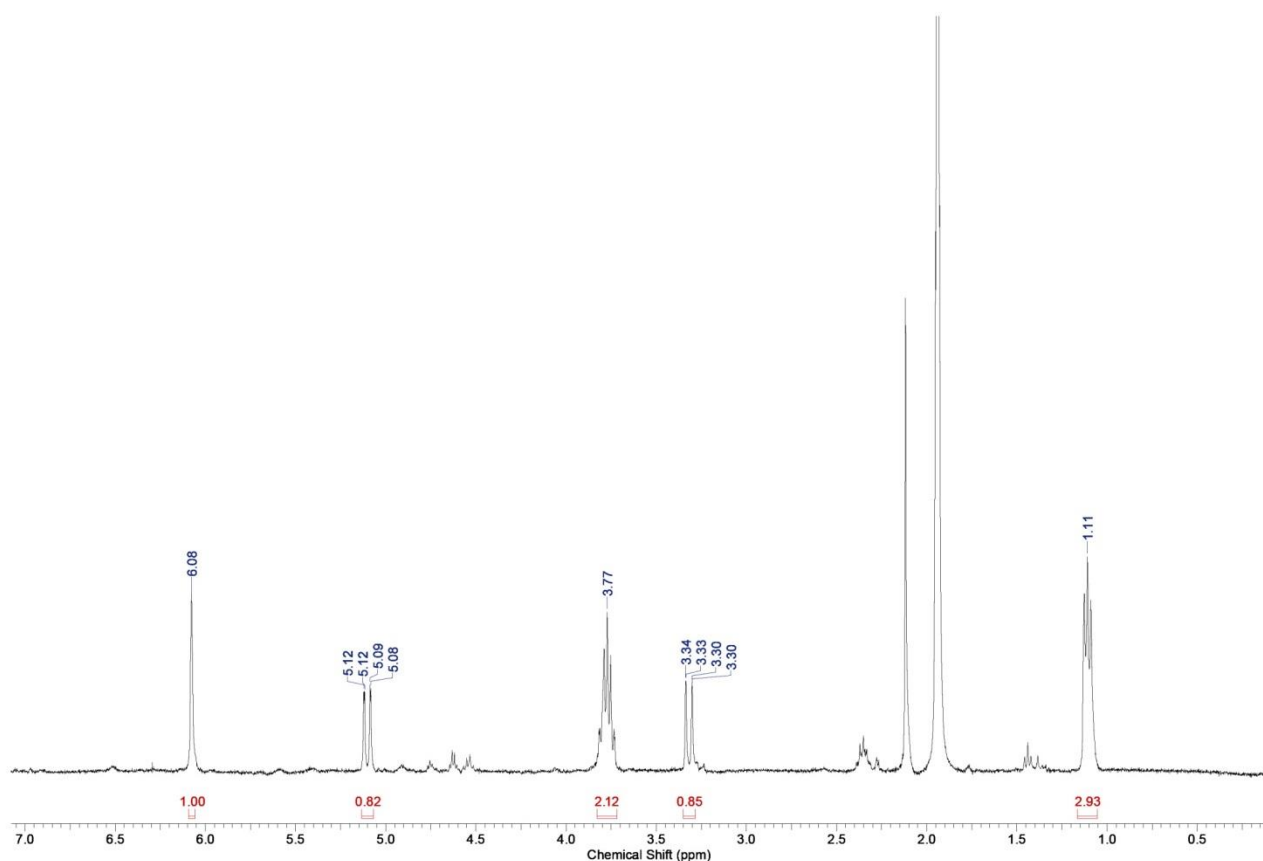


Рис. 2.26. ПМР спектр сполуки **2.16.a**.

Автоматичний пошук конформерів з використанням програми MacroModel (пакет Schrodinger) показав великі відмінності у жорсткості утворених циклів, що може пояснити уширення у ЯМР спектрі піку α -гідрогену продукту **2.16.a**, яке не спостерігається для речовини **2.17.b**. Так, у діапазоні 5 ккал/моль відносно глобального мінімуму для **2.17.b** не було знайдено конформерів, що відповідають конформаційним переходам циклу, в той час як для **2.16.a** такі переходи були знайдені.

Для підтвердження будови одержаних сполук було проведене GIAO моделювання їх ^1H -ЯМР спектрів на B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) рівні. Була одержана хороша відповідність модельованих і записаних значень зсувів для всіх протонів, однак найінформативнішим виявилось положення сигналу протону СН групи у α -положенні вінільного фрагменту. Зсув цього протону значно відрізняється для обох пар регіоізомерів циклоприєднання та моделюється з точністю до 0,04 м.ч. (таблиця 2.12), а одержані дані узгоджуються з

термодинамічними розрахунками, що підтверджує виділення описаних регіоізомерів.

Таблиця 2.12

Хімічні зсуви протону СН-групи регіоізомерів циклоприєднань.

Реагент	Регіоізомер приєднання	GIAO обчислено, δ , (м.ч.)	Одержано, δ , (м.ч.)
вінілетиловий етер	2.16.a	6,04	6,08
	2.16.b	6,67	
вінілацетат	2.17.a	6,23	6,65
	2.17.b	6,66	

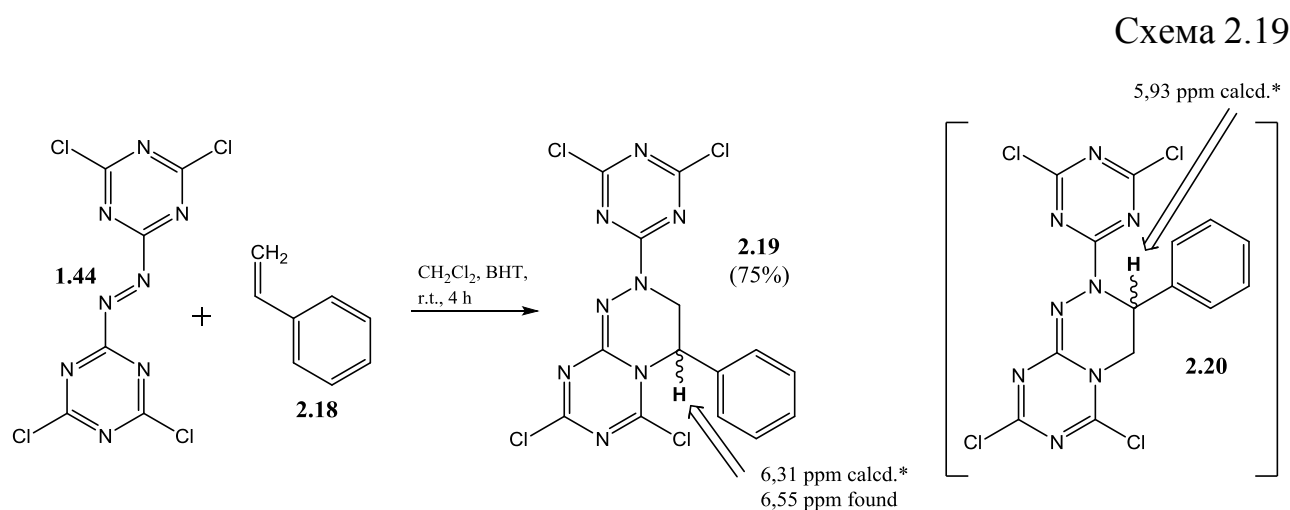
Отже, у цих реакціях з вінільними похідними азо-біс-ціанурхлорид виконує роль електронодефіцитного дієну. Обидві реакції проходять повністю регіоселективно, однак якщо у випадку вінілетилового етеру селективність реакції контролюється розподілом зарядів (атака зв'язку N=N у β -положення вінільної групи). У випадку вінілацетату унаслідок атаки у α -положення вінільної групи утворюється інший регіоізомер, що зумовлено більш повним перекриванням та відповідно сильною вторинною взаємодією між орбіталями реагентів у перехідному стані.

2.6. Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду зі стиреном. Моделювання механізму реакції.

Стирен відомий своєю різноманітною активністю у реакціях Дільса-Альдера і може виступати в них як дієнофілом, так і дієном [147]. У ролі дієну він виступає лише з дуже активними дієнофілами на зразок DEAD та малеїнового ангідриду. Утворені продукти є термодинамічно нестійкими і можуть перегруповуватись за різними шляхами, рушійною силою яких переважно є відновлення ароматичності бензольного циклу. Узгоджене [1,3] перегруповування в даному випадку неможливе геометрично, але за відсутності інгібіторів може відбуватись за радикальним механізмом. Можливі і інші

шляхи розкладу, наприклад, дегідрогенування з утворенням двох спряжених ароматичних циклів або приєднання ще однієї молекули дієнофілу за Міхаелем паралельно до міграції атому гідрогену. У зв'язку з вищесказаним, нами досліджено реакцію стирену з азо-біс-ціанурхлоридом, яка становить великий інтерес, оскільки і стирен, і азо-біс-ціанурхлорид можуть виконувати роль як дієну так і дієнофілу у реакції Дільса-Альдера.

У результаті реакції, яку проводили у дихлорметані протягом чотирьох годин за кімнатної температури у присутності іонолу як інгібітора радикальних процесів виділено один з ізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера. Сполука є безбарвною склоподібною речовиною, добре розчинною у органічних розчинниках [148]. Показано, що при проведенні реакції у різних розчинниках вона підкоряється закономірностям, встановленим для циклоприєднань азо-біс-ціанурхлориду. У бензені та толуені час реакції збільшувався і вихід знижувався, однак у всіх умовах був виділений той самий продукт, а схема реакції зображена на схемі 2.19.



Будова продукту підтверджена результатами ЯМР-, ІЧ- та мас спектроскопії. У $^1\text{H-NMR}$ -спектрі продукту **2.19** (рис. 2.27) крім сигналів п'яти протонів ароматичного ядра спостерігається характерна AMX система новоутвореного гетероциклу – 6,54 м.ч. (уширений триплет $2 \times 8,1$ Гц), що відповідає сигналам протонів групи CH у α -положенні відносно бензольного ядра, та двох подвоєних дублетів що відповідають двом діастереотопним протонам CH_2

групи (5,54 м.ч., 14,6 і 9 Гц та 4,05 м.ч. 14,3 і 7,8 Гц). Уширення триплету 6,54 м.ч. імовірно зумовлено конфірмаційною нежорсткістю утвореного циклу.

У ІЧ спектрі сполуки **2.19**, крім смуг валентних та деформаційних коливань триазинового циклу, можна спостерігати валентні C=N коливання новоутвореного гетероциклу 1692, 1672 та 1504 cm^{-1} , а також ряд смуг поглинання в області відбитків пальців, що добре узгоджуються з модельованим ІЧ спектром.

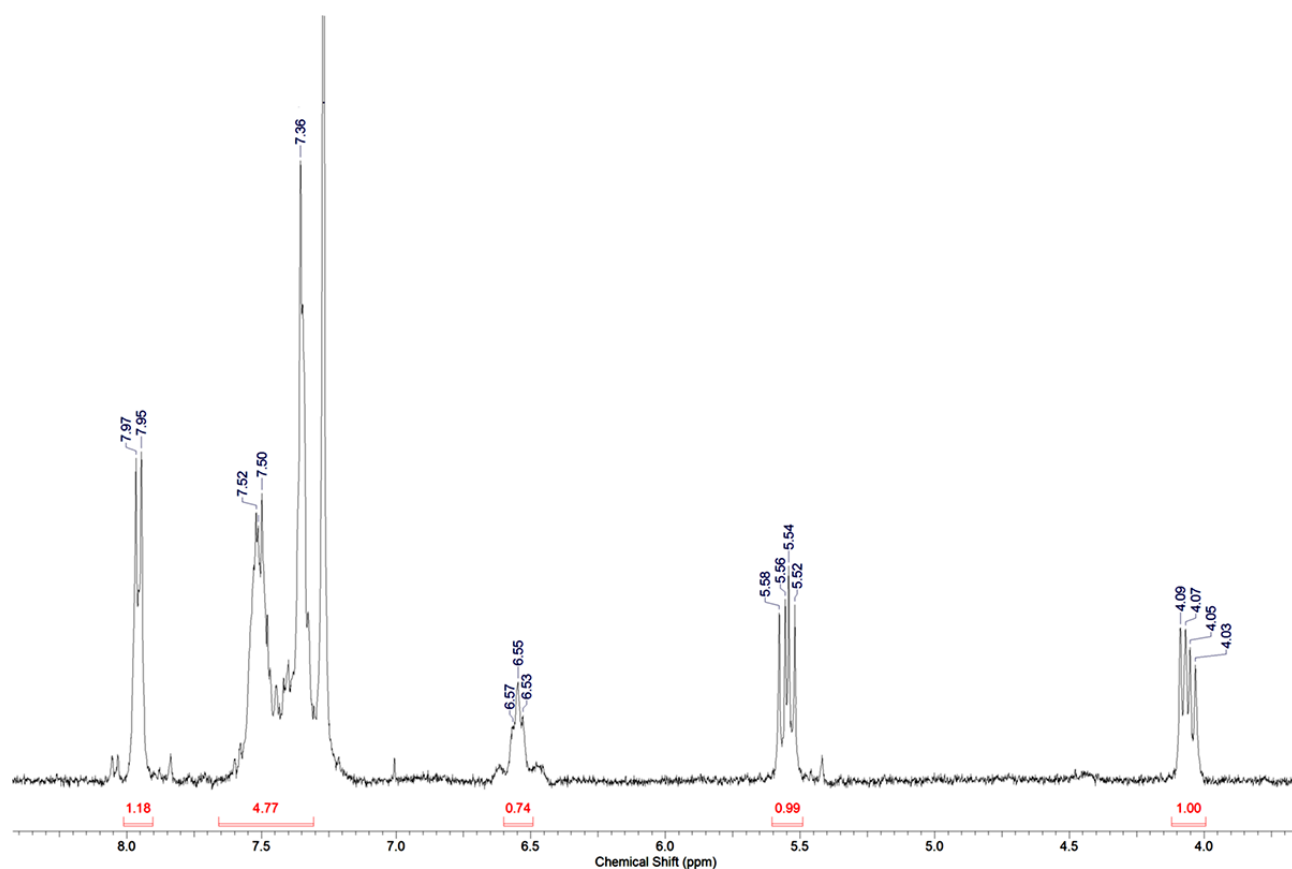


Рис. 2.27. ^1H -ЯМР спектр продукту **2.19**

Будова одержаного продукту підтверджується розрахунками його ^1H -ЯМР спектру на B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) рівні. Як і у випадку вінільних похідних, найінформативнішим виявилось положення триплету Гідрогену у α -положенні відносно бензольного ядра. Для вказаного регіоізомеру **2.19** прогнозований зсув складає 6,31 м.ч., для регіоізомеру **2.20** - 5,93 м.ч. Ці результати добре узгоджуються з термодинамічними розрахунками.

З метою дослідження механізму реакції та можливості виділення інших ізомерів приєднання було виконано DFT розрахунки енергій Гіббса активації та продуктів можливих шляхів реакції використовуючи гібридний функціонал M06-2X, що добре зарекомендував себе у термодинамічних розрахунках процесів з розривами та $\sigma - \pi$ перетвореннями зв'язків. Досліджувані шляхи зображені на схемі 2.20, одержані енергетичні профілі реакцій – на рис.2.28.

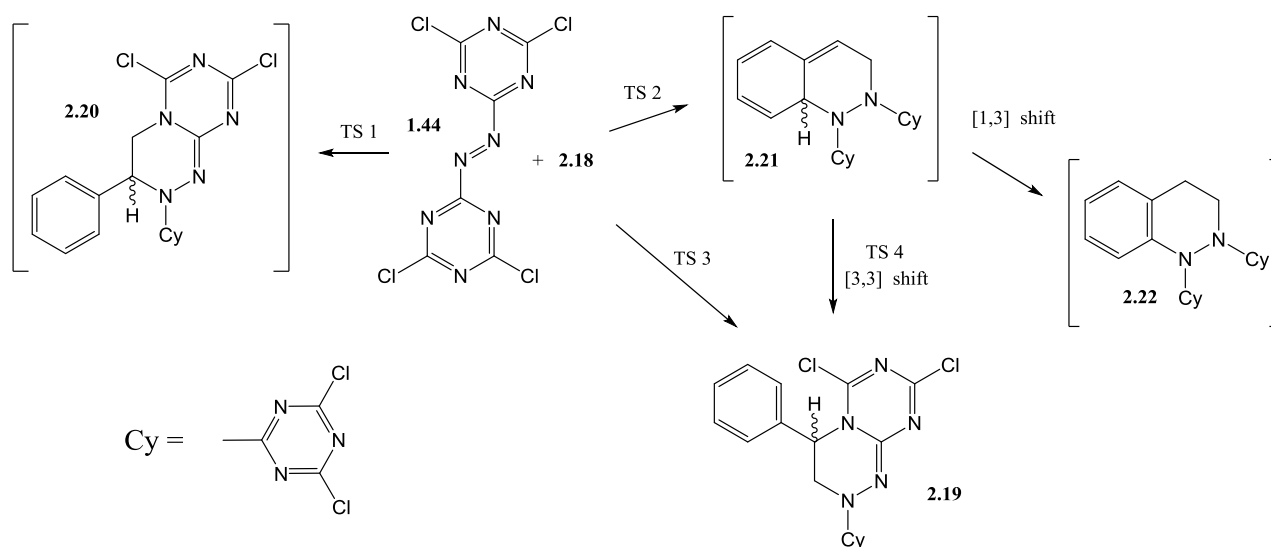


Схема 2.20. Модельовані шляхи реакцій **1.44** зі стиреном **2.18**.

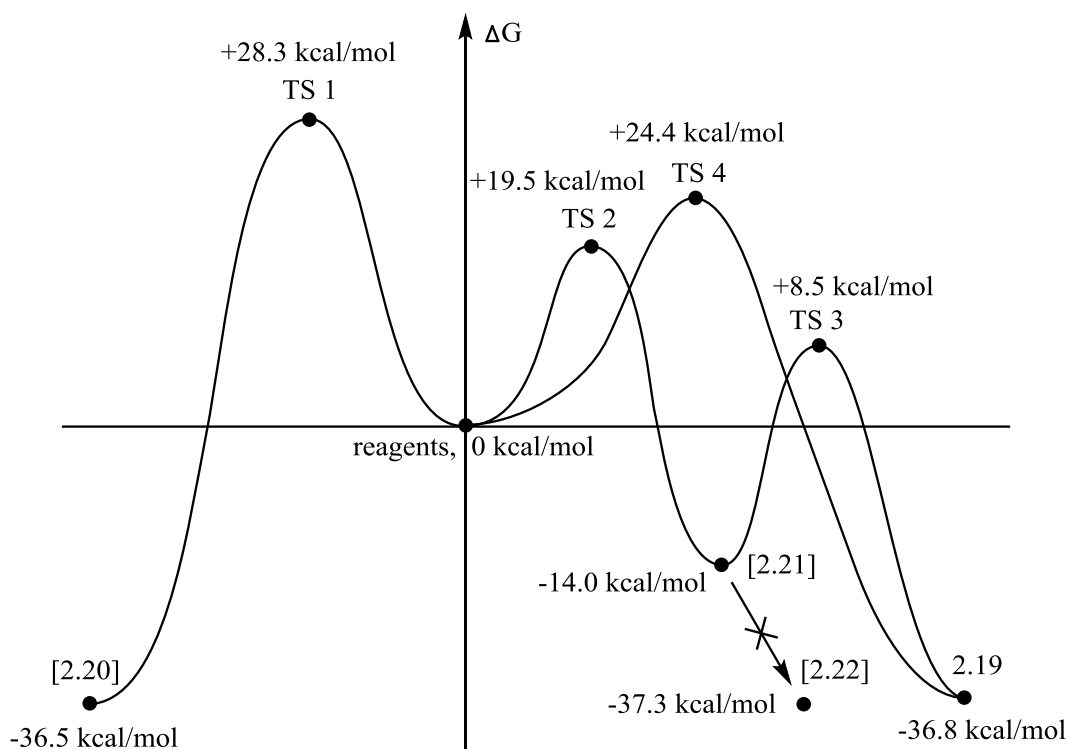


Рис. 2.28. Енергетичні профілі можливих шляхів взаємодії **1.44** зі стиреном.

Було знайдено три перехідні стани, що ведуть до трьох можливих продуктів – двох ізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера, та одного продукту нормальної реакції Дільса-Альдера. На відміну від реакції **1.44** з фураном у випадку стирену пряме утворення продукту **2.19** виявилось можливим, але лише через невігідну *екзо*-конфігурацію перехідного стану **TS 4**, реагенти в *ендо*-конфігурації ведуть себе аналогічно до реакції з фураном – він веде до продукту **2.21**. Також був знайдений перехідний стан [3,3] сігматропного перегрупування між продуктами **2.21** та **2.19** (рис. 2.29).

З одержаних результатів видно, що в результаті реакції утворюється термодинамічно та кінетично вигідний продукт, отже одержання інших ізомерів є неможливим. Взаємодія починається з проходження нормальної ДА реакції з утворенням продукту **2.21**, що є термодинамічно нестійким. Його відновлення ароматичності шляхом [1,3] перегрупування у продукт **2.22** хоча і дозволене по симетрії та енергетично вигідне, не може реалізуватись, оскільки вимагає геометрично неможливої у даному випадку топології Мебіуса.

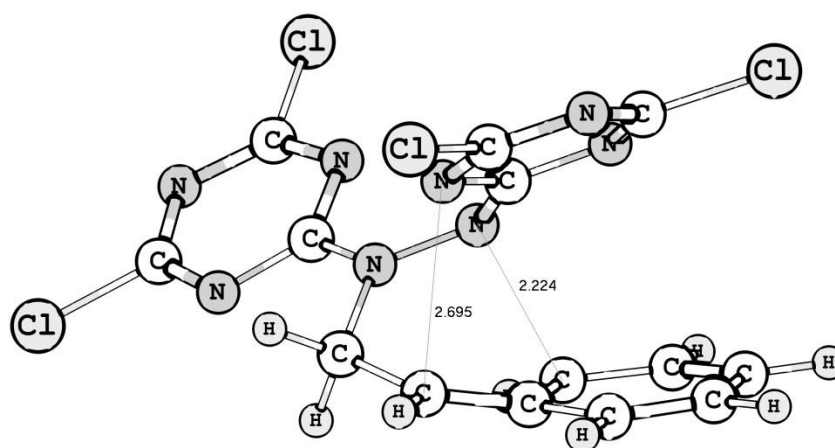


Рис.2.29. M06-2X/6-31G(d,p) геометрія перехідного стану [3,3] сігматропного перегрупування **2.21** у **2.19**.

[3,3] Перегрупування теж дозволене по симетрії та приводить до утворення термодинамічно вигідного продукту у даному випадку формального продукту оберненої реакції Дільса-Альдера **2.19**, і на відміну від [1,3] перегрупування

цілком вигідне геометрично (легко утворюється відповідний шестичленний перехідний стан, див рис. 2.29), тому цей шлях і реалізується у реакції.

Така селективність пояснюється сильною вторинною взаємодією між орбіталями π -систем двох молекул. Найвигідніший перехідний стан **TS2** фактично відповідає *ендо*-конфігурації реагентів, два інших, що в одну стадію утворюють продукти оберненої реакції Дільса-Альдера, є *екзо*-перехідними станами.

Отже, наявність у стирену спряженої системи зв'язків понижує енергію активації при його взаємодії з азо-біс-ціанурхлором. Так, електрофільність $\omega = 1,14$ та нуклеофільність $N = 2,91$ стирену практично відповідає індексам вінілацетату $\omega = 1,16$ та $N = 2,89$, який не містить спряжених зв'язків, але реакція азо-біс-ціанурхлориду зі стиреном протікає значно легше, ніж з вінілацетатом.

2.7. Реакційна здатність антрацену у реакціях циклоприсоединення. Дослідження взаємодії з азо-біс-ціанурхлоридом.

Антрацен **2.23**, незважаючи на свою ароматичність, проявляє властивості дієну у реакціях Дільса-Альдера з багатьма речовинами, як у термічних, так і у фотохімічних умовах. Він легко вступає у приєднання по 9 та 10 (мезо) положеннях з електронодефіцитними подвійними зв'язками, утворюючи біциклічні системи [149]. Реакції антрацену та його похідних з такими дієнофілами як малімід [150], малеїновий ангідрид [151], акролеїн [152] та тетраціаноетилен (ТСЕ) [153] досліджені експериментально та методами обчислювальної хімії. Вони широко використовуються у органічному синтезі, наприклад, для введення різноманітних функціональних груп на периферію дендримерів [154] та у «клік»-хімії [155]. Продукти циклоприсоединення антрацену мають широке застосування, від флуоресцентних сенсорів [156] до біологічно активних речовин [157]. Отже, дослідження реакції азо-біс-ціанурхлориду з антраценом становить інтерес, так її продукт може бути легко функціоналізований заміщенням атомів хлору триазинових циклів, що дозволить модифікувати властивості сполуки.

2.7.1. Дослідження взаємодії 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)діазену з антраценом.

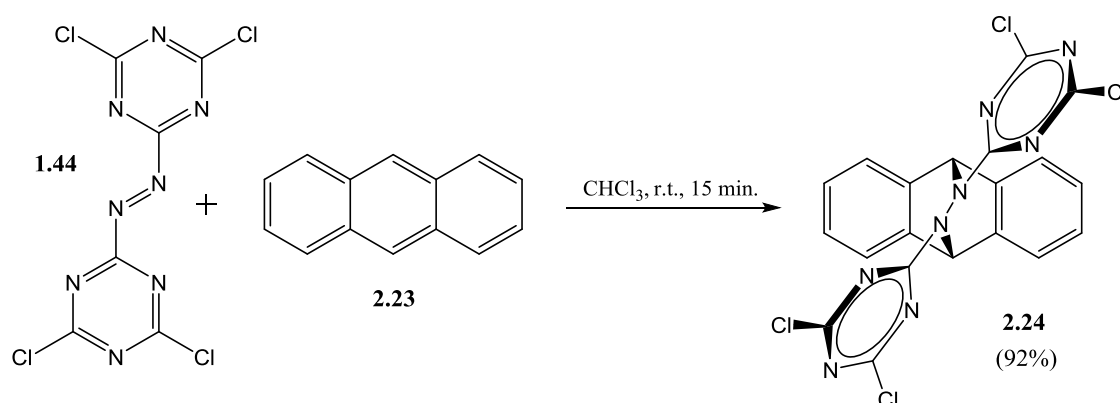
Ми дослідили реакцію азо-біс-ціанурхлориду з антраценом при температурі 0 – 25 °С та у різних розчинниках. У результаті досліджень виявлено, що реакцію можна провести з високими виходами при кімнатній температурі у всіх інертних щодо азо-біс-ціанурхлориду розчинниках, температура має вплив лише на швидкість реакції. Не дивлячись на низьку розчинність антрацену, реакція легко проходить на його поверхні у зв'язку з хорошою розчинністю продукту **2.24** (схема 2.21). Тим не менше, найкращі результати були одержані при використанні більш полярних розчинників, таких як хлороформ, дихлорметан та ацетонітрил зі збільшенням часу реакції та деяким падінням виходу при переході до бензену та толуену [158]. Як і у інших циклоприєднаннях азо-біс-ціанурхлориду, пояснюється великою різницею електрофільностей реагентів і відповідно великою полярністю реакції. Глобальні індекси реакційної здатності реагентів наведені у таблиці 2.13.

Таблиця 2.13.

Глобальні індекси реакційної здатності реагентів.

сполука	ВЗМО, eV	НВМО, eV	ω	N
азо-біс-ціанурхлорид 1.44	-7.90	-3.92	4.39	1.06
антрацен 2.23	-5.22	-1.89	1.90	3.73

Схема 2.21



Будова продукту **2.24** була підтверджена ^{13}C , ^1H -ЯМР та ІЧ спектроскопією. У ^{13}C -ЯМР спектрі продукту, наведеному на рис. 2.30, спостерігаються ознаки ускладненого обертання триазинових циклів – подвоєння сигналів карбонів триазинових циклів у 4 та 6 положеннях. Атоми Карбону двох бензольних ядер спостерігаються як шість піків у області 141,6-123,2 м.ч., два sp^3 -карбони, зв'язані з N–N мостиком – на 61,5 м.ч.. Геометрія молекули відповідає точковій групі симетрії C_2 .

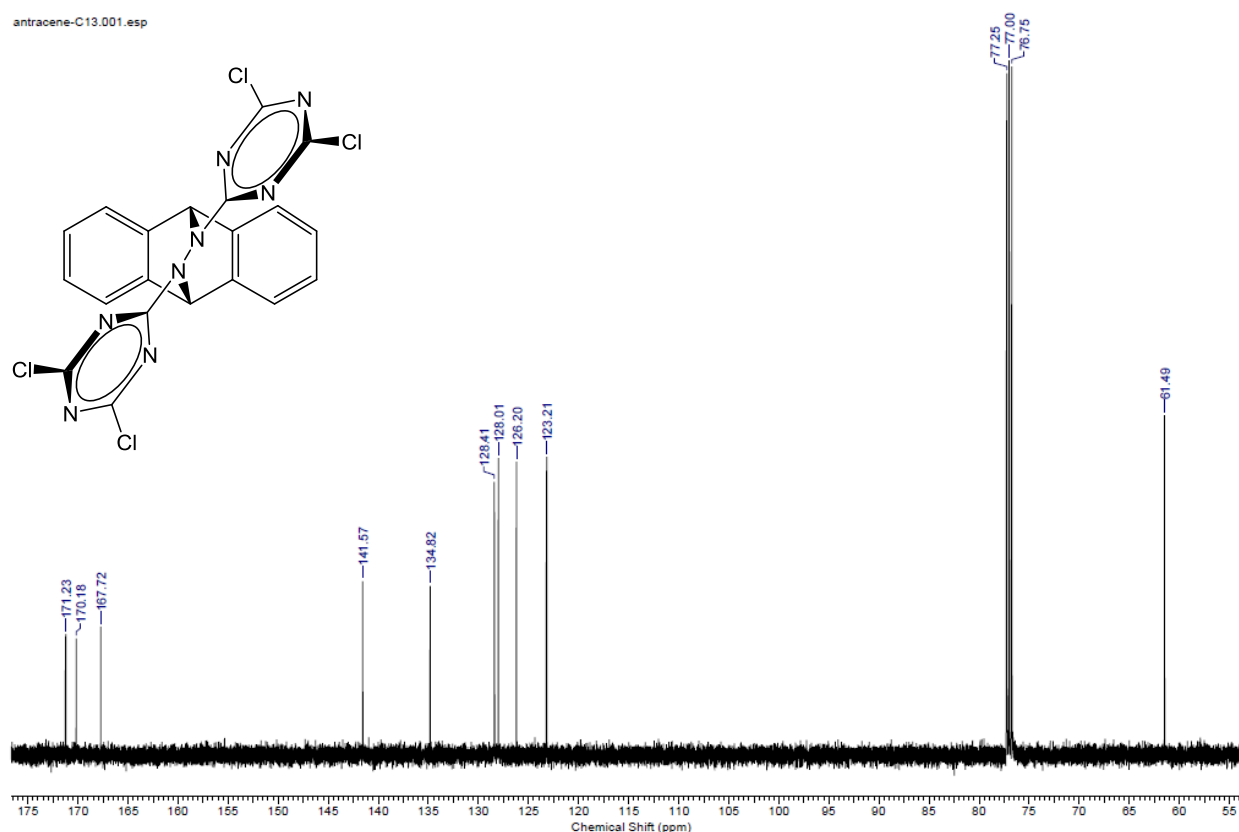


Рис. 2.30. ^{13}C -ЯМР спектр сполуки **2.24**

У ^1H -ЯМР спектрі (Рис. 2.31) спостерігаються сигнали восьми ароматичних протонів як два триплети 2H та один триплет 4H у області 7,48-7,15 м.ч., два протони, що відповідали 9 та 10 положенню антрацену – синглетом на 6,97 м.ч.

В ІЧ спектр продукту присутні сигнали коливань триазинових циклів – сильні смуги поглинання на 1557 та 1528 cm^{-1} , смуги середньої інтенсивності на 1484 , 1320 та 1242 cm^{-1} а також слабка смуга поглинання деформаційних коливань на 858 cm^{-1} . Поглинання валентних коливань зв'язку C–N

спостерігаються на 1014 см^{-1} . Смуги поглинання бензольних ядер маскуються сильними триазиновими коливаннями.

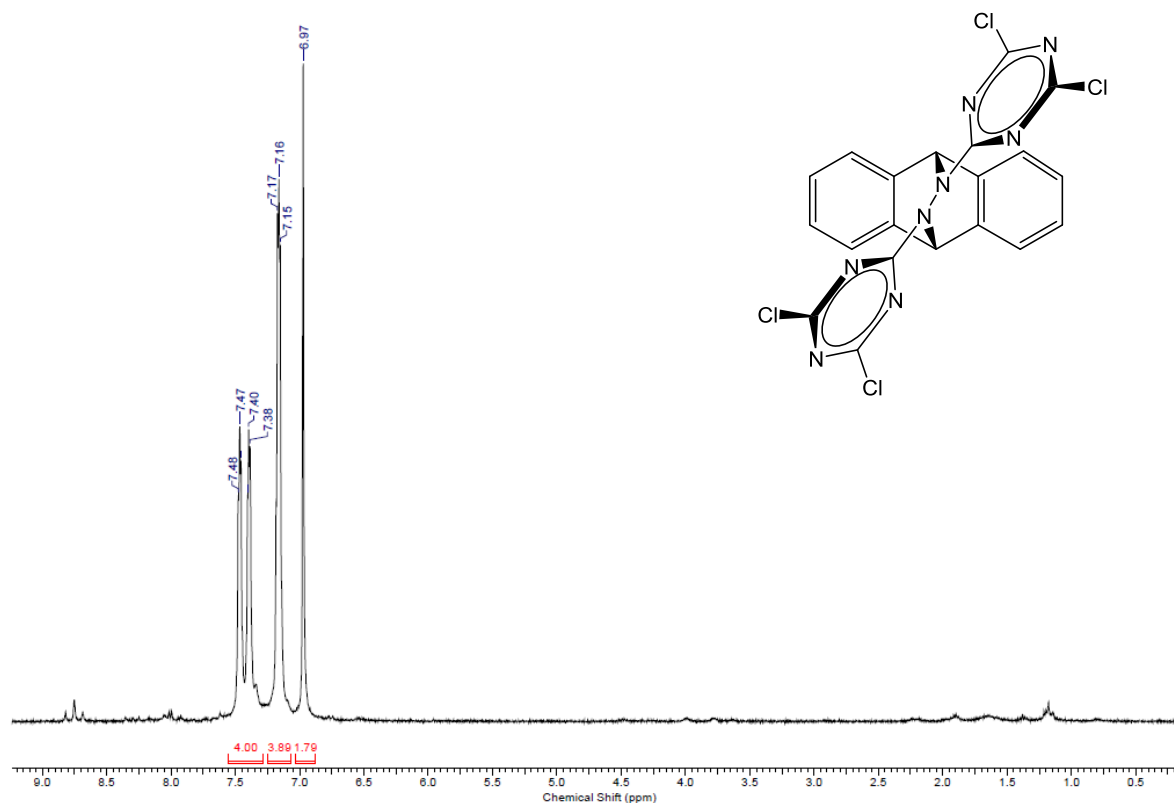


Рис. 2.31. ^1H -ЯМР спектр сполуки **2.24**

Реакція азо-біс-ціанурхлориду **1.44** з антраценом у всіх розчинниках проходить з утворенням інтермедіату з зеленим забарвленням. Найкраще його можна спостерігати на поверхні кристалів при гетерофазному проведенні реакції. У розчині це забарвлення стає помітним після зникнення червоного забарвлення азосполуки після її вичерпування. Ми зацікавились причинами появи цього забарвлення та вирішили дослідити механізм проходження реакції з використанням M06-2X функціоналу та 6-31+G(d,p) базисного набору. У моделюванні використовувались дифузні функції на тяжких атомах, оскільки у комплексі очікувались процеси з міжмолекулярним переносом заряду.

Було знайдено, що реакція починається з безбар'єрного утворення проміжного копланарного донорно-акцепторного комплексу **2.25** з ΔG -2,2 ккал/моль (в дихлорметані) відносно реагентів. Будова вказаного комплексу зображена на рис. 2.32, енергетичний профіль реакції показаний на рис. 2.33.

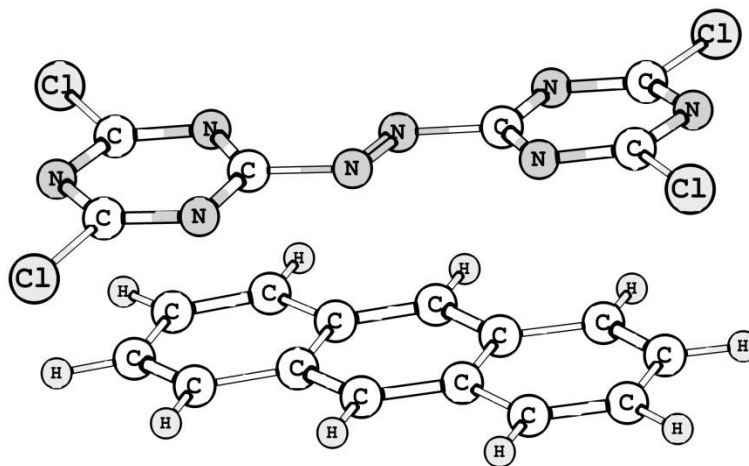


Рис. 2.32. Будова донорно-акцепторного комплексу **2.25** азо-біс-ціанурхлориду та антрацену (M06-2X/6-31+G(d,p)).

Геометрія комплексу є максимально вигідною для обміну електронами між двома системами і відповідає перекриванню орбіталей реагентів з максимальними коефіцієнтами – низько розташована НВМО азо-біс-ціанурхлориду практично повністю локалізована на зв'язку N=N, а ВЗМО антрацену має підвищену густину у 9 та 10 положенні.

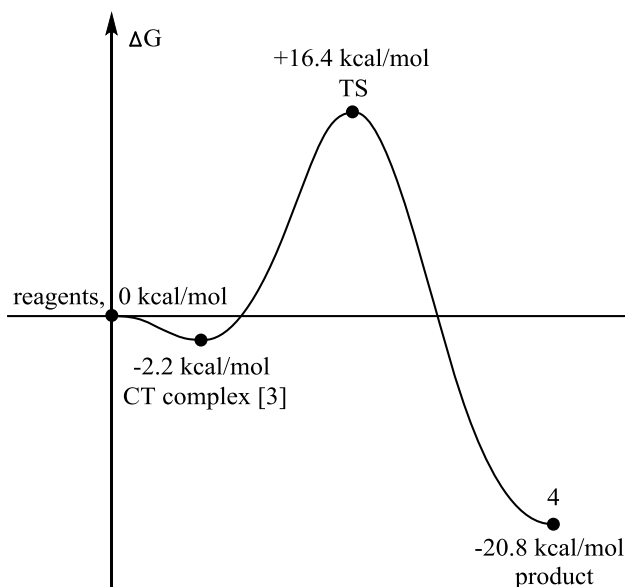


Рис. 2.33. Енергетичний профіль реакції азо-біс-ціанурхлориду з антраценом.

Модельоване перенесення заряду (як сума атомних зарядів Маллікена кожного компоненту) складає $0,10 e^-$ (M06-2X/6-31+G(d,p)), що підтверджує донорно-акцепторну природу цього інтермедіату (частково аніонний азо-біс-

ціанурхлорид та частково катіонний антрацен). Цікаво, що обидві молекули є планарними у цьому комплексі, не дивлячись на те, що у розчині молекула азо-біс-ціанурхлориду триазинові цикли повернуті на ~ 35 градусів відносно площини зв'язку $-N=N-$, що зумовлено відштовхуваннями неподілених електронних пар нітрогенів триазинових циклів та азогрупи.

Хоча, в даному випадку донорно-акцепторний комплекс не може бути виділений як індивідуальна сполука унаслідок його дисоціації на вихідні речовини, а також через вичерпування у реакції Дільса-Альдера, ми змогли зареєструвати методом УФ-спектроскопії його найбільш довгохвильову смугу поглинання (689 нм). Її довжина хвилі добре узгоджується зі значенням, отриманим з TDDFT моделювання (676 нм), вона відповідає ВЗМО-НВМО переносу електрона (антрацен \rightarrow азо-біс-ціанурхлорид). Орбіталі, між якими відбувається цей перехід, зображені на рис. 2.34. Інша передбачена смуга переносу заряду, розташована поблизу видимого діапазону, що складається переважно з ВЗМО-1 \rightarrow НВМО переходу (358 нм) прихована смугою поглинання азо-біс-ціанурхлориду (439 нм). Моделюваний на САМ-В3LYP/LACV3P**++ рівні спектр поглинання комплексу зображений на рис. 2.35.

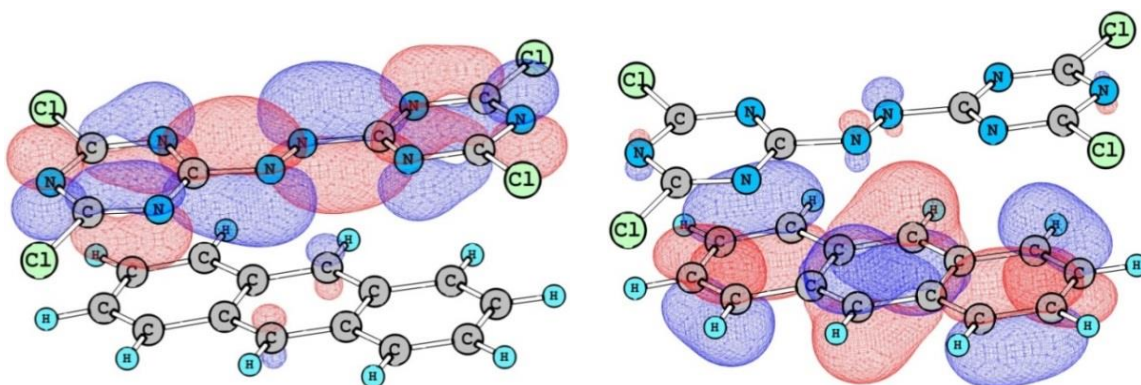


Рис. 2.34. ВЗМО та НВМО орбіталі донорно-акцепторного комплексу **2.25**.

Геометрія перехідного стану свідчить про синхронну одностадійну реакцію Дільса-Альдера з симетричним перехідним станом – обидві відстані між атомами С – N у перехідному стані відстані складають 2.19 Å. Реакція має значну полярність – її перехідний стан супроводжується переносом заряду

близько 0,57 електрона (B3LYP/6-31+G(d)). Запропонований механізм реакції зображений на схемі 2.20.

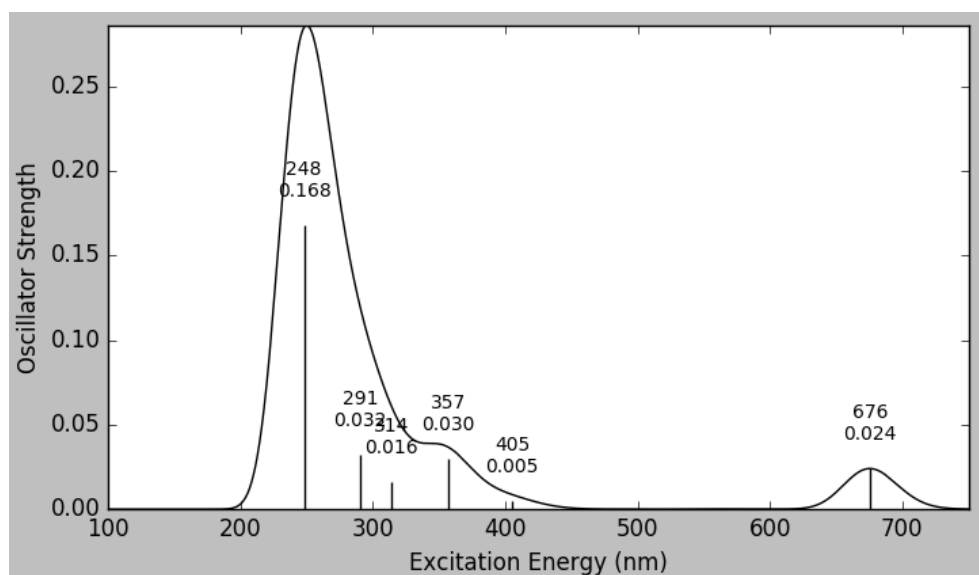
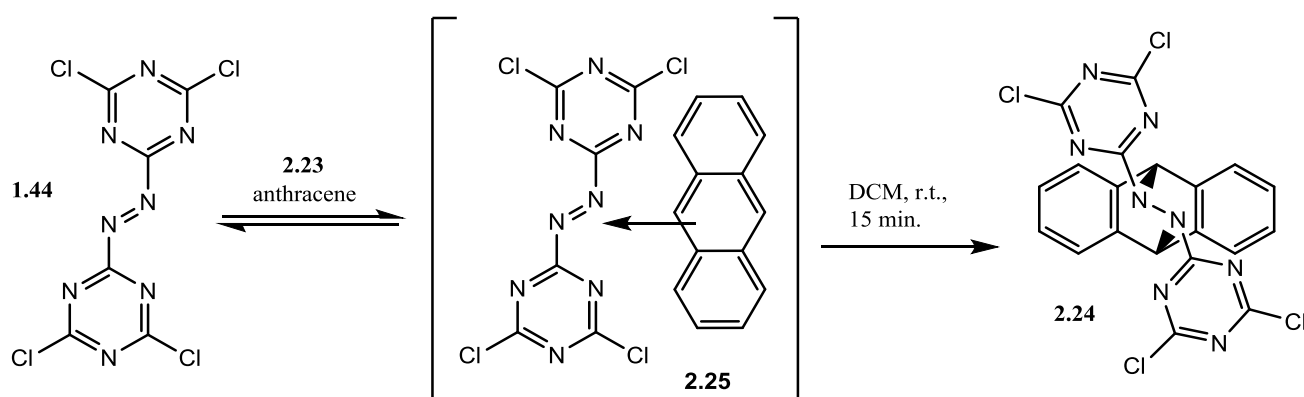


Рис. 2.35. Модельований УФ спектр донорно-акцепторного комплексу **2.25**.

Схема 2.22.



Хімічні властивості сполуки **2.24** виявились подібними до попередньо одержаних продуктів реакції Дільса-Альдера азо-біс-ціанурхлориду. Утворений каркас є стабільним щодо нагрівання та у лужному середовищі, але руйнується у кислому рН, наприклад серед продуктів кислого гідролізу були ідентифіковані антрацен та 2-аміно-4,6-дигідрокси-1,3,5-триазин.

2.7.2. Модифікація алкокси-, гідрокси- та аміно- фрагментами продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду з антраценом.

Шляхом дії на сполуку **2.24** алкоголями натрію у інертних розчинниках був одержаний ряд продуктів O- нуклеофільного заміщення чотирьох атомів хлору (схема 2.23), шляхом дії рядом амінів у присутності триетиламіну або надлишку аміну одержано ряд продуктів N-заміщення (схема 2.24).

Схема 2.23.

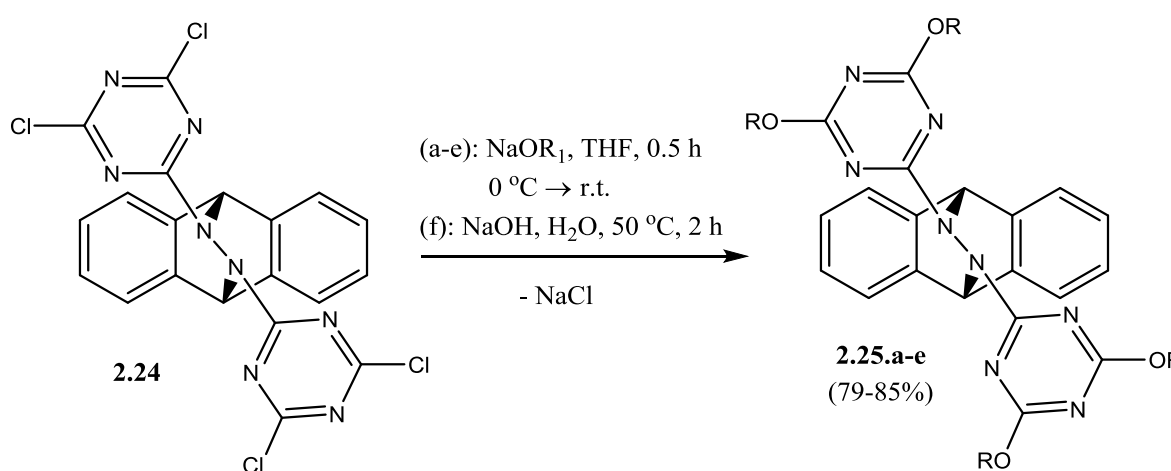
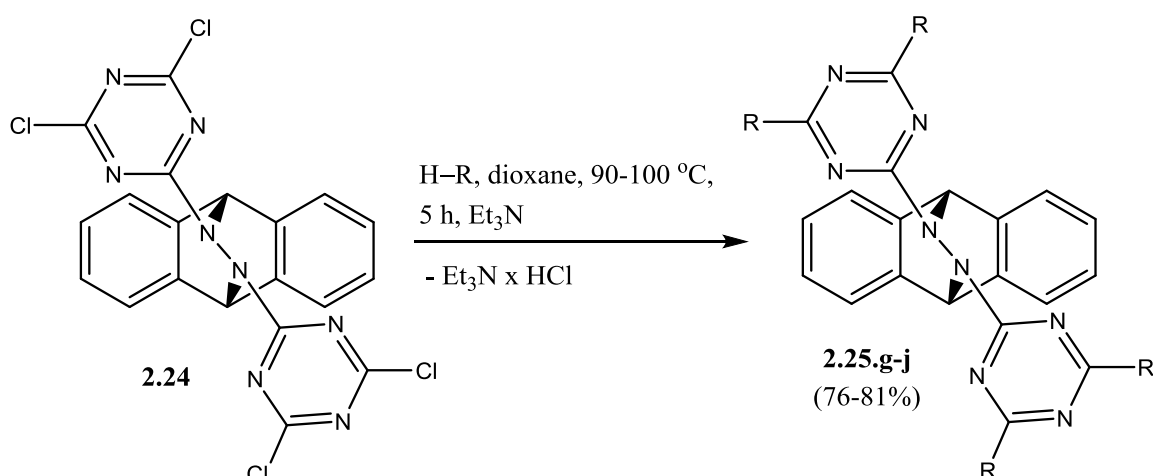


Схема 2.24.



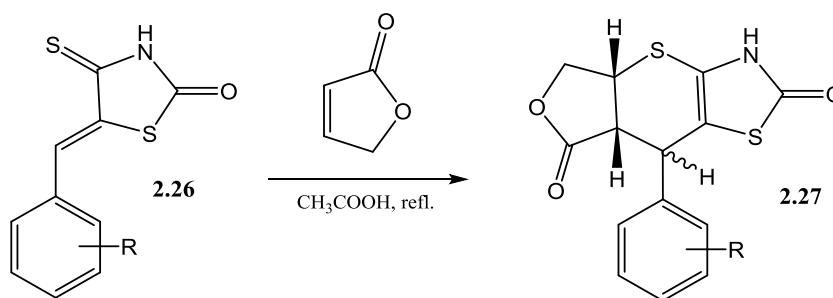
R = -N(Me)₂ (g); -N(Et)₂ (h); -NH-Bu¹ (i); -NH₂ (j)

Будова одержаних сполук підтверджена ІЧ, ¹H-спектроскопією та елементним аналізом.

2.8. Дослідження взаємодії 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)діазену з 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами.

5-Арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідони відомі як дієнофіли, які здатні вступати у циклоприєднання з електронодефіцитними дієнами. Ці реакції часто проходять регіо- та стереоселективно з утворенням продуктів, що володіють різноманітною біологічною активністю. Нами у співавторстві з Лозинським та Лесиком [159] досліджено реакцію ряду 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів **2.26** з кротонолактоном, яка призводить до утворення суміші діастереомерів **2.27**, (схема 2.25).

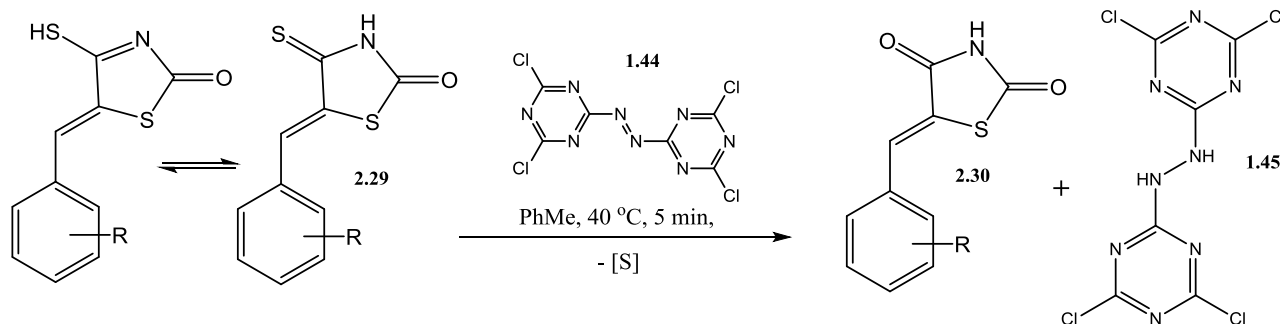
Схема 2.25.



Регіо- та стереоселективність цієї реакції досліджено на M06-2X/6-31+G(d,p) рівні. Для цієї реакції, так само як і для моделювання взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з фураном, функціонал B3LYP передбачав неправильний знак зміни енергії Гіббса реакції. У зв'язку з високою реакційною здатністю та легкою подальшою функціоналізацією продуктів, ми вирішили дослідити взаємодію гетеродієнів типу **2.26** з азо-біс-ціанурхлоридом.

Однак виділити продукти циклоприєднання азо-біс-ціанурхлориду до ряду 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів типу **2.29** нам не вдалось, хоча авторами [160,161] описано утворення подібних сполук у реакції DEAD з спряженими тіокетонами. Натомість, при нагріванні у бензені або толуені з невисоким виходом були виділені лише похідні 4-оксо-2-тіазолідонів **2.30**. Імовірно, це можна пояснити можливістю тіон-тіольної таутомерії з наступним проходженням реакції Міхаеля з утвореним тіолом та руйнуванням утвореного продукту під дією вологи або кисню (схема 2.26)

Схема 2.26



Про це свідчать дані ^1H ЯМР спектр реакційної суміші (рис. 2.36) та мас-спектр осаду, виділеного з реакційної суміші (рис. 2.37).

Проведене на M06-2X/cc-PVTZ-f//B3LYP-D3/LACVP рівні моделювання вказує, що сполуки **2.26** при невеликих температурах повністю існують в тій формі. Передбачена різниця між енергіями таутомерів є значною і складає близько 12 ккал/моль, тому не можна виключати інших шляхів проходження реакції, наприклад, початкове депротонування атому нітрогену або окислення/гідроліз продукту циклізації.

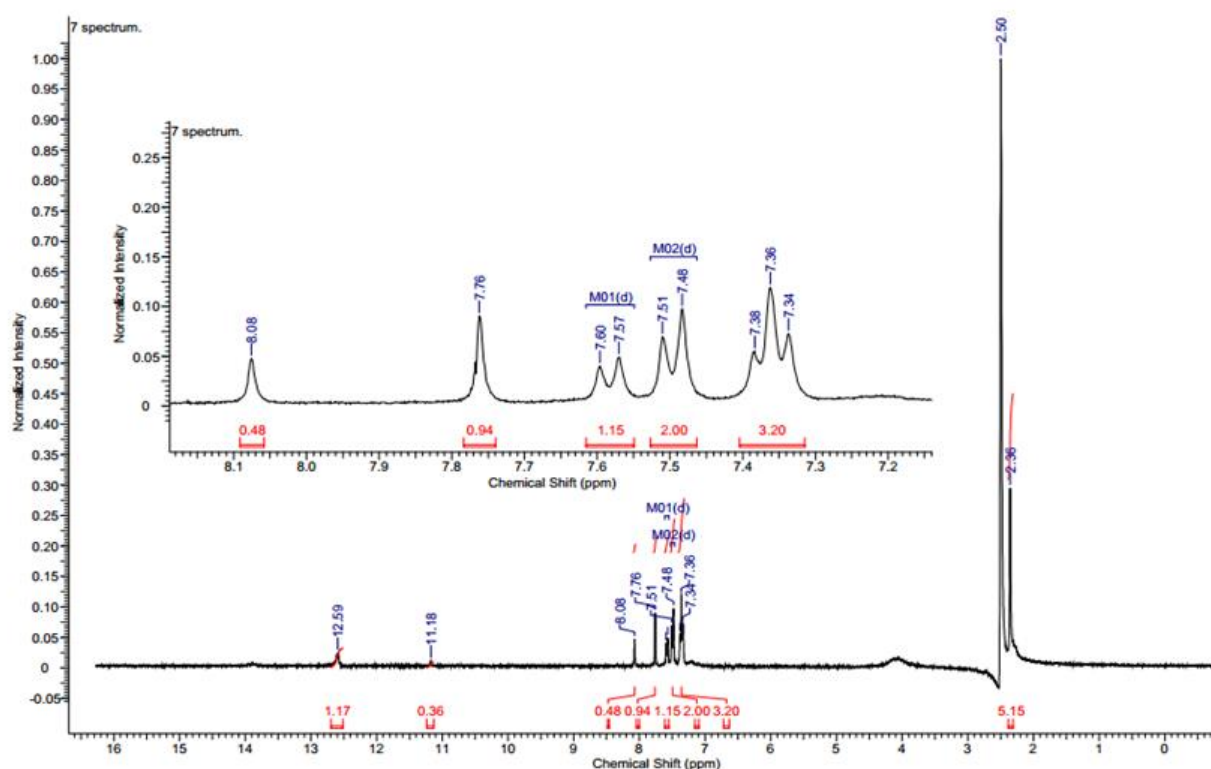


Рис 2.36. ^1H -ЯМР спектр продуктів, виділених з реакційної суміші.

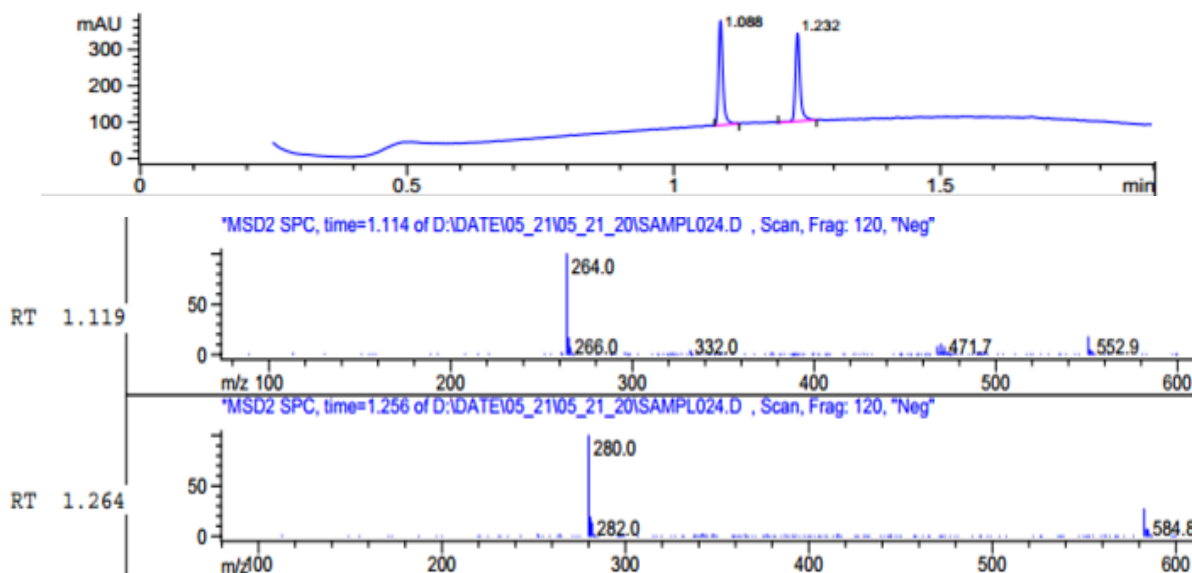
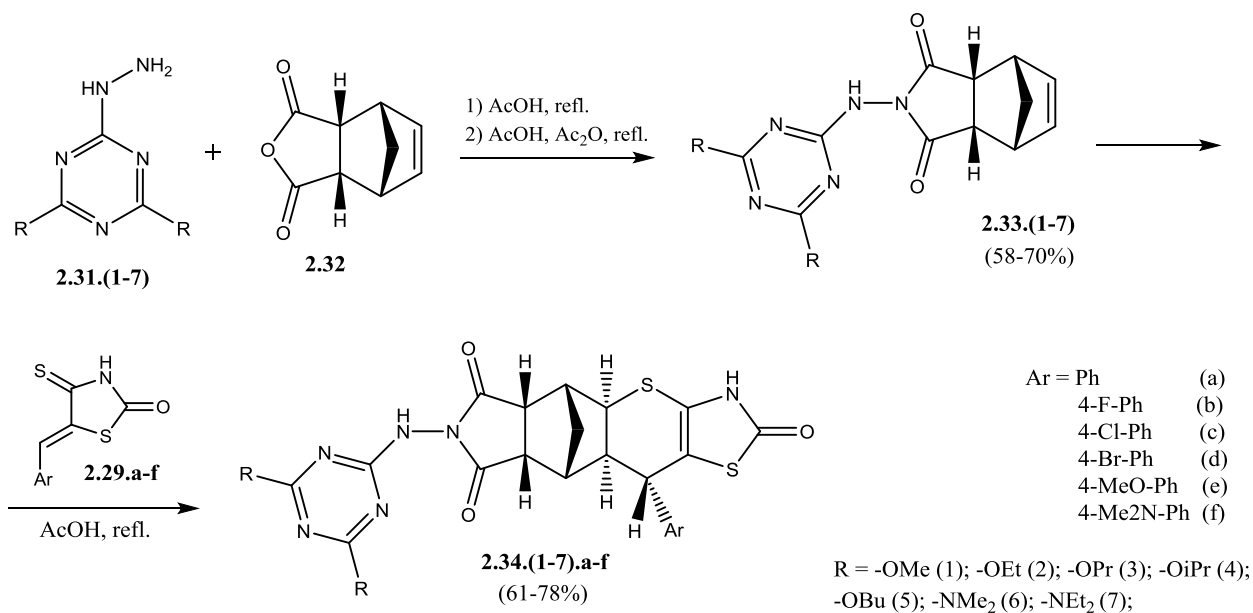


Рис. 2.37. РХ-МС продуктів, виділених з реакційної суміші.

Однак, непрямим підтвердженням участі імідного протону у взаємодії є той факт, що сполука **2.28**, для якої була описана реакція з азодикарбоновим естером, такого рухливого протону не має. Більш детально механізм цієї реакції нами не досліджувався, оскільки навіть у випадку проходження реакції Дільса-Альдера, утворені продукти надто нестійкі, щоб становити практичний інтерес.

У зв'язку з цим, ми вирішили продовжити роботу по синтезу сполук, у яких лінкером між тіазолідоновим та 1,3,5-триазиновим фрагментом є норборненове ядро. Продукти його циклоприєднання становлять інтерес як перспективні протиракові препарати [162]. Раніше нами були одержані похідні 4,6-дихлоро-1,3,5-триазинову з невеликими сукупними виходами [163]. Малі виходи на стадії циклоконденсації були зумовлені в першу чергу роботою з 2-гідразо-4,6-дихлор-1,3,5-триазином, нестійкої сполуки, що легко поліконденсується через наявність з одного боку активної аміногрупи, з іншого боку достатньо рухливих атомів хлору. Тому було вирішено спочатку одержати ряд 4,6-дизаміщених похідних 2-гідразо-1,3,5-триазинову **2.31.(1-7)**, сконденсувати їх з ендіковим ангідридом **2.32**, і одержані речовини використати у реакції Дільса-Альдера з рядом 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів **2.29.a-f** (схема 2.27).

Схема 2.27



Сполуки **2.31.(1-7)** одержували виходячи з ціанурхлориду через стадії заміщення двох атомів хлору O- та N- нуклеофілами, нагріванням до 50-55 °С в присутності гідрокарбонату натрію у відповідному спирті (для O-заміщених сполук) та дією двох еквівалентів відповідного аміну в присутності триетиламіну при 50-60 °С (для одержання N-заміщених сполук). Введення гідразо-групи проводили заміщенням третього атому хлору дією надлишку гідразинідрату. Утворені гідразини легко конденсуються з ендіковим ангідридом з утворенням продуктів N,N-циклоконденсації при кип'ятінні у оцтовій кислоті з наступною дією оцтовим ангідридом, або у етанолі у присутності каталітичної кількості сульфатної кислоти. На відміну від гідразину, який в таких умовах схильний до N,N'-циклоконденсації з утворенням шестичленних циклів, ацилгідразини (гідразиди) та гідразо-1,3,5-триазин, подібний за своїми властивостями до останніх через свої електронні ефекти, в таких умовах утворюють п'ятичленні цикли [164,165]. Також ендіковий ангідрид зручний як сполучна ланка тим, що, на відміну від малеїнового ангідриду, не схильний до утворення N-аміноізоїмідів. Для останнього продукти N,N-циклоконденсації можуть бути одержані лише при захисті подвійного зв'язку (наприклад, фураном) з подальшим зняттям його в

ретро-реакції Дільса-Альдера [166]. Імовірно, можливо провести спочатку реакцію Дільса-Альдера малеїнового ангідриду з 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами та циклоконденсувати утворений продукт з відповідним гідразином, але такий шлях нами не вивчався. Вихідні 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідони одержували конденсацією тіазолідону з відповідним альдегідом за відомими методиками [165].

Реакція Дільса-Альдера між одержаними сполуками **2.33.(1-7)** та 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами **2.29.(a-f)** проходить стереоселективно з утворенням конфігурації типу **2.34**. Як показали наші M06-2X/6-31G(d,p) розрахунки, це, з одного боку, пов'язано з термодинамічно вигідним (>7 ккал/моль) Z-розташуванням арильного замісника у сполуках **2.29**, з іншого боку, стеричною відкритістю норборненового фрагменту до атаки лише з одного боку площини подвійного зв'язку (вигіднішою на ~1.7 ккал/моль).

Будова одержаних сполук підтверджена ¹H-спектроскопією та елементним аналізом, дані яких наведені у експериментальній частині.

2.9. Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з N-метилпіридоном.

N-Метилпіридон **2.35** проявляє властивості дієну у реакціях Дільса-Альдера при взаємодії з 1,4-нафтохінонами та іншими електронodefіцитними дієнофілами, наприклад N-заміщеними малеїмідами. Одержані сполуки володіють різноманітною біологічною активністю, зокрема противірусною [167]. У зв'язку з цим ми дослідили його взаємодію з азо-біс-ціанурхлоридом. Глобальні індекси реакційної здатності реагентів наведені у таблиці 2.14.

Таблиця 2.14.

Глобальні індекси реакційної здатності реагентів.

Сполука	B3MO, eV	H3MO, eV	ω	N
азо-біс-ціанурхлорид 1.44	-7.90	-3.92	4.39	1.06
N-метилпіридон 2.35	-5.76	-1.02	1.21	3.20

При проведенні реакції у хлороформі при кімнатній температурі спостерігалось зникнення яскраво-червоного кольору азо-біс-ціанурхлориду та утворення світло-жовтого осаду. Його ІЧ спектр добре узгоджувався з модельованим для очікуваної структури **2.36**, а у РХ-МС спостерігались маси молекулярних іонів, що відповідають продукту циклоприєднання, однак хімічні зсуви та КССВ у ^1H -ЯМР спектрі не відповідають будові **2.36**. Для спостереження за проходженням реакції ми записали серію спектрів реакційної суміші через різний час після змішування реагентів. Як розчинник обрано ацетонітрил, у якому продукт реакції має достатню розчинність. Одержані спектри зображено на рис. 2.38. Перший спектр ($T=0$), записаний на початку реакції, відповідає спектру N-метилпіридонон **2.35**. У подальшому відбувалося поступове зміщення його сигналів до положення зображеного на третьому спектрі ($T=300$ с), що імовірно свідчить про настання стану рівноваги реакції зображеної на схемі 2.28. Іншим можливим поясненням є утворення відносно стійкого комплексу з переносом заряду.

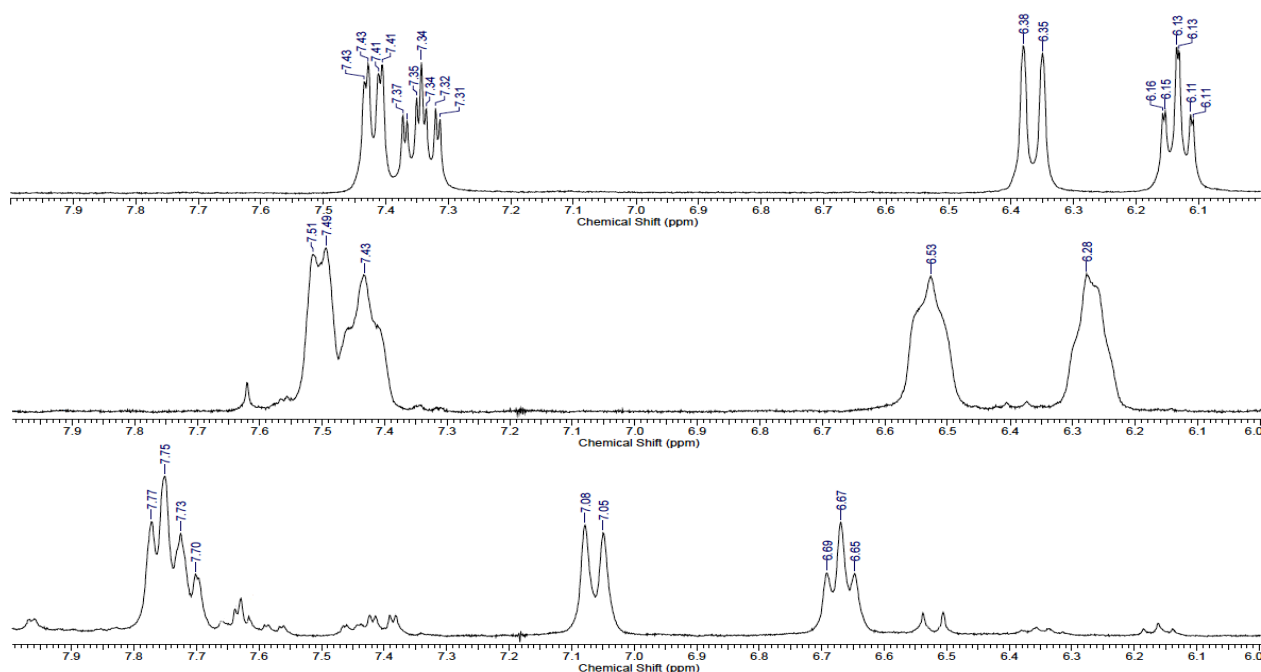


Рис. 2.38. ЯМР-моніторинг проходження реакції азо-біс-ціанурхлориду з N-метилпіридоном.

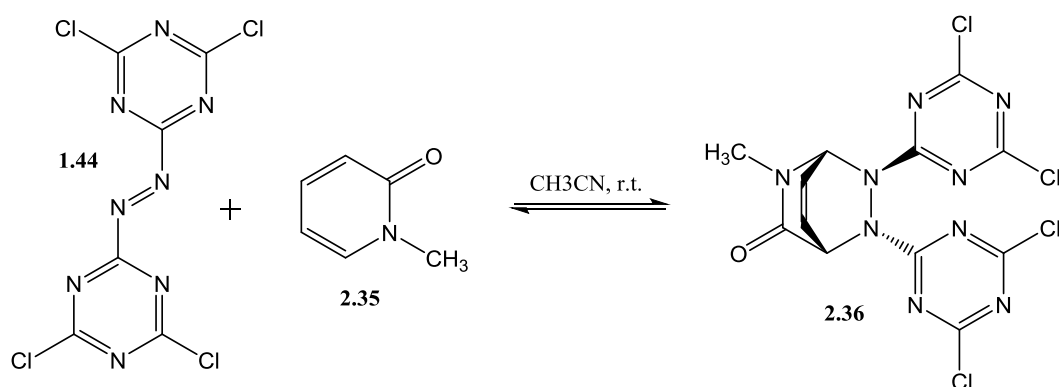


Схема 2.28. Запропонована схема взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з N-метилпіридоном.

Ще одним підтвердженням рівноважного стану реакції у розчині є той факт, що ПМР спектр у ДМСО осаду продукту, виділеного з хлороформу, відповідає спектру чистого N-метилпіридоноу **2.35**. Це пояснюється швидкою взаємодією азо-біс-ціанурхлориду, що існує у розчині в рівноважній концентрації, з ДМСО, і відповідно, його вичерпуванням і зсуву рівноваги в сторону утворення вихідного N-метилпіридоноу.

Через низьку стійкість продукту **2.36** більш детально ця реакція та його властивості нами не вивчались.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Методи досліджень та вихідні речовини

Елементний аналіз виконувався на стандартному обладнанні для мікроаналізу. Контроль за перебігом реакції та індивідуальністю речовин проводили тонкошаровою хроматографією на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”. Для колонкової хроматографії використовували силікагель з розміром частинок 0.040–0.063 мм, середній розмір пор 6 ± 1 нм та питомою поверхнею 500 ± 50 м²/г.

ІЧ-спектри одержані на спектрофотометрі “SPECORD M-80” з діапазоном запису 4000-400 см⁻¹, в таблетках з KBr, у вазеліновій плівці та у тонкій плівці. УФ спектри записували на спектрофотометрі “SPECORD M-40” у стандартних кюветах. ¹H та ¹³C-ЯМР спектри записані на спектрографах Bruker Avance DRX (500 МГц), "Varian Mercury" (400 МГц), Varian VRX (300 МГц), хімічні зсуви ¹H виражені в δ-шкалі відносно внутрішнього стандарту – тетраметилсилану або відносно сигналу розчинника). РХ-МС спектри реєстрували з використанням хроматографічної/мас-спектрометричної системи, що складається з вискоєфективного рідинного хроматографа "Agilent 1100 Series", оснащеного мас-селективним детектором "Aligent LC / MSD SL". Температуру плавлення визначали на апараті Büchi для капілярного визначення точки плавлення та автоматичному аналізаторі SRS-EZMelt при визначенні температури плавлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася. Розчинники сушили та очищали методами наведеними у літературі [168, 169].

Всі фінальні розрахунки проводили на DFT (Density Functional Theory) рівні з використанням програм GAUSSIAN09 Rev.B.01 [170] та Jaguar [171], використовуючи вказані у тексті гібридні функціонали – M06-2X [172], B3LYP [173,174] та CAM-B3LYP [175], та базисні набори Попла, в деяких TDDFT

розрахунках використовувався LACV3P [176] базисний набір з ефективним потенціалом ядра (ECP). Використовувались моделі розчинника PCM (polarizable continuum medium) [177] та PBF (Poisson-Boltzmann Solvation Model) включені у програми GAUSSIAN09 та Jaguar відповідно.

При оптимізації реагентів та продуктів до основного стану проводився автоматичний пошук конформерів програмою MacroModel [178], включеною у пакет Schrodinger з використанням силового поля OPLS3, одержані структури були оптимізовані на DFT рівні з наступним розрахунком коливального спектру. При пошуку перехідних станів початкові геометрії одержувались зі скану повної енергії відносно відстаней між атомами, що утворюють зв'язки під час реакції, одержані структури оптимізувались до перехідного стану з використанням стандартних процедур з наступним розрахунками коливань. Підтвердженням досягнення перехідного стану є присутність лише однієї уявної частоти в одержаному спектрі та відповідність її координаті реакції, підтвердженням досягнення мінімуму є відсутність уявних частот у одержаному на тому ж рівні коливальному спектрі.

При порівнянні стабільності знайдених перехідних станів та продуктів використовувались їх значення вільної енергії Гіббса при стандартній температурі та тиску, знайдені з розрахунків частот коливань системи.

ЯМР спектри моделювались з використанням методу GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbitals) [179] на B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/6-311+G(2d,p) (PCM) або B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) (PBF) рівні, хімічні зсуви розраховувались відносно сигналу ТМС, розрахованого на тому ж рівні, одержані значення не масштабувались.

ІЧ спектри моделювались на B3LYP/6-31G(d) рівні з використанням емпіричних поправок (Pulay SQM) [180].

Електронні спектри моделювались на TDDFT (Time-Depended Density Functional Theory) рівні [181] з використанням M06-2X та B3LYP функціоналів.

3.2. Методики одержання похідних азо-біс-ціанурхлориду та ряду 1,3-карбодієнів.

6,6'- (4,5-Диметилпіридазин-1,2(3Н,6Н)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазин) (2.7.1). До розчину 0,5 г (1,53 ммоль) азо-біс-ціанурхлориду (**1.44**) в 10 мл хлороформу за присутності 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу) при 0°C при перемішуванні додавали розчин 2,3-диметилбутадієну (**2.6.1**) (0,138 г, 1,1 екв.) у 2 мл хлороформу. Реакцію проводили до зникнення темно-червоного забарвлення розчину (~15 хвилин), після чого реакційну масу випарювали у вакуумі, утворений склоподібний твердий залишок розчиняли в ацетоні та осаджували гексаном, фільтрували і сушили у вакуумі. Продукт отримали з виходом 89%, як безбарвний аморфний порошок. $T_{\text{топл.}} = 158-159$ °С, ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 4.84 (д., 2Н, $J=15.2$, CH_2); 3.94 (д., 2Н, $J=15.2$, CH_2); 1.73 (с., 6Н, CH_3); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ , м.ч.: 187.9, 187.1, 170.8, 118.7, 55.4 (CH_2), 15.1 (CH_3). LC-MS (m/z): Обчислено [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_8 + \text{H}^+$] 409.07, знайдено 406.0, 408.0, 410.0. Елементний аналіз ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_8$), %: Обчислено: С 35.32, Н 2.47, N 27.46, Cl 34.75. Знайдено, %: С 35.25, Н 2.43, N 27.60, Cl 34.67.

Аналогічно одержували **6,6'-(4-метилпіридазин-1,2 (3Н, 6Н)-диіл) біс (2,4-дихлоро-1,3,5-триазин) (2.7.2)**. Вихід 83%, $T_{\text{топл.}} = 161-162$ °С, ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5.61 (ш.с., 1Н), 5.06 (д., 1Н, $J=17.0$), 4.93 (д., 1Н, $J=17.1$), 4.09–3.93 (м. 2Н), 1.82 (с., 3Н). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. : 186.6, 185.7, 170.5, 170.3, 138.5, 121.8 (CH), 50.1 (CH_2), 46.2 (CH_2), 20.5 (CH_3). LC-MS (m/z): Обчислено [$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{N}_8 + \text{H}^+$] 395.05, знайдено 392.0, 394.0, 396.0. Елементний аналіз ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{N}_8$), %: Обчислено: С 33.53, Н 2.05, N 28.44, Cl 35.99. Знайдено, %: С 33.61, Н 2.10, N 28.35, Cl 35.82.

1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин (2.7.3) одержаний аналогічно **2.7.1** з виходом 71%, $T_{\text{топл.}} = 201-202$ °С. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 4.06 (д., 2Н, $J=15.2$), 5.17 (д., 2Н, $J=15.2$), 5.98 (ш.с., 2Н). Елементний аналіз ($\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_4\text{N}_8$), %: Обчислено: С 31.61, Н 1.59, N 29.49, Cl 37.31. Знайдено, %: С 31.83, Н 1.46, N 29.61, Cl 37.15.

(1R,4S)-2,3-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-2,3-діазабіцикло-[2.2.1]гепт-5-ен (2.7.4), одержаний аналогічно **2.7.1**, вихід 91%, $T_{\text{топл.}} = 165-166$ °C. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6.77 (ш.с.,2H), 5.83 (м.,2H), 2.05 (ш.с.,2H). Елементний аналіз ($\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_4\text{N}_8$), %: Обчислено: С 33.70, Н 1.54, N 28.58, Cl 36.17. Знайдено, %: С 33.81, Н 1.62, N 28.47, Cl 35.98.

1,2-Біс (4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл) -1,2,3,6-тетрагідропіридазин-3-ілацетат (2.7.5). До розчину 0,5 г (1,53 ммоль) азо-біс-ціанурхлориду в 10 мл хлороформу за присутності 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу) при 0°C та перемішуванні додавали розчин 4-ацетоксибутадієну (0,189 г, суміш E/Z, всього 1,1 екв.) у 1 мл хлороформу. Реакцію проводили при 35-40°C протягом 30 хвилин до зникнення темно-червоного забарвлення розчину, після чого реакційну масу фільтрували, фільтрат випарювали у вакуумі, утворену склоподібну тверду масу переосаджували з суміші ацетон/гексан і сушили у вакуумі. Продукт отримали з виходом 86%, як безбарвний порошок. $T_{\text{топл.}} = 167-168$ °C. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.46 (д.,1H, $J=2.3$), 6.20 (дд.,1H, $J=10.1$, 3.7), 6.03 (1H, дт., $J=10.1$, 2×2.3 Гц), 5.23 (дд.,1H, $J_1=18.3$, $J_2=2.7$), 4.08 (дд.,1H, $J_1=18.7$, $J_2=1.4$). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. : 172.1, 171.5, 171.3, 170.8, 169.1, 166.33, 165.1, 128.19 (CH), 122.2 (CH), 73.1 (CH), 43.6 (CH_2), 20.4 (CH_3). LC-MS (m/z): Обчислено [$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}^+$] 439.06, знайдено 438.0, 436.0, 440.0. Елементний аналіз ($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_2$), %: Обчислено: С 32.90, Н 1.84, N 25.58, Cl 32.37, O 7.30. Знайдено, %: С 33.03, Н 1.93, N 25.68, Cl 32.25.

(E)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідрозин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазин) (2.7.6). До розчину 0,5 г (1,53 ммоль) азо-біс-ціанурхлориду (**1.44**) в 10 мл хлороформу за присутності кількох кристалів 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу) за кімнатної температури додали розчин 0,135 г (1,1 екв.) циклогекса-1,3-дієну (**2.6.6**) 2 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до зникнення темно-червоного забарвлення розчину, після чого фільтрували, фільтрат випарювали у вакуумі, утворений склоподібний твердий залишок очищали хроматографією на силікагелі у

системі хлороформ – етилацетат 2:1 і сушили у вакуумі. Продукт отримали з виходом 20%, як безбарвний аморфний порошок. $T_{\text{топл.}} = 70-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 8.33 (с., 1H, NH); 5.85-5.70 (м., 2H); 5.53 (д.т., $J=15.5$; 6.9x2); 4.98-5.04 (м., 2H); 4,53 (д., 1H, $J=6.9$) 2,80 (т., $J=5.9$ x2). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ , м.ч.: 172.4 (C), 170.5 (C), 166.9 (C), 166.2 (C), 135.9 (CH), 135.2 (CH), 122.2 (CH), 116.1 (CH_2), 52.2 (CH_2), 36.2 (CH_2). LC-MS (m/z): Обчислено [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_8 + \text{H}^+$] 409.07, отриманий мас-спектр, наведений в основній частині, відповідає масі з врахуванням ізотопного складу хлору. Елементний аналіз ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_{12}\text{Cl}_4$),%: Обчислено,%: C, 35.32; H, 2.47; Cl, 34.75; N, 27.46. Знайдено,%: C 35.61, H 2.39, N 27.56, Cl, 34.49.

3.3. Нуклеофільне заміщення атомів хлору одержаних триазиновмісних піридазинів 2.7.1-4

3.3.1. Методики заміщення алкокси- та гідроксигрупами.

6,6'-(4,5-Диметилпіридазин-1,2(3Н,6Н)-диіл)-біс-(2,4-диметокси-1,3,5-триазин) (2.9.1.а). До суспензії 1 г (2,45 ммоль) 6,6'-(4,5-диметилпіридазину-1,2(3Н,6Н)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину) (2.7.1) в 10 мл метанолу у льодяній бані при перемішуванні повільно додавали 3,7 мл (4,5 екв.) розчину 3М MeONa у метанолі. Через 10 хв температуру підняли до кімнатної, ще через 10 хвилин суспензію розбавили 3% оцтовою кислотою (50 мл), отриманий осад фільтрували та промивали водою. Отриманий осад сушили та переосаджували гексаном з ацетону. Отримали майже білий продукт з виходом 76%, $T_{\text{топл.}} = 186-187\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 4.78 (д., 2H, $J=15.1$), 3.97 (с., 6H), 3.86 (д., 2H, $J=15.1$), 3.83 (с., 6H), 1.66 (с., 6H). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м.ч.: 180.0, 179.1, 172.4, 125.6, 56.2 (CH_3), 56.3 (CH_3), 50.0 (CH_2), 16.1 (CH_3). LC-MS (m/z): Обчислено [$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4 + \text{H}^+$] 391.40, знайдено 391.4. Елементний аналіз ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: C 49.22, H 5.68, N 28.70, O 16.39. Знайдено: C 49.30, H 5.57, N 28.59.

Інші алкокси-похідні були одержані за аналогічними методиками, при одержанні 2,2',4,4'-бутоксипохідних **2.9.1-4.b** реакцію проводили з суспензією алкоголяту у ТГФ з використанням ТЕБАХ для збільшення швидкості реакції.

6,6'-(4,5-диметил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-диетокси-1,3,5-триазин) (2.9.1.b). Вихід 73%, $T_{\text{топл}}=180-181$ °С, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 4.76 (д., 2Н, $J=15.0$), 4.35 (кв., 4Н, $J=7.1$), 4.21 (кв., 4Н, $J=7.1$), 3.83 (д., 2Н, $J=15.0$), 1.65 (с., 6Н), 1.40 (т., 6Н, $J=7.1$), 1.28 (т., 6Н, $J=7.1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4$), %: Обчислено: С 53.80, Н 6.77, N 25.10, О 14.33. Знайдено: С 53.38, Н 6.82, N 25.01.

6,6'-(4,5-диметил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-диізопропокси-1,3,5-триазин) (2.9.1.c). Вихід 77%, $T_{\text{топл}}=192-193$ °С, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5.65-5.30 (м., 4Н), 4.75 (д., 2Н, $J=15.1$), 3.83 (д., 2Н, $J=15.1$), 1.69 (с., 6Н), 1.39 (д., 12Н, $J=7.0$), 1.27 (д., 12Н, $J=7.0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4$), %: Обчислено: С 57.35, Н 7.62, N 22.29, О 12.73. Знайдено: С 57.60, Н 7.71, N 22.53.

6,6'-(4,5-диметил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дипропокси-1,3,5-триазин) (2.9.1.d). Вихід 81%, $T_{\text{топл}}=168-169$ °С, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 4.77 (д., 2Н, $J=15.0$), 4.29 (т., 4Н, $J=6.9$), 4.15 (т., 4Н, $J=6.9$), 3.84 (д., 2Н, $J=15.0$), 2.02-1.81 (м., 8Н), 1.67 (с., 6Н), 1.15 (т., 4Н, $J=6.4$), 1.01 (т., 4Н, $J=6.4$). Елементний аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4$), %: Обчислено: С 57.35, Н 7.62, N 22.29, О 12.73. Знайдено: С 57.17, Н 7.55, N 22.13.

6,6'-(4,5-диметил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дибутокси-1,3,5-триазин) (2.9.1.e). Вихід 75%, $T_{\text{топл}}=156-159$ °С, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 4.77 (д., 2Н, $J=15.1$), 4.27 (т., 4Н, $J=6.7$), 4.11 (т., 4Н, $J=6.7$), 3.82 (д., 2Н, $J=15.1$), 1.81-1.25 (м., 22Н), 1.18 (т., 6Н, $J=6.9$), 1.05 (т., 6Н, $J=6.9$). Елементний аналіз ($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_4$), %: Обчислено: С 60.19, Н 8.30, N 20.06, О 11.45. Знайдено: С 60.47, Н 8.41, N 20.26.

6,6'-(4-метил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-диметокси-1,3,5-триазин) (2.9.2.a). Вихід 77%, $T_{\text{топл}}=182-183$ °С, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5.58 (ш.с., 1Н), 4.98 (д., 1Н, $J=16.9$), 4.90 (д., 1Н, $J=17.0$), 3.98-4.15

(м.,14Н), 1.82 (с.,3Н). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м.ч.: 181.0, 180.2, 172.5, 172.3, 138.8, 122.3 (CH), 49.0 (CH_2), 44.9 (CH_2), 20.6 (CH_3). LC-MS (m/z): Обчислено $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2+\text{H}^+]$ 377.37, знайдено 377.4. Елементний аналіз ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$),%: Обчислено: С 47.87, Н 5.36, N 29.77, О 17.00. Знайдено С 47.96, Н 5.31, N 29.82.

6,6'-(4-метил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-диетокси-1,3,5-триазин) (2.9.2.b). Вихід 70%, $T_{\text{топл}}=173\text{-}174$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5.54 (ш.с.,1Н), 4.95 (д.,1Н, $J=16.1$), 4.88 (д.,1Н, $J=16.5$), 4.36 (кв., 4Н, $J=7.0$), 4.22 (кв., 4Н, $J=7.0$), 3.93-4.12 (м.,2Н), 1.81 (с.,3Н), 1.39 (т., 6Н, $J=7.1$), 1.27 (т., 6Н, $J=7.1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 52.77, Н 6.53, N 25.91, О 14.80. Знайдено: С 53.13, Н 6.57, N 26.02.

6,6'-(4-метил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-диізопропокси-1,3,5-триазин) (2.9.2.c). Вихід 72%, $T_{\text{топл}}=192\text{-}193$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5.63-5.29 (м., 5Н), 4.93 (д.,1Н, $J=16.1$), 4.87 (д.,1Н, $J=16.5$), 3.93-4.12 (м.,2Н), 1.80 (с.,3Н), 1.40 (д., 12Н, $J=7.0$), 1.26 (д., 12Н, $J=7.0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 56.54, Н 7.43, N 22.93, О 13.10. Знайдено: С 56.29, Н 7.50, N 23.14.

6,6'-(4-метил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дипропокси-1,3,5-триазин) (2.9.2.d). Вихід 77%, $T_{\text{топл}}=170\text{-}171$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5.54 (ш.с.,1Н), 4.95 (д.,1Н, $J=16.1$), 4.88 (д.,1Н, $J=16.5$), 4.29 (т., 4Н, $J=6.9$), 3.91-4.13 (м.,6Н), 2.03-1.81 (м., 11Н), 1,16 (т., 6Н, $J=6.4$), 1,02 (т., 6Н, $J=6.4$). Елементний аналіз ($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 56.54, Н, 7.43, N 22.93, О 13.10. Знайдено: С 56.21, Н 7.36, N 22.99.

6,6'-(4-метил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дибутокси-1,3,5-триазин) (2.9.2.e). Вихід 74%, $T_{\text{топл}}=1506\text{-}153$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5.55 (ш.с.,1Н), 4.92 (д.,1Н, $J=16.2$), 4.84 (д.,1Н, $J=16.5$), 3.92-4.28 (м.,10Н), 1.83 (с.,3Н), 1.80-1.24 (м., 16Н), 1.07 (т., 6Н, $J=6.5$), 0.93 (т., 6Н, $J=6.5$). Елементний аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 59.54, Н 8.14, N 20.57, О 11.75. Знайдено: С 59.30, Н 5.57, N 28.59.

1,2-біс(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин (2.9.3.a). Вихід 77%, $T_{\text{топл}}=210-211$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5,92 (ш.с., 2H), 5.12 (д., 2H, $J=15.9$), 4.03 (д., 2H, $J=15.9$), 3.96 (с., 6H), 3.81 (с., 6H). Елементний аналіз ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 46.41, Н 5.01, N 30.92, О 17.66. Знайдено: С 46.16, Н 5.07, N 30.67.

1,2-біс(4,6-диетокси-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин (2.9.3.b). Вихід 80%, $T_{\text{топл}}=197-198$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5,91 (ш.с., 2H), 5.12 (д., 2H, $J=15.9$), 4.33 (кв., 4H, $J=7.1$), 4.20 (кв., 4H, $J=7.1$), 4.03 (д., 2H, $J=15.9$), 1.39 (т., 6H, $J=7.1$), 1.25 (т., 6H, $J=7.1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 51.67, Н 6.26, N 26.78, О 15.29. Знайдено: С 51.25, Н 6.18, N 26.89.

1,2-біс(4,6-диізопропокси-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин (2.9.3.c). Вихід 76%, $T_{\text{топл}}=215-216$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5,90 (ш.с., 2H), 5.62-5.28 (м., 4H), 5.10 (д., 2H, $J=15.9$), 4.01 (д., 2H, $J=15.9$), 1.40 (д., 12H, $J=7.0$), 1.25 (д., 12H, $J=7.0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 55.68, Н 7.22, N 23.61, О 13.49. Знайдено: С 55.20, Н 7.14, N 23.79.

1,2-біс(4,6-дипропокси-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин (2.9.3.d). Вихід 71%, $T_{\text{топл}}=187-188$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5,91 (ш.с., 2H), 5.11 (д., 2H, $J=15.9$), 4.30 (т., 4H, $J=6.9$), 4.16 (т., 4H, $J=6.9$), 4.02 (д., 2H, $J=15.9$), 2.03-1.72 (м., 8H), 1,17 (т., 6H, $J=6.3$), 1,01 (т., 6H, $J=6.3$). Елементний аналіз ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 55.68, Н 7.22, N 23.61, О 13.49. Знайдено: С 55.31, Н 7.13, N 23.50.

1,2-біс(4,6-дибутокси-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин (2.9.3.e). Вихід 78%, $T_{\text{топл}}=170-171$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5,90 (ш.с., 2H), 5.12 (д., 2H, $J=15.9$), 4.28 (т., 4H, $J=6.7$), 4.13 (т., 4H, $J=6.7$), 4.03 (д., 2H, $J=15.9$), 1.82-1.24 (м., 22H), 1.17 (т., 6H, $J=6.9$), 1.02 (т., 6H, $J=6.9$). Елементний аналіз ($\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 58.85, Н 7.98, N 21.12, О 12.06. Знайдено: С 58.41, Н 8.03, N 21.03.

2,3-біс(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен (2.9.4.a). Вихід 73%, $T_{\text{топл}}=187-188$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,71 (ш.с., 2H), 5.98 (м., 2H), 3.95 (с., 6H), 3.79 (с., 6H), 1.95 (ш.с., 2H). Елементний аналіз ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 48.13, Н 4.85, N 29.93, О 17.09. Знайдено: С 47.88, Н 4.80, N 29.76.

2,3-біс(4,6-диетокси-1,3,5-триазин-2-іл)-2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен (2.9.4.b). Вихід 78%, $T_{\text{топл}}=169-170$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,70 (ш.с., 2H), 5.99 (м., 2H), 4.35 (кв., 4H, $J=7.1$), 4.19 (кв., 4H, $J=7.1$), 1.95 (ш.с., 2H), 1.39 (т., 6H, $J=7.1$), 1.25 (т., 6H, $J=7.1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 53.01, Н 6.09, N 26.03, О 14.87. Знайдено: С 52.61, Н 6.00, N 25.79.

2,3-біс(4,6-диізопропокси-1,3,5-триазин-2-іл)-2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен (2.9.4.c). Вихід 71%, $T_{\text{топл}}=193-194$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,68 (ш.с., 2H), 6.01 (м., 2H), 5.64-5.29 (м., 4H), 1.93 (ш.с., 2H), 1.38 (д., 12H, $J=7.0$), 1.24 (д., 12H, $J=7.0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 56.77, Н 7.04, N 23.03, О 13.15. Знайдено: С 56.29, Н 6.97, N 22.84.

2,3-біс(4,6-дипропокси-1,3,5-триазин-2-іл)-2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен (2.9.4.d). Вихід 78%, $T_{\text{топл}}=188-189$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,70 (ш.с., 2H), 5.99 (м., 2H), 4.28 (т., 4H, $J=6.9$), 4.14 (т., 4H, $J=6.9$), 2.01-1.80 (м., 8H), 1.94 (ш.с., 2H), 1,14 (т., 4H, $J=6.4$), 1,00 (т., 4H, $J=6.4$). Елементний аналіз ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 56.77, Н 7.04, N 23.03, О 13.15. Знайдено: С 56.44, Н 6.97, N 22.89.

2,3-біс(4,6-дибутокси-1,3,5-триазин-2-іл)-2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен (2.9.4.e). Вихід 75%, $T_{\text{топл}}=157-160$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,69 (ш.с., 2H), 5.99 (м., 2H), 4.25 (т., 4H, $J=6.7$), 4.10 (т., 4H, $J=6.7$), 1.94 (ш.с., 2H), 1.81-1.25 (м., 16H), 1.17 (т., 6H, $J=6.9$), 1.03 (т., 6H, $J=6.9$). Елементний аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 59.76, Н 7.80, N 20.65, О 11.79. Знайдено: С 59.31, Н 7.66, N 20.49.

6,6'-(4,5-диметил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діол) (2.9.1.f). До суспензії 1 г (2,45 ммоль) 6,6'-(4,5-диметилпіридазину-1,2(3Н,6Н)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину) (2.7.1). в 20 мл води за кімнатної температури при перемішуванні додали 1,36 г (9,8 ммоль) карбонату калію. Температуру підняли до 80 °С та витримали при перемішуванні 4 години, охолодили реакційну суміш до кімнатної температури, профільтрували, фільтр промили розчином карбонату калію, після чого фільтрат нейтралізували оцтовою кислотою до рН~5 та екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили сульфатом натрію та випаровували у вакуумі. Вихід 85%, $T_{\text{топл}}=208-209$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 8,06 (ш.с., 4Н), 4,98 (д., 2Н, $J=15.0$), 3,92 (д., 2Н, $J=15.0$), 1,70 (с., 6Н). Елементний аналіз ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 43.12, Н 4.22, N 33.52, О 19.14. Знайдено: С 43.45, Н 4.27, N 33.31.

6,6'-(4-метил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діол) (2.9.2.f). Вихід 82%, $T_{\text{топл}}=216-217$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 8,03 (ш.с., 4Н), 5,62 (ш.с., 1Н), 5,12 (д., 1Н, $J=16.8$ Гц), 4,96 (д., 1Н, $J=16.8$), 3,98-4,15 (м., 2Н), 1,85 (с., 3Н). Елементний аналіз ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 41.25, Н 3.78, N 34.99, О 19.98. Знайдено: С 41.20, Н 3.85, N 35.21.

6,6'-(3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діол) (2.9.3.f). Вихід 84%, $T_{\text{топл}}=224-225$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 8,02 (ш.с., 4Н), 5,99 (ш.с., 2Н), 5,19 (д., 2Н, $J=15.9$), 4,11 (д., 2Н, $J=15.9$). Елементний аналіз ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 39.22, Н 3.29, N 36.59, О 20.90. Знайдено: С 39.39, Н 3.34, N 36.71.

6,6'-(2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-диіл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діол) (2.9.4.f). Вихід 78%, $T_{\text{топл}}=203-204$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 8,05 (ш.с., 4Н), 6,75 (ш.с., 2Н), 5,89 (м., 2Н), 1,92 (ш.с., 2Н). Елементний аналіз ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}_4$),%: Обчислено: С 41.51, Н 3.17, N 35.21, О 20.11. Знайдено: С 41.78, Н 3.21, N 35.50.

3.3.2. Методики заміщення атомів хлору одержаних похідних азо-біс-ціанурхлориду з рядом карбодієнів N-нуклеофілами.

6,6'-(4,5-Диметилпіридазин-1,2-(3Н,6Н)-диіл)-біс-(N₂,N₂,N₄,N₄-тетраетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.1.h). До 0,5 г (1,225 ммоль) 6,6'-(4,5-диметилпіридазину-1,2 (3Н, 6Н)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину) (2.7.1) в 10 мл толуолу додали диетиламін (0.448 г, 6,13 ммоль, 5 екв.) та триетиламін (0.620 г, 6,13 ммоль, 5 екв.). Розчин перемішували 1 годину при кімнатній температурі, потім протягом години нагрівали до 80-90 °С та витримали під зворотнім холодильником протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш фільтрували, промивали водою (3x5 мл), сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі. Отримували ледь жовте масло, яке повільно твердіє, з виходом 69%. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 4.63 (д.,2Н, J=14.6), 3.80 (д.,2Н, J=14.6), 3.71-3.52 (м., 16Н), 1.64 (с., 6Н), 1.23-1.09 (м., 24Н). LC-MS (m/z): Обчислено [C₂₈H₅₀N₁₂ + H⁺] 555.78, знайдено 555.8. Елементний аналіз (C₂₈H₅₀N₁₂),%: Обчислено: С 60.62, Н 9.08, N 30.30. Знайдено: С 60.72, Н 9.16, N 30.21.

Аналогічно одержували **6,6'-(4-метилпіридазин-1,2 (3Н, 6Н)-диіл) біс (N₂,N₂,N₄,N₄-тетраетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.2.h).** Вихід 60%, ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 5.59 (ш.с.,1Н), 5.02 (д.,1Н, J=17.2), 4.91 (д.,1Н, J=17.1), 4.03–3.87 (м., 2Н), 3.58 (ш. кв.,16Н, J=7.0x3), 1.79 (с.,3Н), 1.14 (ш.с.,24Н). LC-MS (m/z): Обчислено[C₂₇H₄₈N₁₂+H⁺] 541.75, знайдено 541.8. Елементний аналіз (C₂₇H₄₈N₁₂) %: Обчислено С 59.97, Н 8.95, N 31.08. Знайдено С 60.09, Н 9.03, N 30.97.

6,6'-(3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(N₂,N₂,N₄,N₄-тетраетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.3.h). Вихід 63%, ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 5,88 (ш.с.,2Н), 5.04 (д.,2Н, J=15.9), 4.06 (д.,2Н, J=15.9), 3.77-3.39 (м.,16Н), 1.24-0.97 (м.,24Н). Елементний аналіз (C₂₆H₄₆N₁₂) %: Обчислено С, 59.29; Н, 8.80; N, 31.91. Знайдено С 59.79, Н 8.89, N 32.21.

6,6'-(2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-диіл)біс(N2,N2,N4,N4-тетраетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.4.h). Вихід 60%, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,70 (ш.с., 2H), 5.80 (м., 2H), 3.79-3.35 (м., 16H), 1.90 (ш.с., 2H), 1.22-0.95 (м., 24H). Елементний аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_{12}$) %: Обчислено С, 60.19; Н, 8.61; N, 31.20. Знайдено С 60.39, Н 8.73, N 31.37.

6,6'-(4,5-диметил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(N2,N2,N4,N4-тетраметил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.1.g). До 0,5 г (1,225 ммоль) 6,6'-(4,5-диметилпіридазину-1,2 (3H, 6H)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину) (2.7.1) в 10 мл толуолу додали розчин 0.28 г (6,13 ммоль, 5 екв.) диметиламіну в 1.1 г толуолу та триетиламін (0.620 г, 6,13 ммоль, 5 екв.). Розчин перемішували 1 годину при кімнатній температурі у запаяній ампулі, потім протягом години нагрівали до 80-90 °С та витримали протягом 2 годин. Після охолодження реакційну масу промивали водою (3x5 мл), сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі. Отримували ледь жовте масло, яке повільно твердіє, з виходом 62%. $T_{\text{топл.}} = 133-136$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 4.80 (д., 2H, $J=15.0$), 3.91 (д., 2H, $J=15.0$), 3.56 (ш.с., 12H), 3.40 (ш.с., 12H), 1.71 (с., 6H). Елементний аналіз ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_{12}$) %: Обчислено С, 54.28; Н, 7.74; N, 37.98. Знайдено С 54.68, Н 7.83, N 38.15.

6,6'-(4-метил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(N2,N2,N4,N4-тетраметил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.2.g). Вихід 69%, $T_{\text{топл.}} = 144-147$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5.56 (ш.с., 1H), 4.95 (д., 1H, $J=16.9$), 4.80 (д., 1H, $J=17.0$), 3.96-4.14 (м., 2H), 3.57 (ш.с., 12H), 3.41 (ш.с., 12H), 1.82 (с., 3H). Елементний аналіз ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_{12}$) %: Обчислено С, 53.25; Н, 7.53; N, 39.22. Знайдено С 53.03, Н 7.39, N 39.41.

6,6'-(3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(N2,N2,N4,N4-тетраметил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.3.g). Вихід 73%, $T_{\text{топл.}} = 156-158$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5,89 (ш.с., 2H), 5.06 (д., 2H, $J=15.9$), 4.07 (д., 2H, $J=15.9$), 3.53 (ш.с., 12H), 3.39 (ш.с., 12H). Елементний аналіз ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_{12}$) %: Обчислено С, 52.16; Н, 7.30; N, 40.55. Знайдено С 52.38, Н 7.22, N 40.91.

6,6'-(2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-диіл)біс(N2,N2,N4,N4-тетраметил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.4.g). Вихід 64%, $T_{\text{топл}}=129-133\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,70 (ш.с., 2H), 5.80 (м., 2H), 3.54 (ш.с., 12H), 3.38 (ш.с., 12H), 1.92 (ш.с., 2H). Елементний аналіз ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_{12}$) %: Обчислено С, 53.50; Н, 7.09; N, 39.41. Знайдено С 53.17, Н 7.16, N 39.65.

6,6'-(4,5-диметил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.1.j). Через розчин 0,5 г 6,6'-(4,5-диметилпіридазину-1,2 (3H, 6H)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину) (2.7.1) в 10 мл діоксану при перемішуванні повільно пропускали аміак, підтримуючи спочатку кімнатну температуру, потім протягом години нагрівали під зворотнім холодильником до кипіння та витримали не припиняючи повільний потік аміаку протягом 1 години. Після охолодження реакційну масу упарили у вакуумі до 3 мл, розбавили водою, багатократно екстрагували дихлорметаном, об'єднані екстракти сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі. Вихід 66%. $T_{\text{топл}}=235-236\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 4,93 (ш.с., 8H), 4.80 (д., 2H, $J=14.8$), 3.78 (д., 2H, $J=14.8$), 1.73 (с., 6H). Елементний аналіз ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_{12}$) %: Обчислено С, 43.63; Н, 5.49; N, 50.88. Знайдено С 43.21, Н 5.53, N 51.07.

6,6'-(4-метил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.2.j). Вихід 64%, $T_{\text{топл}}=239-240\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 5.53 (ш.с., 1H), 4.90-4,81 (м., 9H), 4.81 (д., 1H, $J=17.0$), 3.95-4.13 (м., 2H), 1.79 (с., 3H). Елементний аналіз ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_{12}$) %: Обчислено С, 41.77; Н, 5.10; N, 53.14. Знайдено С 41.59, Н 5.07, N 53.32.

6,6'-(3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.3.j). Вихід 65%, $T_{\text{топл}}=236-237\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,19 (ш.с., 8H), 5,95 (ш.с., 2H), 5.11 (д., 2H, $J=15.9$), 4,91 (ш.с., 8H), 4.09 (д., 2H, $J=15.9$). Елементний аналіз ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_{12}$) %: Обчислено С, 39.73; Н, 4.67; N, 55.60. Знайдено С 39.52, Н 4.71, N 55.69.

6,6'-(2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-диіл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.4.j). Вихід 65%, $T_{\text{топл}}=226-228\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,71 (ш.с., 2H), 6,21 (ш.с., 8H), 5.79 (м., 2H), 4.97 (ш.с., 8H), 1.89

(ш.с., 2H). Елементний аналіз ($C_{11}H_{14}N_{12}$) %: Обчислено С, 42.03; Н, 4.49; N, 53.48. Знайдено С 41.67, Н 4.53, N 53.25.

6,6'-(4,5-диметил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(N2,N4-ди-трет-бутил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.1.i). До 0,5 г (1,225 ммоль) 6,6'- (4,5-диметилпіридазину-1,2 (3H,6H)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину) (2.7.1) в 10 мл толуолу додали 0.45 г (6,13 ммоль, 5 екв.) трет-бутиламіну та триетиламін (0,620 г, 6,13 ммоль, 5 екв.). Розчин перемішували 1 годину при кімнатній температурі, потім протягом години нагрівали до 80-90 °С у запаяній ампулі та витримали протягом 2 годин. Після охолодження реакційну масу промивали водою (3x5 мл), сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі. Отримували ледь жовте масло, яке повільно твердіє, з виходом 63%, 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч. (J , Гц): 5,12 (ш.с., 4H), 4.82 (д.,2H, $J=14.8$), 3.83 (д.,2H, $J=14.8$), 1.71 (с., 6H), 1.51 (ш.с., 18H), 1.34 (ш.с., 18H). Елементний аналіз ($C_{28}H_{50}N_{12}$) %: Обчислено С, 60.62; Н, 9.08; N, 30.30. Знайдено С 60.89, Н 9.01, N 30.19.

6,6'-(4-метил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(N2,N4-ди-трет-бутил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.2.i). Вихід 67%, 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч. (J , Гц): 5.52 (ш.с.,1H), 5.10 (ш.с., 4H), 4.95 (д.,1H, $J=16.9$ Гц), 4.80 (д.,1H, $J=17.0$), 3.85-4.04 (м.,2H), 1.81 (с.,3H), 1.48 (ш.с., 18H), 1.33 (ш.с., 18H). Елементний аналіз ($C_{27}H_{48}N_{12}$) %: Обчислено С, 59.97; Н, 8.95; N, 31.08. Знайдено С 60.13, Н 9.03, N 30.92.

6,6'-(3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(N2,N4-ди-трет-бутил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.3.i). Вихід 62%, 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч. (J , Гц): 6,05 (ш.с., 4H), 5,92 (ш.с.,2H), 5.04-5.15 (м.,6H), 4.10 (д.,2H, $J=15.9$), 1.52 (ш.с., 18H), 1.35 (ш.с., 18H). Елементний аналіз ($C_{26}H_{46}N_{12}$) %: Обчислено С, 59.29; Н, 8.80; N, 31.91. Знайдено С 59.67, Н 8.74, N 31.72.

6,6'-(2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-диіл)біс(N2,N4-ди-трет-бутил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.10.4.i). Вихід 70%, 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч. (J , Гц): 6,72 (ш.с., 2H), 5.80 (м., 2H), 5.07 (ш.с., 4H), 1.92 (ш.с., 2H), 1.51

(ш.с., 18Н), 1.34 (ш.с., 18Н). Елементний аналіз ($C_{27}H_{46}N_{12}$) %: Обчислено С, 60.19; Н, 8.61; N, 31.20. Знайдено С 59.89, Н 8.53, N 30.98.

3.4. Методика одержання продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду з фураном.

6aR,9aS)-1,3-дихлор-6-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-6a,9a-дигідро-6H-фуоро[3,2-e][1,3,5]-триазино-[2,1-c][1,2,4]-триазин (2.12). До суспензії 1 г (3,068 ммоль) 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-діазену (**1.44**) в 10 мл хлороформу у присутності 6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу) протягом 5 хвилин при перемішуванні додавали 0,210 г (3,068 ммоль) фурану в 1 мл хлороформу. Через 10 хвилин колір реакційної суміші змінився з насичено-червоного на майже безбарвний, після чого температуру підняли до 20 °С, при цьому колір розчину змінюється на жовтий та випадає жовтий осад. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С, отриманий осад фільтрують, промивають холодним хлороформом та сушать у вакуумі. Продукт можна перекристалізувати з бензолу або діоксану. Отримують жовті волокна з виходом 69%. $T_{\text{топл.}} = 158$ °С (розкл.). ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3CN), δ , м.ч. (J , Гц): 7.15 (д., 1H, $J=8.8$, H-2'); 6.70 (д., 1H, $J=2.3$, H-9'); 5.68 (ш.д., 1H, $J=9.2$, H-7'); 5.45 (т., 1H, $J=2.5$ Гц, H-8'); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CD_3CN) δ , м.ч.: 177.6; 176.0; 170.9; 167.1; 160.6; 156.9 (CH); 152.3; 101.7 (CH); 88,9 (CH); 66.1 (CH). ІЧ (плівк.), cm^{-1} : 3150сл, 3100сл, 3016сл, 1648сер., 1592сл, 1540с., 1496с., 1460с., 1328сер., 1240сер., 1184сер., 1148сер., 1072сер., 1000сер., 912сл, 848сер., 796сер., 740сер., 696сл. УФ (діоксан), nm(ϵ): 287(12300), 359(7500). LC-MS (m/z) [+ H⁺]: 393.9, 391.9, 395.9. Елементний аналіз ($C_{10}H_4Cl_4N_8O$), %: Обчислено: С 30.48, Н 1.02, N 28.44, Cl 35.99. Знайдено: С 30.53, Н 1.07, N 28.49, Cl 36.06.

3.5. Методики одержання продуктів реакції азо-біс-ціанурхлориду з вінільними похідними.

6,8-Дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-етокси-3,4-дигідро-2Н-[1,3,5]триазино [2,1-с][1,2,4]триазин (2.16a). Розчин 0,5 г (1,53 ммоль) 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)діазену (**1.44**) у 10 мл дихлорметану охолодили до -35°C , додали кілька кристалів бутилгідрокситолуолу (іонолу) та попередньо охолоджений розчин 0,121 г (1,68 ммоль, 1,1 екв) вінілетилового етеру **2.15.a** у 2 мл дихлорметану однією порцією. Реакційну масу витримували при перемішуванні за цієї ж температури 10 хвилин, спостерігали зміну кольору реакційної маси з темно-червоного (колір азоціанурхлориду) на світло-жовте забарвлення продукту, після чого, температуру піднімали до кімнатної. Реакційну масу фільтрували через тонкий шар силікагелю та упарювали у вакуумі. Додатково продукт очищали перекристалізацією з бензолу. Отримали світло-жовтий порошок з виходом 63%, $T_{\text{топл.}} = 149-150^{\circ}\text{C}$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3CN), δ , м.ч. (J , Гц): 6,08 (ш.с., 1H); 5,10; (д.д., 1H, $J_1=13,7$; $J_2=2,1$); 3,77 (м., 2H); 3,32 (д.д., 1H, $J_1=14,1$; $J_2=1,2$); 1,11 (т., 3H, $J=7,2 \times 2$). ІЧ (KBr , cm^{-1}): 1648, 1552 с, 1484 с, 1336, 1248, 1192, 1156, 1136, 1032, 984, 860. Елементний аналіз ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_8\text{Cl}_4\text{O}$), %: Обчислено : С 30,18; Н 2,03; N 28,15; Cl 35,63. Знайдено: С 24,96; Н 4,25; N 28,26; Cl 35,51.

6,8-Дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-3,4-дигідро-2Н-[1,3,5]триазино[2,1-с][1,2,4]триазин-3-іл ацетат (2.17b). До розчину 0,5 г (1,53 ммоль) 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)діазену (**1.44**) у 10 мл нітрометану у присутності невеликої кількості бутилгідрокситолуолу (іонолу) додавали 0,145 г (1,68 ммоль, 1,1 екв) вінілацетату **2.15b** однією порцією. Реакційну масу витримували 2 години при температурі $40-45^{\circ}\text{C}$, при цьому спостерігали зміну інтенсивного червоного кольору реакційної маси на ледь жовтий. Після чого розчинник відганяли у вакуумі, залишок розчиняли у хлороформі, фільтрували через шар силікагелю та упарювали у вакуумі. Отримали майже безбарвний порошок з виходом 53%. $T_{\text{топл.}} = 167-168^{\circ}\text{C}$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 6,65 (д.д. 1H, $J_1=5,6$; $J_2=3,3$); 5,02 (д.д.,

1H, $J_1=10,2$; $J_2=6,1$); 4,54 (д.д., 1H, $J_1=10,1$; $J_2=3,6$); 2,19 (с., 3H). ІЧ (КВг,см⁻¹): 1752, 1656, 1584, 1544 с, 1484, 1328, 1256 с, 1232, 1192, 1036, 952, 868. Елементний аналіз (C₁₀H₆N₈Cl₄O₂),%: Обчислено : С 29,15; Н 1,47; N 27,20; Cl 34,42. Знайдено: С 29,26; Н 1,53; N 27,32; Cl 34,29.

3.6. Методика одержання продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду зі стиреном.

6,8-Дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2H-[1,3,5]триазино[2,1-с][1,2,4]триазин (2.19). До розчину 0,5 г (1,53 ммоль) 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)діазену (1.44) у 10 мл дихлорметану додавали кілька кристалів 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу) та 0,175 г (1,68 ммоль, 1,1 екв) стиrolу однією порцією. Реакційну масу витримували при перемішуванні за кімнатної температури 4 години, при цьому інтенсивний колір азоціанурхлориду зникав, після чого реакційну масу фільтрували, розчинник відганяли у вакуумі. Одержану безколірну склоподібну речовину розчиняли в ацетоні та осаджували гексаном, та очищали колонковою хроматографією в системі хлороформ – етилацетат (2:1), $R_f=0,74$. Вихід 75%, безбарвний порошок, нестійкий до дії кислот, $T_{\text{топл.}}=161-162$ °С. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): (7,95 д. 2H; $J=8.0$; CH_{аром}); 7,58-7,30 (м. 3H; CH_{аром}); 6,54 (ш.т. 1H; $J=2 \times 8.1$; CH); 5,54 (д.д. 1H; $J_1=14.6$; $J_2=9.0$; CH₂); 4,05 (д.д. 1H; $J_1=14.3$; $J_2=7.8$; CH₂). ІЧ (КВг,см⁻¹): 3240 сл. (CH аром. вал.); 3048 сл. (CH аліф. вал.); 1672 сер. (C=N вал. біцикл.); 1692 сер. (C=N вал. біцикл.); 1524 с. (C=N вал. триаз.); 1504 с. (C=N вал. біцикл.); 1400 (C=N вал. триаз.); 1308 с. (C-N біоцикл.); 1244 с. (триаз.); 1184 сер.; 1108 сл.; 1012 сл.; 968 сл.; 848 сер. (триаз. деформ.); 796 сер. (триаз. площинні); 700 сл. (триаз. площинні). LC-MS (*m/z*): Обчислено [C₁₄H₈N₈Cl₄ + H⁺] 431.08, знайдено 429.0, 428.0, 432.0. Елементний аналіз (C₁₄H₈N₈Cl₄),%: Обчислено:С 39,210; Н 1,87; N 26,05; Cl 32,97. Знайдено, %: С 24,89; Н 4,20; N 12,75; Cl 18,84.

3.7. Методики одержання похідних азо-біс-ціанурхлориду та антрацену.

3.7.1. Методика одержання продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду з антраценом.

11,12-Біс-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-діазано-антрацен (2.24). До розчину 0,5 г (1,54 ммоль) азо-біс-ціанурхлориду (**1.44**) у 10 мл дихлорметану при кімнатній температурі при перемішуванні додавали однією порцією наважку антрацену (**2.23**) (0,274 г, 1,54 ммоль). Колір реакційної маси з глибокого червоного поступово змінюється на світло-зелений, а у продовж наступних 10 хвилин стає безбарвний. Реакційну масу фільтрували через тонкий шар силікагелю та випарювали у вакуумі. Продукт (0,71 г) отримують з виходом 92% у вигляді безбарвного порошку. $R_f = 0,61$; $T_{\text{топл.}} = 167-168\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.47 (2 H, т., $J=4.1$), 7.39 (2 H, т., $J=4.2$), 7.16 (4 H, т., $J=4.2$), 6.97 (2 H, s); $^{13}\text{C-ЯМР}$ (125 МГц), δ , м.ч.: 171.2(C); 170.2 (C); 141.6 (C); 134.8 (C); 128.4(CH); 128.0(CH); 126.2(CH); 123.2(CH); 61.5(CH); Елементний аналіз ($\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{Cl}_4$),%: Обчислено,%: C 47.65, H 2.00, N 22.23, Cl 28.13. Знайдено,%: C 47.62, H 2.06, N 22.20, Cl 28.05.

3.7.2. Методики модифікації продукту реакції азо-біс-ціанурхлориду з антраценом алкокси- та гідрокси фрагментами.

11,12-Біс-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-діазано-антрацен (2.25.a). До охолодженої в льодяній ванні суспензії 1 г (1,98 ммоль) 11,12-біс-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-діазано-антрацен (**2.24**) в 10 мл метанолу, при перемішуванні повільно додавали 4 мл розчину 3М MeONa в метанолі (12 ммоль MeONa). Температуру підтримували у діапазоні 5-10 $^\circ\text{C}$. Через 10 хвилин після додавання суспензій реакційну масу розбавляють льодяною водою (50 мл), осад фільтрують, промивають льодяною водою,

сушать у вакуумі над CaCl_2 і повторно осаджують гексаном з ацетону. Отримують білий порошок з виходом 83%. $T_{\text{топл.}} = 172\text{-}173\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.36 (т., 2 Н, $J=4.2$), 7.29 (т., 2 Н, $J=4.3$), 7.11 (т., 4 Н, $J=4.2$), 6.73 (с., 2 Н), 4.00 (с., 6 Н), 3.86 (с., 6 Н); Елементний аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4$), %: Обчислено, %: С 59.25, Н 4.56, N 23.03. Знайдено, %: С 59.20, Н 4.63, N 22.96.

Аналогічно в реакції з EtONa одержують **11,12-біс(4,6-діетокси-1,3,5-триазин-2-іл) -9,10-дигідро-9,10-діазаноантрацен (2.25.b)**, вихід продукту 85%. $T_{\text{топл.}} = 178\text{-}179\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.31 (т., 2Н, $J=4.2$), 7.25 (т., 2Н, $J=4.1$), 7.08 (т., 4Н, $J=4.1$), 6.68 (с., 2Н); 4.31 (м., 8Н), 1.42 (ш.с., 12 Н); Елементний аналіз ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4$), %: Обчислено, %: С 61.98, Н 5.57, N 20.65. Знайдено, %: С 61.93, Н 5.49, N 20.57.

11,12-біс(4,6-диізопропокси-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацен (2.25.c). Вихід 78%, $T_{\text{топл.}} = 167\text{-}168\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.30 (2 Н, т., $J=4.1$), 7.25 (2 Н, т., $J=4.2$), 7.11 (4 Н, т., $J=4.2$), 6.65 (с., 2Н), 5.65-5.30 (м., 4Н), 1.39 (д., 12Н, $J=7.0$), 1.27 (д., 12Н, $J=7.0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4$), %: Обчислено, %: С, 64.20; Н, 6.40; N, 18.72; O, 10.69. Знайдено, %: С 64.02, Н 6.35, N 18.59.

11,12-біс(4,6-дипропокси-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацен (2.25.d). Вихід 79%, $T_{\text{топл.}} = 152\text{-}153\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.32 (2 Н, т., $J=4.1$), 7.26 (2 Н, т., $J=4.2$), 7.07 (4 Н, т., $J=4.2$), 6.69 (2 Н, s), 4.29 (т., 4Н, $J=6.9$), 4.15 (т., 4Н, $J=6.9$), 2.02-1.81 (м., 8Н), 1.67 (с., 6Н), 1,15 (т., 4Н, $J=6.4$), 1,01 (т., 4Н, $J=6.4$). Елементний аналіз ($\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4$), %: Обчислено, %: С, 64.20; Н, 6.40; N, 18.72; O, 10.69. Знайдено, %: С 63.90, Н 6.34, N 18.89.

11,12-біс(4,6-дибутокси-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацен (2.25.e). Вихід 79%, $T_{\text{топл.}} = 144\text{-}145\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.32 (2 Н, т., $J=4.1$), 7.27 (2 Н, т., $J=4.2$), 7.08 (4 Н, т., $J=4.2$), 6.70 (2 Н, s), 4.27 (т., 4Н, $J=6.7$), 4.11 (т., 4Н, $J=6.7$), 1.81-1.25 (м., 22Н), 1.18 (т., 6Н, $J=6.9$), 1.05 (т., 6Н, $J=6.9$). Елементний аналіз ($\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_4$), %:

Обчислено, %: С, 66.03; Н, 7.08; N, 17.11; О, 9.77. Знайдено, %: С 65.72, Н 6.99, N 17.32.

6,6'-(9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацен-11,12-дііл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діол) (2.25.f). Вихід 85 %. $T_{\text{топл.}} = 220-221$ °С; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.38 (т., 2 Н, $J=4.2$), 7.30 (т., 2 Н, $J=4.3$), 7.13 (т., 4 Н, $J=4.2$), 6.81 (с., 2Н); Елементний аналіз ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4$), %: Обчислено, %: С, 55.82; Н, 3.28; N, 26.04; О, 14.87 Знайдено, %: С 55.70, Н 3.31, N 26.17.

3.7.3. Методики заміщення атомів хлору сполуки 2.24 N-нуклеофілами.

6,6'-(9,10-Дигідро-9,10-діазаноантрацен-11,12-дііл)-біс-(N,N,N',N'-тетраметил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.25.g). До розчину 1 г (1,98 ммоль) 11,12-біс (4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл) -9,10-дигідро-9,10-діазаноантрацену (2.24) у 5мл толуолу додають розчин диметиламіну (0,54г, 12ммоль) та триетиламіну (0,62г, 7,7ммоль) у 5мл толуолу. Реакційну масу запаювали у скляну ампулу та нагрівали при 80-90 °С протягом 2год. Після витримки реакційну масу охолоджують та промивають водою (3x5 мл), сушать сульфатом натрію та випарюють у вакуумі. Отримували ледь жовте масло, яке повільно застигає, з виходом 81%. ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.13 (т., 2Н, $J=4.2$), 7.05 (т., 2Н, $J=4.3$), 6.53 (т., 4 Н, $J=4.2$), 5.91 (с., 2Н), 3.52 (ш.с., 12 Н), 3.39 (ш.с., 12Н); Елементний аналіз ($\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_{12}$), %: Обчислено, %: С 62.43, Н 6.36, N 31.20. Знайдено, %: С 62.47, Н 6.47, N 31.31.

6,6'-(9,10-Дигідро-9,10-діазаноантрацен-11,12-дііл) біс (N, N, N', N'-тетраетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.25.h). До суспензії 1 г (1,98 ммоль) 11,12-біс (4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл) -9,10-дигідро-9,10-діазаноантрацену (2.24) у 10мл толуолу додають розчин диетиламіну (0,448 г, 7,7 ммоль) та триетиламіну (0,620 г, 7,7 ммоль) у 5 мл толуолу. Реакційну масу нагрівали у круглодонній колбі оснащений зворотнім холодильником при температурі 80-

90 °C та перемішуванні протягом 2 год., Після витримки реакційну масу охолоджують та промивають водою (3x5 мл), сушать сульфатом натрію та випарюють у вакуумі. Отримували ледь жовте масло, яке повільно застигає, з виходом 78%. ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.10 (т., 2H, $J=4.3$), 7.03 (т., 2H, $J=4.2$), 6.47 (т., 4H, $J=4.2$), 5.88 (с., 2H), 3.66 (м., 8H), 1.15 (ш.с., 12H); Елементний аналіз ($\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_{12}$), %: Обчислено, %: C 66.43, H 7.74, N 25.82. Знайдено, %: C 66.49, H 7.83, N 25.93.

6,6'-(9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацен-11,12-диіл)біс(N2,N4-дигрет-бутил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.25.i). Вихід 79%, $T_{\text{топл.}} = 122-125$ °C; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.19 (т., 2H, $J=4.1$), 7.08 (т., 2H, $J=4.2$), 6.67 (т., 4H, $J=4.2$), 6.02 (с., 2H), 1.51 (ш.с., 18H), 1.34 (ш.с., 18H). Елементний аналіз ($\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_{12}$), %: Обчислено, %: C, 66.43; H, 7.74; N, 25.82. Знайдено, %: C 66.87, H 7.81, N 25.61.

6,6'-(9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацен-11,12-диіл)біс(1,3,5-триазин-2,4-діамін) (2.25.j). Вихід 76%, $T_{\text{топл.}} = 191-192$ °C; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.25 (т., 2H, $J=4.1$), 7.19 (т., 2H, $J=4.2$), 6.81 (т., 4H, $J=4.2$), 6.38 (с., 2H), 6,20 (ш.с., 8H). Елементний аналіз ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_{12}$), %: Обчислено, %: C, 56.33; H, 4.25; N, 39.41. Знайдено, %: C 56.12, H 4.31, N 39.58.

3.8. Методики одержання продуктів реакції азо-біс-ціанурхлориду з рядом 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів.

До суспензії 10 ммоль (3aR,4S,7R,7aS)-2-((4,6-дизаміщеного-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3a,4,7,7a-тетрагідро-1H-4,7-метаноізоіндол-1,3(2H)-діону у 20 мл оцтової кислоти додали 11 ммоль (Z)-5-ариліден-4-тіоксотіазолідин-2-ону та нагрівали під зворотнім холодильником протягом трьох годин, охолодили, розбавили водою та фільтрували, одержаний осад переосадили з ДМФА/етанолу.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-феніл-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-

метанотіазоло[5',4':5,6]тіопіран[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.1.a).

Вихід 78%, $T_{\text{топл}}=246-247\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.48 (с., 1H, NH), 10.10 (с., 1H, NH), 7.64 (д., 2H, $J = 8.6$), 7.32 (т., 2H), 7.09 (т., 1H), 3.94 (с., 6H), 3.50 (м., 3H), 3.28 (м., 1H), 2.73 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.51 (м., 1H), 2.42 (д., 1H, $J = 5.4$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.5$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$),%: Обчислено: С 53.52, Н 4.12, N 15.60, S 11.91, О 14.85. Знайдено, %: С 53.21, Н 4.16, N 15.48, S 11.79.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-фторофеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-

метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.1.b).

Вихід 75%, $T_{\text{топл}}=236-237\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.53 (с., 1H, NH), 10.08 (с., 1H, NH), 7.94 (т., 2H, $J = 8.6$), 7.35 (т., 2H, $J = 8.6$), 3.93 (с., 6H), 3.50 (м., 3H), 3.27 (м., 1H), 2.72 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.32 (т., 1H, $J = 8.6$), 1.71 (д., 1H, $J = 10.0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}_2$),%: Обчислено: С 51.79, Н 3.80, N 15.10, S 11.52, О 14.37, F 3.41. Знайдено, %: С 52.13, Н 3.77, N 14.98, S 11.66.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-хлорофеніл)-7-((4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-

метанотіазоло[5',4':5,6] тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.1.c).

Вихід 76%, $T_{\text{топл}}=240-241\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.53 (с., 1H, NH), 10.12 (с., 1H, NH), 7.16 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.92 (д., 2H, $J = 8.5$), 3.92 (с., 6H), 3.51 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.72 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.39 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.6$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.2$). Елементний аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}_2$),%: Обчислено: С 50.30, Н 3.69, N 14.67, S 11.19, Cl 6.19, О 13.96. Знайдено, %: С 50.68, Н 3.61, N 14.59, S 11.24.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-бромофеніл)-7-((4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-

метанотіазоло[5',4':5,6] тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.1.d).

Вихід 78%, $T_{\text{топл}}=227-228$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.51 (с., 1H, NH), 10.21 (с., 1H, NH), 7.19 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.98 (д., 2H, $J = 8.5$), 3.92 (с., 6H), 3.50 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.32 (т., 1H, $J = 8.6$), 1.70 (д., 1H, $J = 9.8$). Елементний аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{O}_5\text{S}_2$),%: Обчислено: С 46.68, Н 3.43, N 13.61, S 10.38, О 12.95, Br 12.94. Знайдено, %: С 46.39, Н 3.40, N 13.73, S 10.49.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-метоксифеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.1.e).

Вихід 75%, $T_{\text{топл}}=241-242$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.55 (с., 1H, NH), 10.08 (с., 1H, NH), 7.25 (д., 2H, $J = 8.4$), 6.95 (д., 2H, $J = 8.4$), 3.93 (с., 6H), 3.78 (с., 3H), 3.50 (м., 3H), 3.31 (м., 1H), 2.73 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.51 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.28 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.71 (д., 1H, $J = 10.1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$),%: Обчислено: С 52.81, Н 4.25, N 14.78, S 11.28, О 16.88. Знайдено, %: С 53.17, Н 4.19, N 14.64, S 11.17.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-(диметиламіно)феніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.1.f).

Вихід 69%, $T_{\text{топл}} > 250$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.65 (с., 1H, NH), 10.17 (с., 1H, NH), 7.04 (д., 2H, $J = 8.6$), 6.65 (д., 2H, $J = 8.6$), 3.92 (с., 6H), 3.51 (м., 3H), 3.32 (м., 1H), 2.77 (с., 6H), 2.70 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.42 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.31 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.70 (д., 1H, $J = 9.9$). Елементний аналіз ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2$),%: Обчислено: С 53.69, Н 4.68, N 16.86, S 11.02, О 13.75. Знайдено, %: С 54.01, Н 4.63, N 16.77, S 10.96.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диетокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-феніл-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.2.a). Вихід 76%, $T_{\text{топл}} = 210-211$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.49 (с., 1H, NH), 10.07 (с., 1H, NH), 7.67 (д., 2H, $J = 8.5$), 7.35 (т., 2H), 7.12 (т., 1H), 4.51 (кв., 4H, $J = 7.7$), 3.55 (м., 3H), 3.31 (м., 1H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.4$), 2.52 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.29 (т.,

1H, $J = 8.8$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.1$), 1.49 (т., 6H, $J = 7.7$). Елементний аналіз ($C_{26}H_{26}N_6O_5S_2$),%: Обчислено: С 55.11, Н 4.63, N 14.83, S 11.32, О 14.12. Знайдено, %: С 54.82, Н 4.59, N 14.94, S 11.47.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диетокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-фторофеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.2.b).

Вихід 74%, $T_{\text{топл}}=223-224$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.54 (с., 1H, NH), 10.03 (с., 1H, NH), 7.97 (т., 2H, $J = 8.5$), 7.37 (т., 2H, $J = 8.5$), 4.50 (кв., 4H, $J = 7.7$), 3.56 (м., 3H), 3.27 (м., 1H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.70 (д., 1H, $J = 9.9$), 1.49 (т., 6H, $J = 7.7$). Елементний аналіз ($C_{26}H_{25}N_6O_5S_2F$),%: Обчислено: С 53.41, Н 4.31, N 14.37, S 10.97, О 13.68, F 3.25. Знайдено, %: С 53.09, Н 4.28, N 14.25, S 11.08.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-хлорофеніл)-7-((4,6-диетокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.2.c).

Вихід 73%, $T_{\text{топл}}=241-242$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.52 (с., 1H, NH), 10.15 (с., 1H, NH), 7.17 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.94 (д., 2H, $J = 8.5$), 4.50 (кв., 4H, $J = 7.7$), 3.53 (м., 3H), 3.31 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.52 (м., 1H), 2.43 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.31 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.0$), 1.48 (т., 6H, $J = 7.7$). Елементний аналіз ($C_{26}H_{25}N_6O_5S_2Cl$),%: Обчислено: С 51.95, Н 4.19, N 13.98, S 10.67, О 13.31, Cl 5.90. Знайдено, %: С 52.28, Н 4.14, N 14.11, S 10.75.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-бромофеніл)-7-((4,6-диетокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.2.d).

Вихід 77%, $T_{\text{топл}}=219-221$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.52 (с., 1H, NH), 10.25 (с., 1H, NH), 7.18 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.96 (д., 2H, $J = 8.5$), 4.51 (кв., 4H, $J = 7.7$), 3.57 (м., 3H), 3.28 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.28 (т., 1H, $J = 8.6$), 1.70 (д., 1H, $J = 9.8$), 1.48 (т., 6H, $J = 7.7$). Елементний аналіз ($C_{26}H_{25}N_6O_5S_2Br$),%: Обчислено: С 48.38, Н 3.90, N 13.02, S 9.93, О 12.39, Br 12.38. Знайдено, %: С 48.71, Н 3.94, N 12.90, S 10.11.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диетокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-метоксифеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-

метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.2.e).

Вихід 74%, $T_{\text{топл}}=201-203$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 1.56 (с., 1H, NH), 10.05 (с., 1H, NH), 7.26 (д., 2H, $J = 8.1$), 6.97 (д., 2H, $J = 8.1$), 4,50 (кв., 4H, $J = 7.7$), 3.78 (с., 3H), 3.57 (м., 3H), 3.29 (м., 1H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.7$), 2.52 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.8$), 1.71 (д., 1H, $J = 10.0$), 1,49 (т., 6H, $J = 7.7$). Елементний аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$),%: Обчислено: С 54.35, Н 4.73, N 14.09, S 10.75, О 16.09. Знайдено, %: С 53.94, Н 4.69, N 13.99, S 11.67.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диетокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-(диметиламіно)феніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-

метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.2.f).

Вихід 67%, $T_{\text{топл}}=239-242$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.68 (с., 1H, NH), 10.21 (с., 1H, NH), 7.05 (д., 2H, $J = 8.1$), 6.67 (д., 2H, $J = 8.1$), 4,51 (кв., 4H, $J = 7.7$), 3.52 (м., 3H), 3.30 (м., 1H), 2.79 (с., 6H), 2.71 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.39 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.1$), 1,49 (т., 6H, $J = 7.7$). Елементний аналіз ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2$),%: Обчислено: С 55.16, Н 5.12, N 16.08, S 10.52, О 13.12. Знайдено, %: С 54.86, Н 5.09, N 16.01, S 10.47.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-дипропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-феніл-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-

метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.3.a).

Вихід 75%, $T_{\text{топл}}=218-220$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.45 (с., 1H, NH), 10.07 (с., 1H, NH), 7.66 (д., 2H, $J = 8.6$), 7.33 (т., 2H), 7.13 (т., 1H), 4,29 (т., 4H, $J = 7,0$), 3.51 (м., 3H), 3.28 (м., 1H), 2.70 (д., 1H, $J = 5.5$), 2.51 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.31 (т., 1H, $J = 8.8$), 1,83 (ск., 4H, $J = 7,2$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.1$), 1,10 (т., 6H, $J = 7,3$). Елементний аналіз ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$),%: Обчислено: С 56.55, Н 5.08, N 14.13, S 10.78, О 13.45. Знайдено, %: С 56.61, Н 5.04, N 14.22, S 10.84.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-дипропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-фторофеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-

метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.3.b).

Вихід 71%, $T_{\text{топл}}=234-236$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.56 (с., 1H, NH), 10.09 (с., 1H, NH), 7.96 (т., 2H, $J = 8.5$), 7.35 (т., 2H, $J = 8.5$), 4,29 (т., 4H, $J = 7,1$), 3.53 (м., 3H), 3.29 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.52 (м., 1H), 2.42 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.29 (т., 1H, $J = 8.6$), 1,84 (ск., 4H, $J = 7,2$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.1$), 1,09 (т., 6H, $J = 7,3$). Елементний аналіз (C₂₈H₂₉N₆O₅S₂F),%: Обчислено: С 54.89, Н 4.77, N 13.72, S 10.47, О 13.06, F 3.10. Знайдено, %: С 54.93, Н 4.75, N 13.69, S 10.51.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-хлорофеніл)-7-((4,6-дипропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.3.c).

Вихід 72%, $T_{\text{топл}}=216-217$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.52 (с., 1H, NH), 10.13 (с., 1H, NH), 7.15 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.93 (д., 2H, $J = 8.5$), 4,29 (т., 4H, $J = 7,0$), 3.55 (м., 3H), 3.30 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.5$), 2.52 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.9$), 1,84 (ск., 4H, $J = 7,2$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.1$), 1,10 (т., 6H, $J = 7,2$). Елементний аналіз (C₂₈H₂₉N₆O₅S₂Cl),%: Обчислено: С 53.45, Н 4.65, N 13.36, S 10.19, О 12.71, Cl 5.63. Знайдено, %: С 53.60, Н 4.68, N 13.28, S 10.21.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-бромофеніл)-7-((4,6-дипропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.3.d).

Вихід 76%, $T_{\text{топл}}=205-207$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.53 (с., 1H, NH), 10.22 (с., 1H, NH), 7.19 (д., 2H, $J = 8.4$), 6.98 (д., 2H, $J = 8.4$), 4,29 (т., 4H, $J = 7,0$), 3.52 (м., 3H), 3.29 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.52 (м., 1H), 2.38 (д., 1H, $J = 5.4$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.9$), 1,85 (ск., 4H, $J = 7,2$), 1.70 (д., 1H, $J = 9.9$), 1,10 (т., 6H, $J = 7,3$). Елементний аналіз (C₂₈H₂₉N₆O₅S₂Br),%: Обчислено: С 49.93, Н 4.34, N 12.48, S 9.52, О 11.88, Br 11.86. Знайдено, %: С 50.03, Н 4.32, N 12.53, S 9.58.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-дипропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-метоксифеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.3.e).

Вихід 72%, $T_{\text{топл}}=194-195$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.57

(с., 1H, NH), 10.11 (с., 1H, NH), 7.25 (д., 2H, $J = 8.3$), 6.95 (д., 2H, $J = 8.3$), 4.29 (т., 4H, $J = 7.0$), 3.77 (с., 3H), 3.58 (м., 3H), 3.31 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.52 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 5.4$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.84 (ск., 4H, $J = 7.2$), 1.69 (д., 1H, $J = 10.1$), 1.11 (т., 6H, $J = 7.2$). Елементний аналіз ($C_{29}H_{32}N_6O_6S_2$),%: Обчислено: С 55.76, Н 5.16, N 13.45, S 10.26, О 15.37. Знайдено, %: С 55.79, Н 5.19, N 13.40, S 10.33.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-(диметиламіно)феніл)-7-((4,6-дипропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.3.f).

Вихід 69%, $T_{\text{топл}}=238-240$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.67 (с., 1H, NH), 10.19 (с., 1H, NH), 7.06 (д., 2H, $J = 8.2$), 6.64 (д., 2H, $J = 8.2$), 4.28 (т., 4H, $J = 7.1$), 3.52 (м., 3H), 3.27 (м., 1H), 2.77 (с., 6H), 2.70 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.52 (м., 1H), 2.39 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.1$), 1.10 (т., 6H, $J = 7.3$). Елементний аналіз ($C_{30}H_{35}N_7O_5S_2$),%: Обчислено: С 56.50, Н 5.53, N 15.37, S 10.05, О 12.54. Знайдено, %: С 56.42, Н 5.49, N 15.25, S 9.95.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диізопропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-феніл-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.4.a).

Вихід 78%, $T_{\text{топл}}=227-229$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.48 (с., 1H, NH), 10.10 (с., 1H, NH), 7.65 (д., 2H, $J = 8.6$), 7.32 (т., 2H), 7.12 (т., 1H), 5.71-5.56 (м., 2H), 3.53 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.51 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.31 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.3$), 1.41 (д., 12H, $J = 7.1$). Елементний аналіз ($C_{28}H_{30}N_6O_5S_2$),%: Обчислено: С 56.55, Н 5.08, N 14.13, S 10.78, О 13.45. Знайдено, %: С 56.49, Н 5.11, N 14.05, S 10.86.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диізопропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-фторофеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.4.b).

Вихід 74%, $T_{\text{топл}}=232-234$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.54 (с., 1H, NH), 10.08 (с., 1H, NH), 7.95 (т., 2H, $J = 8.6$), 7.34 (т., 2H, $J = 8.6$), 5.70-5.55 (м., 2H), 3.56 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.73 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.52 (м., 1H), 2.38 (д., 1H, J

= 4.9), 2.30 (т., 1H, $J = 8.7$), 1.71 (д., 1H, $J = 10.1$), 1.40 (д., 12H, $J = 7.0$).
 Елементний аналіз (C₂₈H₂₉N₆O₅S₂F),%: Обчислено: С 54.89, Н 4.77, N 13.72, S 13.06, О 13.06, F 3.10. Знайдено, %: С 54.61, Н 4.72, N 13.62, S 12.99.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-хлорофеніл)-7-((4,6-диізопропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4а,5,5а,8а,9,9а,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.4.c).

Вихід 75%, $T_{\text{топл}}=227-229$ °С, ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.52 (с., 1H, NH), 10.13 (с., 1H, NH), 7.17 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.93 (д., 2H, $J = 8.5$), 5.70-5.55 (м., 2H), 3.54 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.52 (м., 1H), 2.42 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.32 (т., 1H, $J = 9.0$), 1.70 (д., 1H, $J = 9.9$), 1.40 (д., 12H, $J = 7.0$). Елементний аналіз (C₂₈H₂₉N₆O₅S₂Cl),%: Обчислено: С 53.45, Н 4.65, N 13.36, S 10.19, О 12.71, Cl 5.63. Знайдено, %: С 53.20, Н 4.68, N 13.28, S 10.09.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-бромофеніл)-7-((4,6-диізопропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4а,5,5а,8а,9,9а,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.4.d).

Вихід 77%, $T_{\text{топл}}=233-236$ °С, ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.53 (с., 1H, NH), 10.25 (с., 1H, NH), 7.18 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.96 (д., 2H, $J = 8.5$), 5.69-5.54 (м., 2H), 3.58 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.6$), 2.51 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.28 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.71 (д., 1H, $J = 10.0$), 1.41 (д., 12H, $J = 7.2$). Елементний аналіз (C₂₈H₂₉N₆O₅S₂Br),%: Обчислено: С 49.93, Н 4.34, N 12.48, S 9.52, О 11.88. Знайдено, %: С 50.19, Н 4.29, N 12.51, S 9.58.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диізопропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-метоксифеніл)-3,4а,5,5а,8а,9,9а,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.4.e).

Вихід 71%, $T_{\text{топл}}=218-220$ °С, ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м.ч. (J , Гц): 11.56 (с., 1H, NH), 10.08 (с., 1H, NH), 7.26 (д., 2H, $J = 8.1$), 6.98 (д., 2H), 5.70-5.55 (м., 2H), 3.77 (с., 3H), 3.59 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.72 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.39 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.6$), 1.71 (д., 1H, $J = 10.1$), 1.42 (д., 12H, $J = 7.0$). Елементний аналіз (C₂₉H₃₂N₆O₆S₂),%: Обчислено: С 55.76, Н 5.16, N 13.45, S 10.26, О 15.37. Знайдено, %: С 55.51, Н 5.19, N 13.36, S 10.30.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-диізопропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-(диметиламіно)феніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.4.f). Вихід 68%, $T_{\text{топл}}=244-246$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.68 (с., 1H, NH), 10.20 (с., 1H, NH), 7.03 (д., 2H, $J = 8.6$), 6.64 (д., 2H, $J = 8.6$), 5.71-5.56 (м., 2H), 3.52 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.77 (с., 6H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.7$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.29 (т., 1H, $J = 8.8$), 1.70 (д., 1H, $J = 9.9$), 1.41 (д., 12H, $J = 7.1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2$),%: Обчислено: С 56.50, Н 5.53, N 15.37, S 10.05, O 12.54. Знайдено, %: С 56.42, Н 5.48, N 15.46, S 9.93.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-дибутокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-феніл-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.5.a). Вихід 76%, $T_{\text{топл}}=199-201$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.45 (с., 1H, NH), 10.12 (с., 1H, NH), 7.63 (д., 2H, $J = 8.6$), 7.31 (т., 2H), 7.10 (т., 1H), 4.42 (т., 4H, $J = 6,7$), 3.52 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.31 (т., 1H, $J = 8.7$), 1.82-1.45 (м., 9H), 0.93 (т., 6H, $J = 7,1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$),%: Обчислено: С 57.86, Н 5.50, N 13.50, S 10.30, O 12.85. Знайдено, %: С 58.09, Н 5.52, N 13.12, S 10.28.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-дибутокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-фторофеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.5.b). Вихід 72%, $T_{\text{топл}}=206-208$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.56 (с., 1H, NH), 10.09 (с., 1H, NH), 7.94 (т., 2H, $J = 8.5$), 7.35 (т., 2H, $J = 8.5$), 4.41 (т., 4H, $J = 6,7$), 3.50 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.43 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.32 (т., 1H, $J = 8.6$), 1.82-1.44 (м., 9H), 0.92 (т., 6H, $J = 7,0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{F}$),%: Обчислено: С 56.24, Н 5.19, N 13.12, S 10.01, O 12.48. Знайдено, %: С 55.97, Н 5.22, N 13.07, S 9.95.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-хлорофеніл)-7-((4,6-дибутокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.5.c).

Вихід 77%, $T_{\text{топл}}=197-198\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.52 (с., 1H, NH), 10.06 (с., 1H, NH), 7.15 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.90 (д., 2H, $J = 8.5$), 4.40 (т., 4H, $J = 6,7$), 3.55 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.81-1.46 (м., 9H), 0.93 (т., 6H, $J = 7,1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}$),%: Обчислено: С 54.83, Н 5.06, N 12.79, S 9.76, О 12.17, Cl 5.39. Знайдено, %: С 54.99, Н 5.02, N 12.91, S 9.81.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-10-(4-бромофеніл)-7-((4,6-дibuтокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3- f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.5.d).

Вихід 74%, $T_{\text{топл}}=186-188\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.53 (с., 1H, NH), 10.24 (с., 1H, NH), 7.17 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.97 (д., 2H, $J = 8.5$), 4.42 (т., 4H, $J = 6,7$), 3.57 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.29 (т., 1H, $J = 8.7$), 1.82-1.46 (м., 9H), 0.91 (т., 6H, $J = 7,1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{Br}$),%: Обчислено: С 51.35, Н 4.74, N 11.98, S 9.14, О 11.40, Br 11.39. Знайдено, %: С 51.58, Н 4.69, N 12.03, S 9.20.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-дibuтокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-метоксифеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3- f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.5.e).

Вихід 68%, $T_{\text{топл}}=202-204\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.58 (с., 1H, NH), 10.07 (с., 1H, NH), 7.26 (д., 2H, $J = 8.1$), 6.95 (д., 2H), 4.41 (т., 4H, $J = 6,7$), 3.77 (с., 3H), 3.52 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.6$), 1.80-1.45 (м., 9H), 0.94 (т., 6H, $J = 7,0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$),%: Обчислено: С 57.04, Н 5.56, N 12.87, S 9.82, О 14.71. Знайдено, %: С 56.83, Н 5.58, N 12.96, S 9.78.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-дibuтокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-(диметиламіно)феніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3- f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.5.f).

Вихід 65%, $T_{\text{топл}}=217-220\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.64 (с., 1H, NH), 10.17 (с., 1H, NH), 7.05 (д., 2H, $J = 8.6$), 6.67 (д., 2H, $J = 8.6$), 4.41 (т., 4H, $J = 6,7$), 3.51 (м., 3H), 3.26 (м., 1H), 2.77 (с., 6H), 2.71 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.52 (м.,

1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.29 (т., 1H, $J = 8.8$), 1.83-1.47 (м., 9H), 0.92 (т., 6H, $J = 7.0$). Елементний аналіз ($C_{32}H_{39}N_7O_5S_2$),%: Обчислено: С 57.73, Н 5.90, N 14.73, S 9.63, О 12.01. Знайдено, %: С 57.66, Н 5.87, N 14.60, S 9.59.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-феніл-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.6.a).

Вихід 68%, $T_{\text{топл}}=172-174$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.44 (с., 1H, NH), 10.09 (с., 1H, NH), 7.63 (д., 2H, $J = 8.6$), 7.31 (т., 2H), 7.09 (т., 1H), 3.52 (м., 3H), 3.36 (м., 1H), 3.22 (с., 12H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.5$), 2.51 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.28 (т., 1H, $J = 8.7$), 1.72 (д., 1H, $J = 10.1$). Елементний аналіз ($C_{26}H_{28}N_8O_5S_2$),%: Обчислено: С 55.30, Н 5.00, N 19.84, S 11.36, О 8.50. Знайдено, %: С 55.02, Н 4.97, N 19.95, S 11.25.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-фторофеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.6.b).

Вихід 64%, $T_{\text{топл}}=185-187$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.58 (с., 1H, NH), 10.08 (с., 1H, NH), 7.94 (т., 2H, $J = 8.5$), 7.35 (т., 2H, $J = 8.5$), 3.56 (м., 3H), 3.34 (м., 1H), 3.20 (с., 12H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.52 (м., 1H), 2.38 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.29 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.0$). Елементний аналіз ($C_{26}H_{27}N_8O_3S_2F$),%: Обчислено: С 53.60, Н 4.67, N 19.23, S 11.00, О 8.24, F 3.26. Знайдено, %: С 53.31, Н 4.61, N 19.41, S 11.09.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-хлорофеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.6.c).

Вихід 66%, $T_{\text{топл}}=176-178$ °С, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.56 (с., 1H, NH), 10.13 (с., 1H, NH), 7.17 (д., 2H, $J = 8.5$), 6.94 (д., 2H, $J = 8.5$), 3.59 (м., 3H), 3.35 (м., 1H), 3.23 (с., 12H), 2.73 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.52 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 4.9$), 2.31 (т., 1H, $J = 8.6$), 1.71 (д., 1H, $J = 10.0$). Елементний аналіз ($C_{26}H_{27}N_8O_3S_2Cl$),%: Обчислено: С 52.12, Н 4.54, N 18.70, S 10.70, О 8.01. Знайдено, %: С 51.84, Н 4.49, N 18.83, S 10.81.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-бромофеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.6.d).

Вихід 68%, $T_{\text{топл}}=171-173\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.52 (с., 1H, NH), 10.23 (с., 1H, NH), 7.21 (д., 2H, $J = 8.5$), 7.01 (д., 2H, $J = 8.5$), 3.51 (м., 3H), 3.37 (м., 1H), 3.21 (с., 12H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.7$), 2.50 (м., 1H), 2.39 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.29 (т., 1H, $J = 8.8$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2\text{Br}$),%: Обчислено: С 48.52, Н 4.23, N 17.41, S 9.96, О 7.46. Знайдено, %: С 48.36, Н 4.26, N 17.32, S 9.85.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-метоксифеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.6.e).

Вихід 62%, $T_{\text{топл}}=188-190\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.59 (с., 1H, NH), 10.10 (с., 1H, NH), 7.27 (д., 2H, $J = 8.1$), 6.98 (д., 2H, $J = 8.1$), 3.79 (с., 3H), 3.58 (м., 3H), 3.34 (м., 1H), 3.20 (с., 12H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.51 (м., 1H), 2.42 (д., 1H, $J = 5.0$), 2.31 (т., 1H, $J = 8.7$), 1.72 (д., 1H, $J = 10.1$). Елементний аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$),%: Обчислено: С 54.53, Н 5.08, N 18.84, S 10.78, О 10.76. Знайдено, %: С 54.85, Н 5.04, N 18.71, S 11.04.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-(диметиламіно)феніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.6.f).

Вихід 64%, $T_{\text{топл}}=176-179\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.65 (с., 1H, NH), 10.17 (с., 1H, NH), 7.03 (д., 2H, $J = 8.6$), 6.63 (д., 2H, $J = 8.6$), 3.53 (м., 3H), 3.34 (м., 1H), 3.25 (с., 12H), 2.77 (с., 6H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.7$), 2.52 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.27 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.0$). Елементний аналіз ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}_2$),%: Обчислено: С 55.34, Н 5.47, N 20.74, S 10.55, О 7.90. Знайдено, %: 55.47, Н 5.43, N 20.58, S 10.63.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-феніл-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.7.a).

Вихід 67%, $T_{\text{топл}}=157-161$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.45 (с., 1H, NH), 10.08 (с., 1H, NH), 7.66 (д., 2H, $J = 8.5$), 7.35 (т., 2H), 7.14 (т., 1H), 3.59 (м., 3H), 3.39 (кв., 8H, $J = 7.0$), 3.27 (м., 1H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.52 (м., 1H), 2.40 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.30 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.71 (д., 1H, $J = 10.1$), 0,94 (т., 12H, $J = 7.1$).
Елементний аналіз ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2$),%: Обчислено: С 58.04, Н 5.85, N 18.05, S 10.33, О 7.73. Знайдено, %: С 57.74, Н 5.82, N 17.93, S 10.42.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-фторофеніл)-3,4а,5,5а,8а,9,9а,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.7.b).

Вихід 65%, $T_{\text{топл}}=165-169$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.59 (с., 1H, NH), 10.05 (с., 1H, NH), 7.97 (т., 2H, $J = 8.5$), 7.38 (т., 2H, $J = 8.5$), 3.57 (м., 3H), 3.39 (кв., 8H, $J = 7.0$), 3.29 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.51 (м., 1H), 2.39 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.27 (т., 1H, $J = 8.6$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.3$), 0,95 (т., 12H, $J = 7.0$).
Елементний аналіз ($\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2\text{F}$),%: Обчислено: С 56.41, Н 5.52, N 17.54, S 10.04, О 7.51. Знайдено, %: С 56.30, Н 5.49, N 17.41, S 10.15.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-хлорофеніл)-3,4а,5,5а,8а,9,9а,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.7.c).

Вихід 64%, $T_{\text{топл}}=168-172$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.55 (с., 1H, NH), 10.13 (с., 1H, NH), 7.19 (д., 2H, $J = 8.6$), 6.95 (д., 2H, $J = 8.6$), 3.63 (м., 3H), 3.40 (кв., 8H, $J = 7.0$), 3.27 (м., 1H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.5$), 2.51 (м., 1H), 2.38 (д., 1H, $J = 5.1$), 2.29 (т., 1H, $J = 8.8$), 1.71 (д., 1H, $J = 9.9$), 0,94 (т., 12H, $J = 7.1$).
Елементний аналіз ($\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}$),%: Обчислено: С 54.99, Н 5.38, N 17.10, S 9.79, О 7.33. Знайдено, %: С 54.63, Н 5.35, N 16.98, S 9.94.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-бромофеніл)-3,4а,5,5а,8а,9,9а,10-октагідро-5,9-метаногіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.7.d).

Вихід 67%, $T_{\text{топл}}=157-160$ °C, ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.54 (с., 1H, NH), 10.25 (с., 1H, NH), 7.21 (д., 2H, $J = 8.5$), 7.00 (д., 2H, $J = 8.5$), 3.59 (м., 3H), 3.39 (кв., 8H, $J = 7.0$), 3.31 (м., 1H), 2.73 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.52 (м., 1H), 2.40 (д.,

1H, $J = 5.0$), 2.31 (т., 1H, $J = 9.1$), 1.71 (д., 1H, $J = 10.0$), 0,93 (т., 12H, $J = 7.0$).
 Елементний аналіз ($C_{30}H_{35}N_8O_3S_2Br$),%: Обчислено: С 51.50, Н 5.04, N 16.02, S 9.16, О 6.86, Br 11.42. Знайдено, %: С 51.31, Н 5.00, N 15.95, S 9.21.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-метоксифеніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.7.e).

Вихід 65%, $T_{\text{топл}}=143-147$ °C, 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.58 (с., 1H, NH), 10.07 (с., 1H, NH), 7.26 (д., 2H, $J = 8.2$), 6.97 (д., 2H, $J = 8.2$), 3.77 (с., 3H), 3.61 (м., 3H), 3.41 (кв., 8H, $J = 7.0$), 3.30 (м., 1H), 2.71 (д., 1H, $J = 5,1$), 2.51 (м., 1H), 2.41 (д., 1H, $J = 5.3$), 2.29 (т., 1H, $J = 8.7$), 1.70 (д., 1H, $J = 9.9$), 0,95 (т., 12H, $J = 7.0$). Елементний аналіз ($C_{31}H_{38}N_8O_4S_2$),%: Обчислено: С 57.21, Н 5.89, N 17.22, S 9.85, О 9.83. Знайдено, %: С 56.87, Н 5.86, N 17.18, S 9.92.

(4aRS,5RS,5aSR,8aSR,9SR,9aRS,10SR)-7-((4,6-біс(диетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-10-(4-(диметиламіно)феніл)-3,4a,5,5a,8a,9,9a,10-октагідро-5,9-метанотіазоло[5',4':5,6]тіопірано[2,3-f]ізоіндол-2,6,8(7H)-тріон (2.34.7.f).

Вихід 61%, $T_{\text{топл}}=177-182$ °C, 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6), δ , м.ч. (J , Гц): 11.67 (с., 1H, NH), 10.17 (с., 1H, NH), 7.07 (д., 2H, $J = 8.6$), 6.68 (д., 2H, $J = 8.6$), 3.63 (м., 3H), 3.40 (кв., 8H, $J = 7.0$), 3.27 (м., 1H), 2.77 (с., 6H), 2.72 (д., 1H, $J = 5.6$), 2.52 (м., 1H), 2.39 (д., 1H, $J = 5.2$), 2.29 (т., 1H, $J = 8.9$), 1.70 (д., 1H, $J = 10.1$), 0,95 (т., 12H, $J = 7.1$). Елементний аналіз ($C_{32}H_{41}N_9O_3S_2$),%: Обчислено: С 57.90, Н 6.23, N 18.99, S 9.66, О 7.23. Знайдено, %: С 57.71, Н 6.20, N 18.83, S 9.74.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

4.1. Експериментальна біологічна активність

Ряд одержаних продуктів, що виявилися стійкими до дії ДМСО, були передані на дослідження антигрибкової та антибактеріальної активності, що проводились на кафедрі ТБСФБ НУ «Львівська політехніка».

Дослідження антибактеріальної активності проводили методом дифузії розчину речовини в агар (метод лунок). Для тест-культур бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* використовували поживне середовище – 2%-ий м'ясопептонний агар (МПА) [182,183].

При визначенні фунгіцидної активності для тест-культур грибів *Aspergillus niger* і *Candida tenuis* використовували поживне середовище – 2%-ий сусло-агар (СА) [182,183].

Результати активності сполук оцінювали за діаметром зон пригнічення росту мікроорганізмів. Параметри оцінки наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Параметри оцінювання результатів активності
за методом дифузії речовини в агар

№ п/п	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм	Ступінь чутливості мікроорганізмів
1.	05 – 15	малочутливий
2.	16 – 25	чутливий
3.	> 25	високочутливий

4.1.1. Визначення антимікробної активності продуктів циклоконденсації азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-карбодієнами.

При аналізі даних проведеного експерименту вивчення протимікробної активності синтезованих похідних азо-біс-ціанурхлориду та 1,3-карбодієнів **2.7.1-5** встановлено, що частина сполук виявили незначну антимікробну активність, про що свідчать дані табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Результати антимікробної активності досліджуваних сполук **2.7.1-5**.

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1	2	3	4	5	6	7
2.7.1	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.7.2	0,5	0	0	0	10,4	11,4
	0,1	0	0	0	9,4	9,5
2.7.3	0,5	0	0	0	5,7	8,1
	0,1	0	0	0	3,9	7,2
2.7.4	0,5	0	0	13,6	9,7	0
	0,1	0	0	9,7	6,0	0
2.7.5	0,5	0	0	0	7,9	9,0
	0,1	0	0	0	6,7	7,1

На основі даних табл. 4.2, можна зробити висновок, що вираженою активністю по відношенню до *Mycobacterium luteum* володіє сполука **2.7.4**. Активністю по відношенню до *Escherichia coli* не характеризуються жодна з сполук. Активність по відношенню до *Candida tenuis* відмічена для всіх сполук крім **2.7.1**, а по відношенню до *Aspergillus niger* відмічена для сполук **2.7.2, 2.7.3** та **2.7.5**.

4.1.2. Визначення антимікробної активності синтезованих продуктів модифікації алкокси- та гідрокси фрагментами

При аналізі даних проведеного експерименту вивчення протимікробної активності синтезованих тетраалкокси- та тетрагідроксипохідних сполук **2.9.1-4.a-f.** на основі продуктів взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-карбодієнами **2.7.1-4** виявлено помірну та яскраво виражену активність сполук, про що свідчать дані табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Результати антимікробної активності досліджуваних сполук **2.9.1-3.a-f.**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1	2	3	4	5	6	7
2.9.1.a	0,5	0	9.0	11.7	22.0	17.0
	0,1	0	6.0	10.4	21.0	16.0
2.9.1.b	0,5	0	19.2	10.7	0	0
	0,1	0	16.7	0	0	0
2.9.1.c	0,5	0	0	25.6	21.9	18.4
	0,1	0	0	22.3	20.8	16.1
2.9.1.d	0,5	0	11.7	22.8	22.0	15.0
	0,1	0	9.8	21.6	21.4	11.0
2.9.1.e	0,5	0	8.7	17.7	11.4	11.6
	0,1	0	6.4	14.4	8.1	7.9
2.9.1.f	0,5	0	19.0	17.7	0	0
	0,1	0	16.0	16.0	0	0
2.9.2.a	0,5	0	0	24.4	21.3	17.0
	0,1	0	0	18.3	13.0	13.0
2.9.2.b	0,5	0	12.5	19.7	13.2	12.0
	0,1	0	11.4	15.4	8.7	7.3
2.9.2.c	0,5	0	13.2	27.3	0	0
	0,1	0	11.0	22.8	0	0
2.9.2.d	0,5	0	0	24.3	21.9	16.2
	0,1	0	0	21.0	15.4	13.7
2.9.2.e	0,5	0	9.2	11.3	20.0	18.1
	0,1	0	6.7	10.1	14.5	14.7

1	2	3	4	5	6	7
2.9.2.f	0,5	0	0	11.7	0	0
	0,1	0	0	6,0	0	0
2.9.3.a	0,5	0	0	20.1	16.8	16.1
	0,1	0	0	15.7	11.2	12.8
2.9.3.b	0,5	0	11.3	14.3	12.9	11.5
	0,1	0	9.2	10.2	8.9	8.1
2.9.3.c	0,5	0	12.8	24.5	0	0
	0,1	0	9.6	20.3	0	0
2.9.3.d	0,5	0	0	18.2	17.6	12.3
	0,1	0	0	15.1	13.1	9.5
2.9.3.e	0,5	0	9.0	9.4	20.0	18.1
	0,1	0	5.9	7.1	14.5	14.7
2.9.3.f	0,5	0	0	9.6	0	0
	0,1	0	0	6,1	0	0
2.9.4.a	0,5	0	21.7	27.3	23.9	17.4
	0,1	0	19.8	22.1	21.8	13.1
2.9.4.b	0,5	0	18.7	24.0	22.0	17.0
	0,1	0	16.4	21.0	21.0	16.0
2.9.4.c	0,5	0	9.0	10.7	12.0	11.0
	0,1	0	6.0	8.4	8.1	7.0
2.9.4.d	0,5	0	0	10.7	0	0
	0,1	0	0	6.0	0	0
2.9.4.e	0,5	0	13.5	24.0	22.0	17.0
	0,1	0	11.4	18.8	21.0	16.0
2.9.4.f	0,5	0	11.2	14.7	12.0	11.0
	0,1	0	8.0	11.4	8.1	7.0

Як видно з результатів наведених у табл. 4.3, сполука **2.9.3.a** показала найвищу активність відносно всього спектру досліджуваних мікроорганізмів крім *E.coli*, а сполуки **2.9.1.a,b,f**, **2.9.2.a,f**, **2.9.3.b,c,f**, **2.9.4.d** показали помірну активність тільки по відношенню до *Mycobacterium luteum*. Виходячи з хімічної структури сполуки **2.9.4.a** яскраво виражену активність можна пояснити наявністю у будові молекули норборненового та метоксильного фрагментів, що володіють високою біоактивністю та біодоступністю.

4.1.3. Визначення антимікробної активності синтезованих продуктів модифікації аміновмісними замісниками

В результаті мікробіологічних досліджень синтезованих сполук **2.10.1-4.g-j** (амінозаміщених похідних сполук **2.7.1-4**) встановлено, що частина сполук виявила незначну антимікробну активність проте виявлено сполуку **2.10.4.j** з вираженою активністю щодо *St.aureus* (таблиця 4.4).

Дані досліджень показали, що тест-культури бактерії *Escherichia coli* виявились нечутливими до синтезованих похідних у діапазоні досліджуваних концентрацій.

Також виявлено залежність прояву спектру антимікробної активності у випадку дослідження модифікованих продуктів, встановлено, що введення аміногрупи веде до втрати протигрибкової активності на відміну від відповідних алкоксипохідних.

Таблиця 4.4

Результати антимікробної активності досліджуваних сполук **2.10.1-3.g-j**.

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікрорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1	2	3	4	5	6	7
2.10.1.g	0,5	0	0	21.9	11.9	15.4
	0,1	0	0	19.6	10.8	12.1
2.10.1.h	0,5	0	11.5	18.8	12.0	13.0
	0,1	0	9.5	14.6	11.4	10.0
2.10.1.i	0,5	0	8.6	19.7	9.4	10.6
	0,1	0	6.7	16.4	5.1	7.9
2.10.1.j	0,5	0	17.0	17.8	0	0
	0,1	0	14.1	15.1	0	0
2.10.2.g	0,5	0	11.0	21.4	11.3	14.0
	0,1	0	8.7	18.9	11.0	11.0
2.10.2.h	0,5	0	12.5	19.9	11.0	10.0
	0,1	0	11.4	14.4	8.7	7.3
2.10.2.i	0,5	0	13.2	24.3	0	0
	0,1	0	11.0	20.8	0	0

1	2	3	4	5	6	7
2.10.2.j	0,5	0	0	21.3	11.9	9.2
	0,1	0	0	16.7	8.4	6.7
2.10.3.g	0,5	0	8.7	19.1	11.2	12.6
	0,1	0	5.1	15.3	9.1	9.6
2.10.3.h	0,5	0	11.4	16.3	10.2	8.6
	0,1	0	8.5	10.9	7.3	5.4
2.10.3.i	0,5	0	12.6	19.3	0	0
	0,1	0	9.0	15.5	0	0
2.10.3.j	0,5	0	0	20.5	11.5	8.5
	0,1	0	0	15.3	8.7	5.1
2.10.4.g	0,5	0	11.3	14.7	11.7	11.0
	0,1	0	7.9	11.4	9.8	8.7
2.10.4.h	0,5	0	10.9	17.7	8.7	12.5
	0,1	0	9.4	14.4	6.4	11.4
2.10.4.i	0,5	0	10.5	17.7	11.7	13.2
	0,1	0	7.0	15.0	9.8	11.0
2.10.4.j	0,5	0	24.0	10.7	0	9.0
	0,1	0	18.8	0	0	6.0

На основі даних результатів можна зробити припущення, що на прояв протигрибкової активності отриманих похідних впливає не тільки введення аміно- чи алкоксифрагменту, а будова молекули в цілому, що також може свідчити про різний механізм реалізації дії у триазинових похідних.

4.1.4. Визначення антимікробної активності синтезованих продуктів модифікації алкокси- та аміногрупами похідних з тіопіранотіазолідоновим фрагментом.

При мікробіологічному скринінгу синтезованих 9-арил-6,13,15-триоксо-3,7-дитіа-5,14-дізапентацикло-[9.5.1.0^{2,10}.0^{12,16}]-гептадец-4(8)-ен-14-іл]-2-аміно-(4,6-ди-R)-1,3,5-триазинів **2.34.(1-7).a-f** виявлено ряд сполук з помірною протимікробною активністю, про що свідчать дані табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Результати антимікробної активності досліджуваних сполук **2.34.(1-7).a-f**

Досліджувані сполуки	Конц. %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myс.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1	2	3	4	5	6	7
2.34.1.a	0,5	0	12.6	14.5	21.9	22.2
	0,1	0	10.4	13.7	17.4	18.7
2.34.1.b	0,5	0	11,6	17.2	23.7	24.0
	0,1	0	10,2	8.9	21.8	20.7
2.34.1.c	0,5	0	13,1	20.1	20.7	19.5
	0,1	0	10,4	15.8	16.4	11.4
2.34.1.d	0,5	0	11.5	19.6	19.7	13.2
	0,1	0	9.5	15.7	15.8	11.0
2.34.1.e	0,5	0	8.6	19.4	15.4	18.5
	0,1	0	6.7	11.7	11.9	14.7
2.34.1.f	0,5	0	19.0	21.0	18.3	19.5
	0,1	0	16.0	11.4	15,7	13,3
2.34.2. a	0,5	0	11.0	18.9	15,1	17,5
	0,1	0	8.7	13.9	13,2	13.7
2.34.2.b	0,5	0	12.5	24.4	17,3	19.2
	0,1	0	11.4	14.3	15,1	16,7
2.34.2.c	0,5	0	13,1	20.8	19.7	21.1
	0,1	0	10,2	13.3	15.8	18,7
2.34.2.d	0,5	0	10,4	16.7	18,7	12.5
	0,1	0	9,9	14.7	16.4	11.4
2.34.2.e	0,5	0	11.0	17.4	18.7	13.9
	0,1	0	7.9	11.7	15.1	11.4
2.34.2.f	0,5	0	10.9	17.4	17.9	18.5
	0,1	0	9.4	14.7	15.4	14.7
2.34.3.a	0,5	0	10.5	16.0	18.3	19.5
	0,1	0	7.0	10.7	15,7	13,3
2.34.3.b	0,5	0	11.7	21.9	15,1	17,5
	0,1	0	9.8	15.3	13,2	13.7
2.34.3.c	0,5	0	8.7	18.8	11,6	0
	0,1	0	6.4	14.6	9,8	0
2.34.3.d	0,5	0	19.0	19.7	19.5	0
	0,1	0	16.0	16.4	13.4	0

1	2	3	4	5	6	7
2.34.3.e	0,5	0	11,6	17.7	28.8	23.9
	0,1	0	10,2	16.0	25,8	19.2
2.34.3.f	0,5	0	13,1	21.4	22.3	24.5
	0,1	0	10,4	19.9	20,7	12,4
2.34.4.a	0,5	0	9,9	20.9	21,4	25,5
	0,1	0	8,6	14.4	14,2	13.9
2.34.4.b	0,5	0	11,6	24.3	19.9	22.2
	0,1	0	10,2	22.8	12.4	16.7
2.34.4.c	0,5	0	11.3	21.3	23.7	22.2
	0,1	0	7.9	18.7	19.8	18.7
2.34.4.d	0,5	0	10.9	14.5	23.7	22.5
	0,1	0	9.4	11.4	16.4	11.4
2.34.4.e	0,5	0	10.5	17.2	25.7	23.2
	0,1	0	7.0	14.7	15.8	11.0
2.34.4.f	0,5	0	10.5	19.3	21.9	22.5
	0,1	0	7.0	16.3	15.4	14.7
2.34.5.a	0,5	0	11.7	11.7	18.3	19.5
	0,1	0	9.8	5,0	15,7	13,3
2.34.5.b	0,5	0	8.7	21.9	15,1	17,5
	0,1	0	6.4	17.3	13,2	13.7
2.34.5.c	0,5	0	13,1	18.9	17,3	19.2
	0,1	0	10,4	14.6	15,1	16,7
2.34.5.d	0,5	0	9,9	19.8	19.7	21.1
	0,1	0	8,6	16.4	15.8	18,7
2.34.5.e	0,5	0	0	17.7	18,7	12.5
	0,1	0	0	16.0	16.4	11.4
2.34.5.f	0,5	0	10.5	21.4	18.7	13.9
	0,1	0	7.0	18.9	15.1	11.4
2.34.6.a	0,5	0	11.7	19.9	17.9	18.5
	0,1	0	9.8	14.4	15.4	14.7
2.34.6.b	0,5	0	8.7	24.6	18.3	19.5
	0,1	0	6.4	20.1	15,7	13,3
2.34.6.c	0,5	0	13,1	21.3	15,1	17,5
	0,1	0	10,4	16.7	13,2	13.7
2.34.6.d	0,5	0	9,9	14.7	11,6	0
	0,1	0	8,6	11.4	9,8	0
2.34.6.e	0,5	0	11.3	17.4	0	0
	0,1	0	7.9	14.8	0	0

1	2	3	4	5	6	7
2.34.6.f	0,5	0	10.9	17.9	11.8	0
	0,1	0	9.4	16.3	9,8	0
2.34.7.a	0,5	0	10.5	10.7	12.3	14.5
	0,1	0	7.0	0	10,7	9,4
2.34.7.b	0,5	0	24.0	21.3	11,4	15,5
	0,1	0	18.8	16.7	10,2	13.9
2.34.7.c	0,5	0	13,1	14.7	18,7	12.5
	0,1	0	10,4	11.4	16.4	11.4
2.34.7.d	0,5	0	10.9	17.5	18.7	13.9
	0,1	0	9.4	14.1	15.1	11.4
2.34.7.e	0,5	0	10.5	17.6	17.9	18.5
	0,1	0	7.0	16.0	15.4	14.7
2.34.7.f	0,5	0	13,7	0	18.3	19.5
	0,1	0	7,9	0	15,7	13,3

На основі наведених даних можна зробити висновок, що синтезовані триазиновмісні тіопіранотіазолідони володіють помірною активністю по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* та *Candida tenuis*. Збільшення діючої концентрації досліджуваної речовини не приводить до значного збільшення зони пригнічення росту мікроорганізмів. Це може бути зумовлено великою молекулярною масою, низькою ліофільністю, як у випадку сполук **2.34.7.a-f** та ускладненим проходженням отриманих сполук через клітинні мембрани.

4.1.5. Визначення антимікробної активності синтезованих триазиновмісних тіопіранотіазолів та піридазинів методом серійних розведень.

Протимікробні концентрації синтезованих гетероциклічних похідних 1,3,5-триазину **2.34.(1-7).a-f** визначали методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі (м'ясопептонний бульйон (МПБ) та сусло) відносно тест-мікроорганізмів – трьох штамів бактерій *Staphylococcus aureus*, *Escherichia*

coli, *Mycobacterium luteum*, та двох штамів грибів – *Aspergillus niger* та *Candida tenuis* [182].

Спочатку готували 1% вихідні розчини продуктів у ДМСО. Безпосередньо перед дослідом готували їх розведення у МПБ від 1:20 (500 мкг/мл) до 1:5120 (1,95 мкг/мл). У кожену пробірку вносили по 0.1 мл суспензії мікроорганізмів досліджуваних культур з концентрацією клітин 10^6 в 1 мл. Засіяні пробірки інкубували при оптимальній температурі 18-24 год., після чого візуально визначали наявність чи відсутність росту.

За мінімальну бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію (МБсК (МФсК)) приймали найменшу концентрацію речовини, при якій відбувалось пригнічення росту даного мікроорганізму. За мінімальну бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію (МБцК (МФцК)) приймали найменшу концентрацію сполуки, при якій спостерігалась відсутність росту даного штаму мікроорганізму. Вміст пробірок з відсутністю ознак росту висівали (по 0.02 мл) на МПА у чашках Петрі та інкубували при оптимальній температурі протягом 24-48 год. для перевірки наявності живих мікроорганізмів у середовищі.

Таблиця 4.6

Антимікробна активність досліджуваних сполук 2.9.1.a -2.34.7.b.

Сполуки	Досліджувані тест-культури мікроорганізмів									
	<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>		<i>Myc. luteum</i>		<i>C. tenuis</i>		<i>A. niger</i>	
	МБсК мкг/мл	МБцК мкг/мл	МБсК мкг/мл	МБцК мкг/мл	МБсК мкг/мл	МБцК мкг/мл	МФсК мкг/мг	МФцК мкг/мг	МФсК мкг/мг	МФцК мкг/мг
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2.9.1.a	н/а	н/а	250	н/а	250	н/а	62,5	500	125	500
2.9.1.c	н/а	н/а	н/а	н/а	125	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
2.9.2.a	н/а	н/а	н/а	н/а	62,5	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
2.9.2.c	н/а	н/а	н/а	н/а	31,25	250	н/а	н/а	н/а	н/а
2.9.2.d	н/а	н/а	н/а	н/а	31,25	250	н/а	н/а	н/а	н/а
2.9.4.a	н/а	н/а	62,5	н/а	н/а	н/а	15,62	н/а	62,5	н/а
2.10.1.g	н/а	н/а	н/а	н/а	125	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
2.10.2.g	н/а	н/а	н/а	н/а	31,25	250	н/а	н/а	н/а	н/а

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2.10.4.j	н/а	н/а	7,81	62.5	15,62	н/а	15,62	н/а	15,62	н/а
2.34.1.a	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	62,5	н/а	125	н/а
2.34.1.c	н/а	н/а	н/а	н/а	31,25	250	31,25	250	125	н/а
2.34.2.b	н/а	н/а	н/а	н/а	125	н/а	62,5	н/а	250	н/а
2.34.3.c	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а	125	н/а	н/а	н/а
2.34.4.a	н/а	н/а	125	500	125	н/а	62,5	н/а	125	н/а
2.34.4.d	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	15,62	н/а	62,5	н/а
2.34.4.e	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	62,5	н/а	250
2.34.6.b	н/а	н/а	н/а	н/а	125	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
2.34.7.b	н/а	н/а	62.5	250	125	н/а	62,5	н/а	250	н/а

Як і очікувалось, у синтезовані речовини продемонстрували протимікробну активність, дослідження виявило сполуки - лідери **2.9.1.a**, **2.9.2.a**, **2.9.2.c**, **2.9.2.d**, **2.9.4.a**, **2.10.2.g**, **2.34.1.a**, **2.34.1.c**, **2.34.2.b**, **2.34.4. a**, **2.34.4.d**, **2.34.4.e**, **2.34.7.b**, які проявили бактеріо- та фунгістатичну активність щодо обраних мікроорганізмів, а також бактерицидну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* сполука **2.10.3.j** проявила при низьких значеннях МБСК 7,81мкг/мл та МБЦК 62.5мкг/мл. Активності щодо штаму *Escherichia coli* у досліджуваних речовин не виявлено.

4.2. Прогнозування біологічної активності програмою PASS

Також нами проведено прогнозування біологічної активності одержаних сполук за допомогою програми PASS [184,185]. Широкого прогнозованого спектру активності виявлено не було, імовірно це пов'язано з відсутністю у навчальній вибірці програми подібних структур. Однак, цікавим результатом є виявлення потенційної активності щодо збільшення експресії гену HMGCS2. Одержані результати наведені у таблиці 4.7.

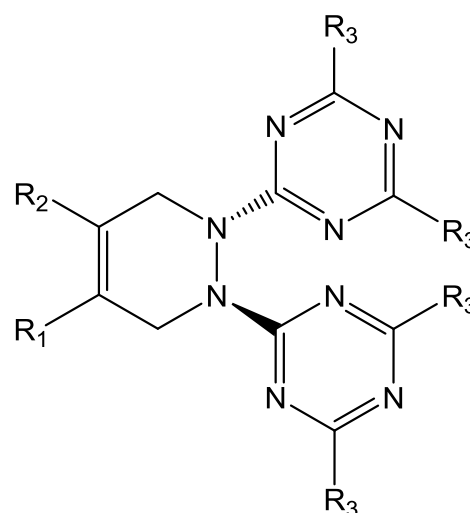
HMGCS2 (3-гідрокси-3-метилглутарил-СоА синтаза 2) – людський мітохондріальний фермент, що каталізує першу реакцію кетогенезу –

метаболического шляху, що забезпечує отримання енергії з ліпідів під час нестачі вуглеводів [186]. Його експресія відбувається у печінці та у ряді інших тканин, наприклад у товстій кишці. HMGCS2 відіграє ключову роль у ряді онкологічних захворювань, таких як рак прямої кишки, рак молочної залози та рак передміхурової залози [187-189]. Продовжуються дослідження впливу експресії цього гену на ряд інших злоякісних новоутворень [190].

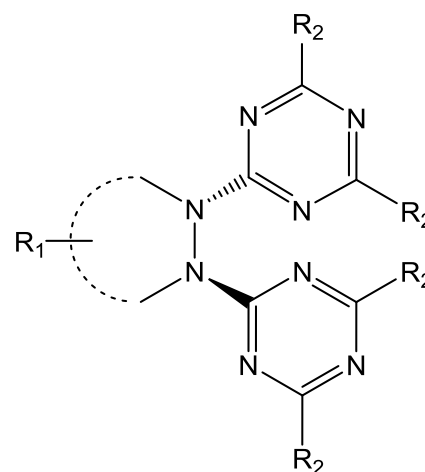
Таблиця 4.7

Прогнозована активність щодо збільшення експресії ферменту HMGCS2
(з імовірністю $P_i > 0.9$)

P_a	P_i	R_1	R_2	R_3	сполука
0,962	0,001	H	H	OCH ₃	2.9.4.a
0,956	0,001	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	2.9.1.a
0,941	0,002	H	CH ₃	OCH ₃	2.9.2.a
0,925	0,002	H	H	OH	2.9.3.f
0,920	0,002	H	H	OC ₂ H ₅	2.9.3.b
0,917	0,002	H	H	O _i Pr	2.9.3.d
0,914	0,002	CH ₃	CH ₃	OH	2.9.1.f
0,914	0,002	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	2.9.1.b
0,912	0,002	CH ₃	CH ₃	O _i Pr	2.9.1.d
0,900	0,003	H	H	O _n Pr	2.9.3.c



P_a	P_i	R_1	R_2	сполука
0,952	0,001	9,10-диіл-9,10-дигідроантрацен	OCH ₃	2.25.a
0,950	0,001	3,5-диіл-циклопент-1-ен	OCH ₃	2.9.5.a
0,905	0,002	9,10-диіл-9,10-дигідроантрацен	OH	2.25.f
0,902	0,002	9,10-диіл-9,10-дигідроантрацен	OC ₂ H ₅	2.25.b
0,900	0,003	3,5-диіл-циклопент-1-ен	OH	2.9.5.f



ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вивчено закономірності перебігу реакцій азо-біс-ціанурхлориду як електронодефіцитного дієну та дієнофілу в реакціях Дільса-Альдера, розроблено методи синтезу гетероциклічних систем на основі азо-біс-ціанурхлориду. Механізми циклоприєднань досліджено методами обчислювальної хімії.

1. Знайдено оптимальні умови реакції азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-дієнами та одержано ряд 6,6`-(3,4,5-заміщених-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазинів), а також з антраценом по мезоположеннях з утворенням 11,12-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацену. DFT розрахунками на B3LYP/6-31G(d,p) рівні показано, що циклоприєднання відбуваються за узгодженим асинхронним механізмом. Взаємодія з антраценом відбувається з проміжним утворенням нестійкого забарвленого π -комплексу.

2. Встановлено, що одержані 6,6`-(3,4,5-заміщені-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазини) є нестійкими в кислому середовищі. З метою функціоналізації одержаних продуктів досліджено реакції нуклеофільного заміщення атомів хлору на алкокси-групи дією алкоголятів натрію та на алкіламіно-групи дією первинних і вторинних амінів.

3. Конформаційний аналіз одержаних 6,6`-(3,4,5-заміщених-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-заміщених-1,3,5-триазинів) та 11,12-біс(4,6-заміщеного-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацену показав великий бар'єр обертання 1,3,5-триазинових циклів та їх скручувальних переходів, що свідчить про стабільність їх оптичних ізомерів та можливе утворення атропоізомерів при наявності різних замісників у триазиновому ядрі. Дані ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектроскопії підтверджують ускладнене обертання триазинових циклів.

4. Вперше досліджено реакцію азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину з циклогексан-1,3-дієном. Встановлено, що взаємодія відбувається з розкриттям циклу циклогексادیєну з приєднанням азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину та

двох атомів гідрогену і утворенням продукту з гекса-2,5-дієновим ланцюгом – (*E*)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину). Проведення реакції у дейтерованому хлороформі підтвердило участь розчинника як донора атомів гідрогену.

5. Вперше встановлено здатність азо-біс-ціанурхлориду регіоселективно взаємодіяти з електроно-збагаченими кратними зв'язками в оберненій реакції Дільса-Альдера. Експериментальними та DFT дослідженнями на M06-2X/6-31G(d,p) рівні реакції азо-біс-ціанурхлориду з фураном встановлено, що взаємодія відбувається у дві стадії: спочатку утворюється продукт нормальної реакції Дільса-Альдера 2,3-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-7-окса-2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен, який сігматропно перегрупується у термодинамічно стійкий продукт (6*aRS*,9*aSR*)-1,3-дихлоро-6-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-6*a*,9*a*-дигідро-6*H*-фуоро[3,2-*e*][1,3,5]триазино[2,1-*c*]-[1,2,4] триазин. У випадку вінілових етерів та естерів утворення продукту інвертованої реакції Дільса-Альдера відбувається регіоселективно в одну стадію.

6. Досліджено реакцію азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину із стиреном і одержано один з можливих регоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера. DFT дослідження механізму реакції показали, що взаємодія відбувається через проміжне утворення термодинамічно нестабільного продукту нормальної реакції Дільса-Альдера з його наступним [3,3]сігматропним перегрупуванням у 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2*H*-[1,3,5]-триазино[2,1-*c*][1,2,4]-триазин.

7. Встановлено, що взаємодія азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину з рядом 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів не відбувається з утворенням продуктів циклоприєднання. У зв'язку з цим, норборненовий фрагмент було використано як лінкер між 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідоновим та 1,3,5-триазиновим фрагментом. Реакцією Дільса-Альдера 2-((4,6-заміщених-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3*a*,4,7,7*a*-тетрагідро-1*H*-4,7-метаноізоіндол-1,3(2*H*)-діонів з рядом 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів синтезовано ряд екзофункціоналізованих похідних 1,3,5-триазину.

8. Скринінгом *in silico* за допомогою програми PASS визначено перспективні напрямки подальших експериментальних досліджень – вивчення антимікробної та протипухлинної активностей. *In vitro* дослідження протимікробної активності на штаммах мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* і *Candida tenuis* ряду похідних (3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(1,3,5-триазинів) виявило ряд активних сполук. Встановлено, що найвищою активністю володіє 2,3-біс(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- [1] Smolin E. M. s-Triazine and Derivatives in The Chemistry of Heterocyclic Compounds / E. M. Smolin, L. Rapoport – New York: Interscience, 1959. – 644 p.
- [2] В.И. Мур. Цианурхлорид и перспективы его применения / В.И. Мур. // Успехи химии. – 1964. – №33. – С. 92–103.
- [3] Quirke, M. E. 1,3,5-Triazines. Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Quirke, M. E., Katritzky, A. R., Rees, C. W. – New York: Pergamon, 1984. – 457 p.
- [4] Bartholomew, D. 1,3,5-Triazines. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II / Bartholomew, D., Boulton, A. J. (ed.). – Oxford: Pergamon, 1996. – 575 p.
- [5] Comins, D. L. Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 44 / Comins, D. L., O'Connor S., Katritzky, A. R. (Ed.) – New York: Academic, 1988. – 243 p.
- [6] Giacomelli, Giampaolo. [1,3,5]-Triazine: A Versatile Heterocycle in Current Applications of Organic Chemistry / Giacomelli, Giampaolo, Porcheddu, Andrea, Luca, Lidia D. // Current Organic Chemistry. – 2004. – №8. – P. 1497–1519.
- [7] Roswitha M. Böhme. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. 1,3,5-Triazine / Roswitha M. Böhme., – John Wiley & Sons, 2001.
- [8] B. I. Stepanov. Reaction of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine with nucleophilic reagents in the presence of tertiary amines / B. I. Stepanov, G. I. Migachev. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1969. – №5. – P. 269–270.
- [9] One-Pot Synthesis of 1,3,5-Triazine Derivatives via Controlled Cross-Cyclotrimerization of Nitriles: A Mechanism Approach / [A. Herrera, A. Riaño, R. Moreno et al.]. // The Journal of Organic Chemistry. – 2014. – №79. – P. 7012–7024.
- [10] Blotny G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis / Grzegorz Blotny. // Tetrahedron. – 2006. – №62. – P. 9507–9522.
- [11] A Novel Microtubule Destabilizing Entity from Orthogonal Synthesis of Triazine Library and Zebrafish Embryo Screening / [H. Moon, E. Jacobson, S. Khersonsky et al.]. // Journal of American Chemical Society. – 2002. – №124. – P. 11608–11609.

[12] Menicagli R. Selective Mono- or Dialkoxylation of 2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine in Solid-Liquid Phase Transfer Conditions / R. Menicagli, P. Malanga, P. Peluso. // *Synthetic Communications*. – 1994. – №24. – P. 2153–2158.

[13] Selective Amination of Cyanuric Chloride in the Presence of 18-Crown-6 / S.Samaritani, P. Peluso, C. Malanga, R. Menicagli. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – №9. – P. 1551–1555.

[14] W Yang X. Synthesis of novel rigid triazine-based calix[6]arenes / X. Yang, C. R. Lowe. // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – №44. – P. 1359–1362.

[15] Wang M. A General and High Yielding Fragment Coupling Synthesis of Heteroatom-Bridged Calixarenes and the Unprecedented Examples of Calixarene Cavity Fine-Tuned by Bridging Heteroatoms / M. Wang, H. Yang. // *Journal of American Chemical Society*. – 2004. – №126. – P. 15412–15422.

[16] Löwik D. Synthesis of Macrocyclic, Triazine-Based Receptor Molecules / D. W. P. M. Löwik, C. R. Lowe. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – №15. – P. 2825–2839.

[17] Engrand P. A bifunctional calixarene designed for immobilisation on a natural polymer and for metal complexation / P. Engrand, J. Regnouf-de-Vains. // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – №43. – P. 8863–8866.

[18] Synthesis of a Configurationally Locked [5]Helicene Derivative / [R. El Abed, B. Ben Hassine, J.-P. Genêt et al.]. // *Synthesis*. – 2004. – №14. – P. 2513–2516.

[19] De Luca L. A Mild and Efficient Alternative to the Classical Swern Oxidation / L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – №66. – P. 7907–7909.

[20] Venkataraman K. Cyanuric chloride : a useful reagent for converting carboxylic acids into chlorides, esters, amides and peptides / K. Venkataraman, D. Wagle. // *Tetrahedron Letters*. – 1979. – №20. – P. 3037–3040.

[21] Study of the Friedel-Crafts Reaction of Cyanuric Chloride with Low-Boiling Aromatic Ring / H.Zou, X. Wang, W. Yang, Y. Zhang. // *Chinese Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – №37. – P. 2704.

[22] Kangani C. O. Mild, Efficient Friedel-Crafts Acylations from Carboxylic Acids Using Cyanuric Chloride and AlCl_3 / C. O. Kangani, B. W. Day. // *Organic Letters*. – 2008. – №10. – P. 2645–2648.

[23] Menicagli R. 2-Alkyl-4,6-dialkylamino-1,3,5-triazines via Grignard Alkylation of Cyanuric Chloride: An Aged Reaction Revisited / R. Menicagli, S. Samaritani, V. Zucchelli. // *Tetrahedron*. – 2000. – №56. – P. 9705–9711.

[24] Larock R. C. *Comprehensive Organic Transformation* / R. C. Larock. – New York: VCH, 1989. – 1160 p.

[25] Luo G. A novel solid-phase chlorinating reagent for the synthesis of acyl chlorides / G. Luo, L. Xu, G. Poindexter. // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – №43. – P. 8909–8912.

[26] Aksenov A. Use of the ring opening reactions of 1,3,5-triazines in organic synthesis (review) / A. Aksenov, I. Aksenova. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2009. – №45. – P. 130–150.

[27] Gold H. Die Reaktion von Cyanurchlorid mit Dimethylformamid / H. Gold. // *Angewandte Chemie*. – 1960. – №72. – P. 956–959.

[28] Boger D. Diels-Alder reactions of heterocyclic aza dienes. Scope and applications / Dale Boger. // *Chemical Reviews*. – 1986. – №86. – P. 781–793.

[29] Glinkerman C. Catalysis of Heterocyclic Azadiene Cycloaddition Reactions by Solvent Hydrogen Bonding: Concise Total Synthesis of Methoxatin / C. Glinkerman, D. Boger. // *Journal of American Chemical Society*. – 2016. – №138. – P. 12408–12413.

[30] Boger D. Total Synthesis of Bleomycin A2 and Related Agents. 4. Synthesis of the Disaccharide Subunit 2-O-(3-O-Carbamoyl- α -D-mannopyranosyl)-L-gulopyranose and Completion of the Total Synthesis of Bleomycin A2 / D. Boger, T. Honda. // *Journal of American Chemical Society*. – 1994. – №116. – P. 5647–5656.

[31] Total syntheses of (+)-P-3A, epi-(-)-P-3A, and (-)-desacetamido P-3A / [D. Boger, T. Honda, R. Menezes et al.]. // *Journal of American Chemical Society*. – 1994. – №116. – P. 82–92.

[32] Hydrazones as Productive Dienophiles in the Inverse Electron Demand Diels–Alder Reactions of 1,3,5-Triazines / K. Yang, Z. Yang, Q. Dang, X. Bai. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – P. 4344–4347.

[33] Reaction of Aldehydes/Ketones with Electron-Deficient 1,3,5-Triazines Leading to Functionalized Pyrimidines as Diels-Alder/Retro-Diels-Alder Reaction Products: Reaction Development and Mechanistic Studies. / [Yang K., Dang Q., Cai P. et al.]. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – №82. – P. 2336–2344.

[34] Nader M. Simple method for the synthesis of some pyridazines / M. Nader, S. Firsan, B. Haddadin. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1979. – №44. – P. 629–630.

[35] Hoogenboom R. Microwave-Assisted Synthesis of 3,6-Di(pyridin-2-yl)pyridazines: Unexpected Ketone and Aldehyde Cycloadditions / R. Hoogenboom, B. Moore, U. Schubert. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – №71. – P. 4903–4909.

[36] A new approach to pyridines through the reactions of methyl ketones with 1,2,4-triazines / S. Wang, W. Guo, L. Wen, M. Li. // *RCS Advances*. – 2014. – №4. – P. 59218–59220.

[37] Loew P. Azo-1,3,5-triazines / P. Loew, C. Weis. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1976. – №13. – P. 829–833.

[38] Fusco R. Non conventional syntheses of heterocyclic compounds. 3. Synthesis of indazole derivatives / R. Fusco, A. Marchesini, F. Sannicolo. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1987. – №24. – P. 773 – 778.

[39] Polyazido High-Nitrogen Compounds: Hydrazo and Azo-1,3,5-triazine. / [M. V, M. Hiskey, E. Hartline et al.]. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2004. – №43. – P. 4924–4928.

[40] 4,4',6,6'-Tetra-Substituted Hydrazo and Azo-1,3,5-Triazines / [M. Huynh, M. Hiskey, C. Pollard et al.]. // *Energetic Materials*. – 2004. – №22. – P. 217–229.

[41] Oxley J. Decomposition of Azo- and Hydrazo-Linked Bis Triazines / J. Oxley, J. Smith. // *Journal of Energetic Materials*. – 2009. – №27. – P. 63–93.

[42] Azo bond hydrogenation with hydrazine, R–NHNH₂, and hydrazobenzene / W.Koppes, J. Moran, J. Oxley, J. Smith. // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – №49. – P. 3234–3237.

[43] Synthesis, characterization and application of new azo dyes derived from uracil for polyester fibre dyeing / M.Yazdanbakhsh, A. Masoumeh, S. Mehdi, L. Ma'Mani. // *Journal of Molecular Structure*. – 2010. – №977. – P. 266 – 273.

[44] Sedova V. Manganese dioxide oxidation of hydroxyamino-sym-triazines / V. Sedova, O. Shkurko. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1993. – №29. – P. 593–597.

[45] Sedova V. Oxidation of hydroxyamino-sym-triazines / V. Sedova, V. Krivopalov, V. Mamaev. // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Science (English Translation)*. – 1987. – №36. – P. 1327 – 1328.

[46] Syntheses of phenylazo-1,3,5-triazines by the oxidative coupling of hydrazino-1,3,5-triazines with N,N-disubstituted anilines / [Y. Inoue, Y. Kamo, M. Togo et al.]. // *Chemistry Letters*. – 1981. – №10. – P. 1733 – 1736.

[47] Alizadeh A. Adducts of Diketene, Alcohols, and Aldehydes: Useful Building Blocks for 3,4-Dihydropyrimidinones and 1,4-Dihydropyridines / A. Alizadeh, S. Rostamnia. // *Synthesis*. – 2010. – №23. – P. 4057–4060.

[48] Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications / K.Swamy, B. Kumar, E. Balaraman, P. Kumar. // *Chemical Reviews*. – 2009. – №109. – P. 2551–2651.

[49] Reynolds A. Recent Advances in the Mitsunobu Reaction: Modifications and Applications to Biologically Active Molecules / A. Reynolds, M. Kassiou. // *Current Organic Chemistry*. – 2009. – №13. – P. 1610 – 1632.

[50] Zhiron A. M. Azodicarboxylates: synthesis and functionalization of organic compounds / A. M. Zhiron, A. V. Aksenov. // *Russian Chemical Reviews*. – 2014. – №83. – P. 502–522.

[51] Skoda-Földes R. Facile Synthesis of Steroidal [16,17-c]Tetrahydropyridazine Derivatives by One-Pot Stille Coupling and Hetero-Diels-

Alder Reactions / R. Skoda-Földes, L. Kollar. // *Synthesis*. – 2006. – №17. – P. 2939–2943.

[52] A Facile and Convenient Synthesis of 1,2,3,6-Tetrahydropyridazines Using Azodicarboxylates under Lanthanum Triflate Catalysis / M. Curini, F. Epifano, M. Marcotullio, O. Rosati. // *Heterocycles*. – 2001. – №55. – P. 1599 – 1604.

[53] Hetero-Diels–Alder Reactions of Homochiral 1,2-Diaza-1,3-butadienes with Diethyl Azodicarboxylate under Microwave Irradiation. Theoretical Rationale of the Stereochemical Outcome / [M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas та ін.]. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – №64. – P. 6297–6305.

[54] Synthesis and Structure of a Trimer of 4,5-Dihydropyridazine / B. Bandlish, J. Brown, J. Timberlake, L. Trefonas. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1973. – №6. – P. 1102–1105.

[55] Domino reaction between 2-acylfurans and diethyl azodicarboxylate: a combined experimental, theoretical, X-ray and dynamic NMR study / [E. González-Rosende, J. Sepúlveda-Arques, E. Zaballos-Garcia et al.]. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1999. – №1. – P. 73–79.

[56] Fitzsimmons B. [4 + 2] Cycloaddition of azodicarboxylate and glycals: a novel and simple method for the preparation of 2-amino-2-deoxy carbohydrates / B. Fitzsimmons, Y. Leblanc, J. Rokach. // *Journal of the American Chemical Society*. – 1987. – №109. – P. 285–286.

[57] Preparation of complex aminoglycosides: a new strategy / B. Fitzsimmons, Y. Leblanc, N. Chan, J. Rokach. // *Journal of the American Chemical Society*. – 1988. – №110. – P. 5229–5231.

[58] Leblanc Y. [4+2] Cycloaddition reaction of bis (trichloroethyl) azodicarboxylate and glycals: preparation of a C1-C1 2-amino disaccharide / Y. Leblanc, B. Fitzsimmons. // *Tetrahedron Letters*. – 1989. – №30. – P. 2889–2892.

[59] [4 + 2] Cycloaddition reaction of dibenzyl azodicarboxylate and glycals / Y. Leblanc, B. Fitzsimmons, J. Springer, J. Rokach. // *Journal of American Chemical Society*. – 1989. – №111. – P. 2995–3000.

[60] Grondin R. Synthesis of 2-amino C-glucosides and 2-amino C-glucosides spiroketals / R. Grondin, Y. Leblanc, K. Hoogsteen. // *Tetrahedron Letters*. – 1991. – №32. – P. 5021–5024.

[61] Abnormal Diels-Alder Reaction of Oxazoles with 4-Phenyl-3H-1,2,4-triazole-3,5(4H)-dione and Diethyl Azodicarboxylate, and X-Ray Crystal Structure of an Adduct / [I. Toshikazu, S. Hiroyuki, I. Yasushi та ін.]. // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1992. – №65. – P. 2998–3007.

[62] Hoffmann H. The Ene Reaction / H. Hoffmann. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1969. – №8. – P. 556–577.

[63] Gillis B. The Reaction of Ethyl Azodicarboxylate with Conjugated Dienes / B. Gillis, P. Beck. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1962. – №27. – P. 1947–1951.

[64] Jenner G. Anatomy of Ene and Diels-Alder Reactions between Cyclohexadienes and Azodicarboxylates / G. Jenner, R. Ben Salem. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1990. – P. 1961–1964.

[65] Huisgen R. Additionsreaktionen der NN-Doppelbindung, III. Die Reaktion des Azodicarbonsäureesters mit Olefinen / R. Huisgen, H. Pohl. // *Chemische Berichte*. – 1960. – №93. – P. 527–540.

[66] Hamer J. 1,4-Cycloaddition Reaction: The Diels-Alder Reaction in Heterocyclic Syntheses / J. Hamer // *Academic Press: New York and London*, – 1967. – 512 p.

[67] Jacobson B. Ene Reactions of Conjugated Dienes. Rate Enhancements in Cyclic 1,3-Dienes and Dependence of Ene Adduct:Diels-Alder Adduct Ratio on Enophile Structure / B. Jacobson, A. Feldstein, J. Smallwood. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1977. – №42. – P. 2849–2853.

[68] Ene reactions of conjugated dienes. 2. Dependence of rate on degree of hydrogen removed and s-cis or s-trans diene character / B. Jacobson, G. Arvanitis, C. Eliassen, R. Mitelman. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1985. – №50. – P. 194–201.

[69] Ahlgren G. The Photo Reaction between Azoester and Olefins. 1. Cyclohexene, 1Hexene, and Styrene / G. Ahlgren, B. Åkermark. // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1967. – №21. – P. 2910–2912.

[70] Franzus B. The Reaction of Ethyl Azodicarboxylate with 1,3- and 1,4-Cyclohexadienes / B. Franzus, J. Surridge. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1962. – №27. – P. 1951–1957.

[71] Ahlgren G. The photo reaction between azoester and olefins. 2. 1,2-dideuteriocyclohexene / G. Ahlgren, B. Åkermark, K. Dahlquist. // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1968. – №22. – P. 1129–1132.

[72] Thaler W. The Reaction of Ethyl Azodicarboxylate with Monoolefins / W. Thaler, B. Franzus. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1964. – №29. – P. 2226–2235.

[73] Brimble M. Allylic amination by the Lewis acid-mediated ene reactions of diethyl azodicarboxylate with alkenes / M. Brimble, C. Heathcock. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1993. – №58. – P. 5261–5263.

[74] Thaler W. The Reaction of Ethyl Azodicarboxylate with Monoolefins / W. Thaler, B. Franzus. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1964. – №29. – P. 2226–2235.

[75] Grochowski E. Reaction of Diethyl Azodicarboxylate with Ethers in the Presence of N-Hydroxyimides as Catalysts / E. Grochowski, T. Bolesławska, J. Jurczak. // *Synthesis*. – 1977. – №10. – P. 718–720.

[76] Chapter 9 The electrophilicity index in organic chemistry / P. Pérez, L. Domingo, A. Aizman, R. Contreras // *Theoretical and Computational Chemistry* / P. Pérez, L. Domingo, A. Aizman, R. Contreras. – Amsterdam: Elsevier, 2007.

[77] Yepes D. Solvent effect on the degree of (a)synchronicity in polar Diels-Alder reactions from the perspective of the reaction force constant analysis / D. Yepes, J. Martínez-Araya, P. Jaque. // *Journal of Molecular Modeling*. – 2018. – №24. – P. 33.

[78] Johannsen M. Solvent Effects in Asymmetric Hetero Diels-Alder and Ene Reactions / M. Johannsen, K. Jorgensen. // *Tetrahedron*. – 1996. – №52. – P. 7321–7328.

[79] Modelling of solvent effects on the Diels–Alder reaction / C. Cativiela, J. García, J. Mayoral, L. Salvatella. // *Chemical Society Reviews*. – 1996. – №25. – P. 209–218.

[80] Domingo L. Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions / L. Domingo, J. Saez. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2009. – №7. – P. 3576–3583.

[81] Arkan F. Quantum chemical aspects of solvent effects on the Diels–Alder reaction of 2,3-dimethyl-1,3-butadiene and diethyl azodicarboxylate / F. Arkan, M. Izadyar. // *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism*. – 2016. – №41. – P. 224–234.

[82] Domingo L. Understanding the mechanism of non-polar Diels–Alder reactions. A comparative ELF analysis of concerted and stepwise diradical mechanisms / L. Domingo, E. Chamorro, P. Perez. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2010. – №8. – P. 5495–5504.

[83] Otto S. Diels–Alder reactions in water / S. Otto, J. Engberts. // *Pure and Applied Chemistry*. – 2000. – №72. – P. 1365–1372.

[84] Design, synthesis, and biological activities of arylmethylamine substituted chlorotriazine and methylthiotriazine compounds / [H. Zhao, Y. Liu, Z. Cui et al.]. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2011. – №59. – P. 11711–11717.

[85] Synthesis and cardiotoxic activity of 2,4-diamino-1,3,5-triazines / I. Kosary, E. Kosztreiner, G. Rabloczky, M. Kurhy. // *European Journal of Medical Chemistry*. – 1989. – №24. – P. 97–105.

[86] Kreutzberger A. Central depressive substances. 7. Nuclear substituted (diallylamino)-3,5-triazines / A. Kreutzberger, I. Schlafer. // *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*. – 1988. – №321. – P. 827–830.

[87] Solid-phase synthesis and antitumor evaluation of 2,4-diamino-6-aryl-,3,5-triazines / [Z. Hu, T. Ma, Z. Chen et al.]. // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2009. – №11. – P. 267–273.

[88] Synthesis and antitumor evaluation of a novel series of triaminotriazine derivatives / [M. Zheng, C. Xu, J. Ma et al.]. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – №15. – P. 1815–1827.

[89] 2-Hydroxy-4,6-diamino-[3,5]triazines: a novel class of VEGF-R2 (KDR) tyrosine kinase inhibitors / [N. Baindur, N. Chadha, B. Brandt et al.]. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – №48. – P. 1717–1720.

[90] Synthesis and identification of [1,3,5] triazine-pyridine biheteroaryl as a novel series of potent cyclin-dependent kinase inhibitors / [G. Kuo, A. Deangelis, S. Emanuel et al.]. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – №48. – P. 4535–4546.

[91] Synthesis, structure and anticancer activity of novel 2,4-diamino-,3,5-triazine derivatives / F.Saczewski, A. Bułakowska, P. Bednarski, P. Grunert. // *European Journal of Medical Chemistry*. – 2006. – №41. – P. 219–225.

[92] Saczewski F. Synthesis, structure and anticancer activity of novel alkenyl-1,3,5-triazine derivatives / F. Saczewski, P. Bułakowska. // *European Journal of Medical Chemistry*. – 2006. – №41. – P. 611–615.

[93] A Systematic Review on Antitumor Agents with 1, 3, 5-triazines / B.Liu, T. Sun, Z. Zhou, L. Du. // *Medicinal Chemistry*. – 2015. – №5. – P. 131–148.

[94] Kar A. *Medicinal Chemistry*, 5th Ed. / Ashutosh Kar. – New Delhi: New Age International Publishers, 2010.

[95] Altretamine (hexamethylmelamine) in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: a phase II study / [N. Keldsen, H. Havsteen, I. Vergote et al.]. // *Gynecologic Oncology*. – 2003. – №88. – P. 118–22.

[96] Oral altretamine used as salvage therapy in recurrent ovarian cancer / J.Chan, V. Loizzi, A. Manetta, M. Berman. // *Gynecologic Oncology*. – 2001. – №92. – P. 368–71.

[97] Malik I. Altretamine is an effective palliative therapy of patients with recurrent epithelial ovarian cancer / I. Malik. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – №31. – P. 69–73.

[98] Damia G. Clinical pharmacokinetics of altretamine / G. Damia, M. D'Incalci. // *Clinical pharmacokinetics*. – 1995. – №28. – P. 439–48.

[99] Hexamethylmelamine and low or moderate dose cisplatin with or without pyridoxine for treatment of advanced ovarian carcinoma: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group / [P. Wiernik, B. Yeap, S. Vogl et al.]. // *Cancer investigation*. – 1992. – №10. – P. 1–9.

[100] N₂,N₄,N₆-tri(hydroxymethyl)-N₂,N₄,N₆-trimethylmelamine (trimelamol) is an efficient DNA cross-linking agent in vitro / [C. Jackson, J. Hartley, T. Jenkins et al.]. // *Biochemical Pharmacology*. – 1991. – №42. – P. 2091–2097.

[101] Superior efficacy of trimelamol to hexamethylmelamine in human ovarian cancer xenografts / [E. Boven, M. Nauta, H. Schlüper et al.]. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 1986. – №18. – P. 124–128.

[102] Antitumor activity of dioxadet compared with cisplatin on ascetic ovarian tumor in rats / [V. Beshpalov, O. Beliaeva, A. Panchenko et al.]. // *Voprosy Onkologii*. – 2011. – №57. – P. 771–774.

[103] Arya K. Synthesis and cytotoxic activity of trisubstituted-1,3,5-triazines / K. Arya, A. Dandia. // *Bioorganic Medicinal Chemistry Letter*. – 2007. – №17. – P. 3298–3304.

[104] Bonagura J. *Kirk's Current Veterinary Therapy XV* / J. Bonagura, D. Twedt. – Philadelphia: Saunders, 2014. – 1456 p.

[105] Steverding D. The development of drugs for treatment of sleeping sickness: a historical review / D. Steverding. // *Parasites & Vectors*. – 2010. – №3. – P. 1–9.

[106] Antitrypanosomal Activity of a New Triazine Derivative, SIPI 1029, In vitro and in model infections. antimicrobial agents and chemotherapy / [C. Bacchi, M. Vargas, D. Rattendi et al.]. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1998. – №42. – P. 2718–2721.

[107] Synthesis, antimalarial activity and molecular docking of hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine derivatives / [H. Bhat, U. Singh, A. Thakur et al.]. // *Experimental Parasitology*. – 2015. – №157. – P. 59–67.

[108] In vitro antimalarial activity and molecular docking analysis of 4-aminoquinoline-clubbed 1,3,5-triazine derivatives / [H. Bhat, S. Ghosh, A. Prakash et al.]. // *Letters in Applied Microbiology*. – 2012. – №54. – P. 483–486.

[109] Synthesis, Docking, In Vitro and In Vivo Antimalarial Activity of Hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine Derivatives Against Wild and Mutant Malaria Parasites / [H. Bhat, U. Singh, P. Gahtori et al.]. // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2015. – №86. – P. 265–71.

[110] Synthesis of a Novel Class of Some 1,3,5-Triazine Derivatives and their Anti-HIV Activity / [S. Desai, K. Desai, K. Chikhalia et al.]. // *International Journal of Drug Design and Discovery*. – 2011. – №2. – P. 361–368.

[111] Patel R. Synthesis of novel PETT analogues, 3,4-dimethoxy phenyl ethyl 1,3,5-triazinyl thiourea derivatives and their antibacterial and anti-HIV studies / R. Patel, K. Chikhalia. // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. – 2007. – №18. – P. 312–21.

[112] Synthesis and Studies of New 2-(Coumarin-4-yloxy)-4,6-(substituted)-s-Triazine Derivatives as Potential Anti-HIV Agents / D.Mahajan, C. Pannecouque, E. Clercq, K. Chikhalia. // *Das Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Sciences*. – 2009. – №342. – P. 281–29.

[113] Design, synthesis, antimicrobial activity and anti-HIV activity evaluation of novel hybrid quinazoline – triazine derivative / R.Modh, E. Clercq, C. Pannecouque, K. Chikhalia. // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2014. – №29. – P. 100–108.

[114] Desai N. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some novel 4-(4-(arylamino)-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-ylamino)-N-(pyrimidin-2-yl)ben-zenesulfonamides / N. Desai, A. Makwana, R. Senta. // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2016. – №20. – P. 686–694.

[115] Synthesis and biological evaluation of novel 1,3,5-triazine derivatives as antimicrobial agents / [C. Zhou, J. Min, Z. Liu et al.]. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2008. – №18. – P. 1308–1311.

[116] Synthesis, characterization and evaluation of 1,3,5-triazine aminobenzoic acid derivatives for their antimicrobial activity / K.Al-Zaydi, H. Khalil, A. El-Faham, S. Khattab. // *Chemistry Central Journal*. – 2017. – №11. – P. 39.

[117] Elsedik M. Synthesis and antimicrobial activity of new substituted 1,3,5-triazine derivatives / M. Elsedik, T. Aysha, M. El-Bendary. // *International Journal of Pharm Tech Research*. – 2016. – №9. – P. 436–445.

[118] A new surface plasmon resonance immunosensor for triazine pesticide determination in bovine milk: a comparison with conventional Amperometric and screen-printed immunodevices / [M. Tomassetti, E. Martini, L. Campanella et al.]. // *Sensors*. – 2015. – №15. – P. 10255–70.

[119] Ackerman F. The economics of atrazine / Frank Ackerman. // *International Journal of Occupational and Environmental Health*. – 2007. – №13. – P. 437–445.

[120] Appleby A. Weed Control / A. Appleby, F. Muller, S. Carpy // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* / A. Appleby, F. Muller, S. Carpy. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2001.

[121] Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine, U.S. EPA, January, 2003.

[122] Pesticide Information Profile: Atrazine, Extension Toxicology Network (Cooperative Extension Offices of Cornell University, Oregon State University, the University of Idaho, and the University of California at Davis and the Institute for Environmental Toxicology, Michigan State University), June 1996.

[123] Atrazine and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (1994–2007) / [L. Freeman, J. Rusiecki, J. Hoppin et al.]. // *Environmental Health Perspectives*. – 2011. – №119. – P. 1253–1259.

[124] Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine, U.S. EPA, January, 2003.

[125] Yang V. Biosensors and their applications / V. Yang, T. Ngo. – Berlin/Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2012. – 287 p.

[126] Fishel F.M. Pesticide toxicity profile: Triazine pesticides. UF/IFAS Extension, University of Florida, PI-121, 2016.

[127] Deim H. Amino Resins / H. Deim, G. Matthias, R. Wagner // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry / H. Deim, G. Matthias, R. Wagner. – Weinheim: Wiley-VCH, 2012.

[128] Reactive Dyes / [H. Tappe, W. Helmling, P. Mischke et al.] // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry / [H. Tappe, W. Helmling, P. Mischke et al.]. – Weinheim: Wiley-VCH, 2000.

[129] 1,3,5-Triazine derivatives as new electron transport-type host materials for highly efficient green phosphorescent OLEDs / [H. Chen, S. Yang, Z. Tsai et al.]. // Journal of Materials Chemistry. – 2009. – №19. – P. 8112–8118.

[130] Triazine Based Bipolar Host Materials for Blue Phosphorescent OLEDs / [D. Wagner, S. Hoffmann, U. Heinemeyer et al.]. // Chemistry of Materials. – 2013. – №25. – P. 3758–3765.

[131] 1,3,5-Triazine and carbazole derivatives for OLED applications / [P. Zassowski, P. Ledwon, A. Kurowska et al.]. // Dyes and Pigments. – 2018. – №149. – P. 804–811.

[132] Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules. Understanding the Regioselectivity on Diels–Alder Reactions / L.Domingo, J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras. // The Journal of Physical Chemistry. – 2002. – №106. – P. 6871–6875.

[133] Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions / L.Domingo, J. Aurell, P. Pérez, P. Contreras. // Tetrahedron. – 2002. – №58. – P. 4417–4423.

[134] Grochowski E. Reaction of Diethyl Azodicarboxylate with Ethers in the Presence of N-Hydroxyimides as Catalysts / E. Grochowski, T. Bolesławska, J. Jurczak. // Synthesis. – 1977. – №10. – P. 718–720.

[135] Cookson R. Photochemical reactions of diethyl azodicarboxylate with ethers and alcohols / R. Cookson, I. Stevens, C. Watts. // *Chemical Communications (London)*. – 1965. – №12. – P. 259–260.

[136] Смит В. Основы современного органического синтеза / В. Смит, А. Дильман. – Москва: БИНОМ, 2009. – 752 p.

[137] Karkhut A. Experimental and DFT study of azo-bis-cyanuric chloride polar diels-alder reaction with a number of dienes. Ways of further modification of the obtained products / A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov. // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2018. – №12. – P. 18–23.

[138] Reaction of 1,1,1-trichloro-3-nitro-2-propene with furans: a reexamination / T. Balthazor, B. Gaede, D. Korte, H. Sheng. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1984. – №49. – P. 4547–4549.

[139] Leroy J. Facile synthesis of ethyl 3,3-difluoroacrylate from dibromodifluoromethane and Diels-Alder cycloaddition with furan / J. Leroy, H. Molines, C. Wakselman. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – №52. – P. 290–292.

[140] Anderson W. A retro Diels-Alder synthesis of 3-pyrrolines / W. Anderson, A. Milowsky. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1985. – №50. – P. 5423–5424.

[141] Kappe O. Synthetic applications of furan Diels-Alder chemistry / O. Kappe, S. Murphree, A. Padwa. // *Tetrahedron*. – 1997. – №53. – P. 14179–14233.

[142] A DFT study of the polar Diels–Alder reaction between 4-aza-6-nitrobenzofuroxan and cyclopentadiene / P. Arroyo, M. Picher, L. Domingo, F. Terrier. // *Tetrahedron*. – 2005. – №61. – P. 7359–7365.

[143] Dual behavior of 4-aza-6-nitrobenzofuroxan. A powerful electrophile in hydration and sigma-complex formation and a potential dienophile or heterodiene in diels-alder type reactions / [F. Terrier, M. Sebban, R. Goumont et al.]. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – №65. – P. 7391–8.

[144] Kruse H. Why the Standard B3LYP/6-31G* Model Chemistry Should Not Be Used in DFT Calculations of Molecular Thermochemistry: Understanding

and Correcting the Problem / H. Kruse, L. Goerigk, S. Grimme. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – №77. – P. 10824–34.

[145] Linder M. On the method-dependence of transition state asynchronicity in Diels–Alder reactions / M. Linder, T. Brinck. // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2013. – №15. – P. 5108–5114.

[146] Кархут А. І., Самборський В. Т., Болібрух Х. Б., Половкович С. В., Новіков В.П. Дослідження регіоселективності циклоприєднання азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину з вінільними похідними // *Вісник Національного університету “Львівська політехніка”*. Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – № 886. – С. 128–136.

[147] Hamer J. 1,4-Cycloaddition Reaction: The Diels-Alder Reaction in Heterocyclic Syntheses / J. Hamer // Academic Press: New York and London, – 1967. – 512 p.

[148] Кархут А. І., Болібрух Х. Б., Губицька І. І., Самборський В. Т., Половкович С. В. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину зі стиролом // *Вісник Національного університету “Львівська політехніка”*. Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2017. – № 868. – С. 153–159.

[149] ^1H and ^{13}C NMR assignments for a series of Diels–Alder adducts of anthracene and 9-substituted anthracenes / [S. Ayer, E. Kimball, A. Olvera et al.]. // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 2015. – №53. – P. 551–555.

[150] Anthracene-Maleimide-Based Diels-Alder “Click Chemistry” as a Novel Route to Graft Copolymers / [B. Gacal, H. Durmaz, M. Tasdelen et al.]. // *Macromolecules*. – 2006. – №39. – P. 5330–5336.

[151] Sanyal A. Stereoselective Diels-Alder Reactions of Chiral Anthracenes / A. Sanyal, J. Snyder. // *Organic Letters*. – 2000. – №2. – P. 2527–2530.

[152] Theoretical Study on Regioselectivity of the Diels-Alder Reaction between 1,8-Dichloroanthracene and Acrolein / M.Sultan, U. Karama, A. Almansour, S. Soliman. // *Molecules*. – 2016. – №21. – P. 1277–1215.

[153] Wise K. Donor-Acceptor-Assisted Diels-Alder Reaction of Anthracene and Tetracyanoethylene / K. Wise, R. Wheeler. // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 1999. – №103. – P. 8279–8287.

[154] Chungkyun K. Diels–Alder Reaction with Anthracene and Quinone Derivatives on the Dendritic Periphery / K. Chungkyun, K. Hyojeong, P. Kyungrae. // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. – 2004. – №42. – P. 2155–2161.

[155] Anthracene and Anthracene:C₆₀ Adduct-Terminated Monolayers Covalently Bound to Hydrogen-Terminated Silicon Surfaces / [B. Fabre, D. Bassani, C. Liang et al.]. // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2011. – №115. – P. 14786–14796.

[156] Anthracene–BODIPY Dyads as Fluorescent Sensors for Biocatalytic Diels–Alder Reactions / A. Nierth, A. Kobitski, G. Nienhaus, A. Jaschke. // *Journal of American Chemical Society*. – 2010. – №132. – P. 2646–2654.

[157] Kossakowski J. Synthesis of new n-substituted cyclic imides with potential anxiolytic activity. XXV. Derivatives of halogenodibenzo[eh]bicyclo[2.2.2]octane-2,3-dicarboximide / J. Kossakowski, M. Perlinski. // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2003. – №60. – P. 183–190.

[158] DFT study of charge transfer assisted diels-alder reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene / [A. Karkhut, S. Polovkovych, M. Kurka et al.]. // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. – 2018. – №2. – P. 24–29.

[159] Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels–Alder reaction and related tandem processes / [A. Lozynskyi, B. Zimenkovsky, A. Karkhut et al.]. // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – №57. – P. 3318–3321.

[160] Moriyama S. Syntheses and Reactions of Conjugated Dienic Thioketones / S. Moriyama, T. Karakasa, S. Motoki. // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1990. – №63. – P. 2540 – 2548.

[161] Motoki S. Diene-Transmissive Diels–Alder Reaction of α,β : α',β' -Unsaturated Thioketones / S. Motoki, Y. Matsuo, Y. Terauchi. // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1990. – №63. – P. 284 – 286.

[162] Investigation of anticancer and anti-parasitic activity of thiopyrano[2,3-d]thiazoles bearing norbornane moiety / [A. Kryshchyn, D. Atamanyuk, D. Kaminsky et al.]. // *Biopolymers and Cell*. – 2017. – №33. – P. 183–205.

[163] Synthesis of new 5-acetyl(arylmethylidene)-4-thiazolidones / S. Polovkovych, A. Karkhut, N. Marintsova, V. Novikov. // *Heteroatom Chemistry*. – 2010. – №21. – P. 392–396.

[164] Reaction of Endic Anhydride with Hydrazines and Acylhydrazines / [O. Krishchik, I. Tarabara, A. Kas'yan et al.]. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – №40. – P. 1140–1145.

[165] Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety / D. Atamanyuk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk. // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2008. – №29. – P. 151–162.

[166] Conley N. A New Synthetic Route to Authentic N-Substituted Aminomaleimides / N. Conley, R. Hung, C. Willson. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – №70. – P. 4553–4555.

[167] Синтез и противогриппозная активность аддуктов Дильса-Альдера N-замещенных 2-пиридонов с N-замещенными имидами малеиновой кислоты / [Е. Фарафонтова-Антипина, А. Ковальская, П. Петрова та ін.]. // *Вестник Башкирского Университета*. – 2018. – №23. – С. 27–35.

[168] Органические растворители: Физические свойства и методы очистки / А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Д. Риддик, Э. Тупс. – Москва: Изд-во иностр. лит., 1958. – 520 с.

[169] Кейл Б. Лабораторная техника органической химии / Б. Кейл. – Москва: Мир, 1966. – 752 с.

[170] Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford, (2009)

[171] Jaguar: A high-performance quantum chemistry software program with strengths in life and materials sciences / [A. Bochevarov, E. Harder, T. Hughes et al.]. // *International Journal of Quantum Chemistry*. – 2013. – №113. – P. 2110–2142.

[172] Zhao Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function / Y. Zhao, D. Truhlar. // *Theoretical Chemistry Accounts*. – 2008. – №120. – P. 215–241.

[173] Becke A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / Axel Becke. // *The Journal of Chemical Physics*. – 1993. – №98. – P. 5648–5652.

[174] Lee C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. Parr. // *Physical Review B*. – 1988. – №37. – P. 785–789.

[175] Yanai T. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP) / T. Yanai, D. Tew, N. Handy. // *Chemical Physics Letters*. – 2004. – №393. – P. 51–57.

[176] The LACV3P basis set is a triple-zeta contraction of the LACVP basis set developed and tested at Schrödinger, Inc.

[177] Tomasi J. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi. // *Chemical Reviews*. – 2005. – №105. – P. 2999–3094.

[178] MacroModel, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018.

[179] A Comparison of Models for Calculating Nuclear Magnetic Resonance Shielding Tensors / J. Cheeseman, G. Trucks, T. Keith, M. Frisch. // *The Journal of Chemical Physics*. – 1996. – №104. – P. 5497–509.

[180] Baker J. Direct Scaling of Primitive Valence Force Constants: An Alternative Approach to Scaled Quantum Mechanical Force Fields / J. Baker, A. Jarzecki, P. Pulay. // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 1998. – №102. – P. 1412–1424.

[181] Geometries and properties of excited states in the gas phase and in solution: Theory and application of a time-dependent density functional theory

polarizable continuum model / [G. Scalmani, M. Frisch, B. Mennucci et al.]. // *The Journal of Chemical Physics*. – 2006. – №124. – P. 1–15.

[182] Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А.С. Лабинская.– М.: Медицина, 1972. – 500 [91–93] с.

[183] Srinivas K. Synthesis and Antibacterial Activity of 2,4,6-Tri-substituted s-Triazines. / Srinivas K., Srinivas U., Rao V. J. [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett* - 2005. - Vol.4. – P.1121-1123.

[184] Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PASS No 2006613275 от 15 сентября 2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.

[185] Филимонов Д. Prediction of biological activity spectra for organic compounds / Д. Филимонов, В. Поройков. // *Российский химический журнал*. – 2006. – №50. – С. 66–75.

[186] HMGCS2 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2 [Homo sapiens (human)] [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=retrieve&list_uids=3158.

[187] The prognostic impact of lipid biosynthesis-associated markers, HSD17B2 and HMGCS2, in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy / [Y. Lee, H. He, Y. Shiue et al.]. // *Tumor Biology*. – 2015. – №36. – P. 7675–7683.

[188] FABP7 and HMGCS2 are novel protein markers for apocrine differentiation categorizing apocrine carcinoma of the breast / [P. Gromov, J. Espinoza, M. Talman et al.]. // *PLOS One*. – 2014. – №9. – e112024.

[189] Quantitative proteomics reveals that enzymes of the ketogenic pathway are associated with prostate cancer progression / [P. Saraon, D. Cretu, N. Musrap et al.]. // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2013. – №12. – P. 1589–1601.

[190] Predictive significance of HMGCS2 for prognosis in resected Chinese esophageal squamous cell carcinoma patients / [H. Tang, Y. Wu, Y. Qin et al.]. // *OncoTargets and Therapy*. – 2017. – №10. – P. 2553–2560.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину зі стиролом / **А.І. Кархут**, Х.Б. Болібрух, І.І. Губицька [та ін.] // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2017. – №868. – С. 153-159. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, , підготовка частини статті до публікації, формулювання висновків.*
2. Дослідження регіоселективності циклоприєднання азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину з вінільними похідними / **А.І. Кархут**, В.Т. Самборський, Х.Б. Болібрух [та ін.] // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – №886. – С. 128-136. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз спектральних результатів, підготовка частини статті до публікації.*
3. Synthesis of new schiff bases and polycyclic fused thiopyranothiazoles containing 4,6-dichloro-1,3,5-triazine moiety / S.V. Polovkovych, **A.I. Karkhut**, N.G. Marintsova [et al.] / Journal of Heterocyclic Chemistry – 2013. – №50. – P. 1419-1424. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз спектральних результатів, підготовка частини статті до публікації.*
4. Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels–Alder reaction and related tandem processes / A. Lozynskyi, B. Zimenkovsky, **A. Karkhut** [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2016. – №57. – P. 3318-3321. *Внесок дисертанта: аналіз одержаних результатів, хроматографічне розділення сумішей діастереомерів, проведення квантово-хімічних розрахунків та аналіз їх результатів, підготовка частини статті до публікації.*

5. **Karkhut A.** Experimental and DFT study of azo-bis-cyanuric chloride polar Diels-Alder reaction with a number of dienes. Ways of further modification of the obtained products / A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov // Chemistry and Chemical Technology. – 2018. – №12. – P. 18-23. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, формулювання висновків, підготовка частини статті до публікації.*

6. DFT study of charge transfer assisted Diels-Alder reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene / **A.I. Karkhut**, S.V. Polovkovych, M.S. Kurka [et al.] // Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii. – 2018. – №2. – P. 24-29. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, формулювання висновків, підготовка частини статті до публікації.*

7. Патент 65700 UA, МПК (2011.01) C07D 519/00, A61K 31/429 (2006.01), A61K 31/535, C07B 43/00, A61P 35/00 (2006.01), A61K 31/382 (2006.01) «Спосіб одержання нових гетероциклічних похідних тіопіранотіазолу, що виявляють протиракову активність» / Половкович С.В., Марінцова Н.Г., **Кархут А.І.** [та ін.]; заявник Національний університет «Львівська політехніка», Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. – № u201106768; заявл. 30.05.2011; опубл. 12.12.2011; бюл. №23, 2011. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз одержаних результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*

8. Використання заміщених акрилоїл хлоридів для синтезу нових тіопіранотіазолідонових похідних 1,3,5-триазину / **А. Кархут**, Х. Болібрух, О. Ковальчук [та ін.] // Хімія та хімічні технології: матеріали II Міжнародної конференції молодих вчених ССТ-2011, 24-26 листопада 2011 року, Україна, Львів / Національний університет «Львівська політехніка». – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2011. – С. 50-51.

9. Синтез та властивості нових тіазолідоновмісних похідних 1,3,5-триазину / **Кархут А.**, Шах Ю., Марінцова Н. [та ін.] // Матеріали XXIII української

конференції з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 року. – Чернівці, 2013. – С. Д-56.

10. Реакція Дільса-Альдера азо-біс-1,3,5-триазинів з аліфатичними дієнами / М.С. Слесарчук, А.І. Романенко, **А.І. Кархут** [та ін.] // Матеріали XV наукової конференції “Львівські хімічні читання – 2015”, 24-27 травня 2015 року. – Львів, 2015. – С. 157.

11. Azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine as diene in reaction with furan / **A.I. Karkhut**, Kh.V. Volibrukh, Yu.I. Shakh [et al.]. // Міжнародний науковий конгрес «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології», 29 вересня - 2 жовтня 2015 р., Львів, Україна. – Львів: Вид-во Львів. політехніки, 2015. – 140 с.

12. Азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазин як дієн та дієнофіл у реакції Дільса-Альдера / **Кархут А.І.**, Слесарчук М.С., Кудрінецька А.В. [та ін.] // Матеріали XIV української конференції з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 року. – Полтава, 2016. – С. С-44.

13. Азо-біс-ціанурхлорид як дієн у оберненій реакції Дільса-Альдера / **А. Кархут**, С. Половкович, В. Новіков // Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій: тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича (12-13 квітня 2018 р.). – Х.: НФаУ, 2018. – 404 с.