

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ДО ВАН КУИ

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ
1,3,5-ТРИАЗИНОВ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ БИГУАНИДИНОВ И
АМИДИНОТИОМОЧЕВИНЫ

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук,
доцент Столповская Н.В.

Воронеж – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Методы формирования 1,3,5-триазинового цикла на основе N,N-бикуклеофильных реагентов	11
1.1.1 Методы синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с дополнительным гетероциклическим фрагментом, на основе бигуанидинов	11
1.1.2 Методы синтеза функциональных производных 1,3,5-триазинов, на основе амидинотиомочевины	17
1.1.3 Методы формирования 1,3,5-триазинов на основе других N,N-бинуклеофильных соединений	20
1.2 Методы синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, конденсированных с другими гетероциклами	25
1.2.1 Методы синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, конденсированных с пиримидиновым циклом	25
1.2.1.1 Формирование пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинового цикла на основе 2-аминопиримидинового каркаса	27
1.2.1.2 Формирование пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинового цикла на основе реакций функциональных производных 1,3,5-триазинов	38
1.2.2 Методы синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, конденсированных с тиазольным циклом	40
1.3 Биологическое действие гибридных 1,3,5-триазинов	41
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	47
2.1 Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами	47
2.1.1 Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, на основе бигуанидинов	47
2.1.1.1 Взаимодействие N,N-дизамещенных бигуанидинов с арилальдегидами	51
2.1.1.2 Взаимодействие N,N-дизамещенных бигуанидинов с диметилацеталем N,N-диметилформамида	57
2.1.1.3 Взаимодействие N,N-дизамещенных бигуанидинов с сероуглеродом	60
2.1.2 Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, на основе амидинотиомочевины	63
2.1.2.1 Взаимодействие амидинотиомочевины с моноэлектрофилами	63

2.1.2.2	Синтез гибридных 1,3,5-триазинов на основе каскадных процессов с участием амидинотиомочевины	65
2.1.2.2.1	Синтез гибридных 1,3,5-триазинов на основе тиазол-2-илгуанидина	66
2.1.2.2.2	Синтез гибридных 1,3,5-триазинов на основе пиримидин-2-илтиомочевин	73
2.1.3	Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, полученные в результате модификации за счет реакций амино- и меркаптогрупп	78
2.1.3.1	Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, полученные в результате ацилирования аминогруппы	78
2.1.3.2	Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, полученные в результате алкилирования меркаптогруппы	84
2.2	1,3,5-Триазины, конденсированные с другими гетероциклическими фрагментами	92
2.2.1	Синтез 4-арил-2-тиоксо-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6(2Н)-онов	93
2.2.2	Диастереоселективный синтез 4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов	102
2.3	Исследование биологической активности синтезированных соединений	114
2.3.1	Исследование биологической активности синтезированных соединений <i>in silico</i>	114
2.3.2	Исследование токсичности синтезированных соединений <i>in silico</i>	116
2.3.3	Исследование антибактериальной активности по отношению к культурам <i>E. coli</i> и <i>S. aureus</i>	119
2.3.4	Исследование антикоагулянтной активности на примере ингибирования тромбина, факторов свертывания Ха и XIa	122
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ		125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В последнее время в рациональном дизайне лекарственных средств наметилась тенденция к использованию молекулярной гибридизации, заключающейся в объединении двух и более фармакофорных групп в одной молекуле. Такое сочетание позволяет создать новое гибридное соединение с высокой биологической активностью и низкой терапевтической концентрацией, измененным профилем селективности, а также может снизить нежелательные побочные эффекты. При этом ключевой методологией создания таких физиологически активных веществ является использование привилегированных структур и подструктур, которые входят в состав известных лекарственных препаратов. Имеются сведения об успешном использовании концепции гибридных молекул для создания препаратов с различной комбинацией одновременного действия: в терапии многофакторных патологий, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, рак, воспалительные процессы, и другие, требующих воздействия на несколько рецепторов или сигнальных путей.

Наличие азотсодержащего гетероциклического фрагмента в структуре многих биологически активных соединений стимулирует развитие новых стратегий их синтеза. Цикл 1,3,5-триамина является привилегированным каркасом для получения веществ с широким спектром биологической активности. Этот цикл входит в структуру соединений, обладающих противораковой, противовирусной, антимикробной, кардиопротекторной, противовоспалительной, противотуберкулезной, антималярийной, антиоксидантной и другими видами активности. На его основе внедрены в практику различные лекарственные препараты: алмитрин – стимулятор дыхания, ирсогладин – ингибитор фосфодиэстеразы, альтретамин – противоопухолевое средство и другие. Но лишь незначительная часть публикаций посвящена синтезу и исследованию гибридных гетероциклических соединений, содержащих данный

цикл и проявляющих биологическую активность. Между тем именно сочетание в одной молекуле нескольких гетероциклических фрагментов зачастую позволяет добиться требуемого спектра биологической активности за счет синергетического действия. Таким образом, сочетание в молекуле 1,3,5-триазинового цикла и дополнительного фармакофорного гетероцикла является перспективным вариантом для получения новых соединений с потенциальной биологической активностью.

Настоящая работа выполнена в контексте решения вышеуказанных проблем, является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии ВГУ.

Целью настоящего исследования является направленный синтез новых гибридных линейно-связанных и конденсированных производных 1,3,5-триазина на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины, изучение свойств, строения, механизмов образования и биологического действия синтезированных соединений.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Разработка стратегии и тактики синтеза новых линейно-связанных и конденсированных гетероциклических систем, содержащих фрагмент 1,3,5-триазина и дополнительный фармакофорный цикл, на основе N,N-полинуклеофилов, таких как замещенные бигуанидины и амидинотиомочевина.
2. Обоснование выбора дополнительного фармакофорного цикла для конструирования гибридных молекул на платформе 1,3,5-триазина с потенциальной биологической активностью.
3. Разработка и оптимизация методик синтеза гибридных молекул с фрагментом 1,3,5-триазина, установление маршрутов их образования, исследование вариантов их дальнейшей структурной модификации.
4. Установление структуры полученных гетероциклических систем с применением комплекса физико-химических методов анализа.

5. Исследование направлений практического использования полученных веществ, в том числе оценка биологического действия на примере антибактериальной и антикоагулянтной активности.

Научная новизна

Оптимизированы методы синтеза 6-замещенных 4-меркапто-1,3,5-триазин-2-аминов на основе взаимодействия замещенных бигуанидинов с сероуглеродом и амидинтиомочевины с моноэлектрофилами. Установлено, что реакция их алкилирования протекает селективно с участием меркаптогруппы. Полученные S-алкилпроизводные, содержащие дополнительно линейно связанные гидрохинолиновый и индолиновый (пиперидиновый) циклы обладают избирательной ингибирующей активностью в отношении фактора свертывания Ха, но не ингибируют факторы свертывания XIa и тромбин.

Установлено, что в результате трехкомпонентной конденсации формальдегида, алкиламинов и тиазол-2-илгуанидина, полученного при взаимодействии амидинтиомочевины и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, образуются новые N-1,3,5-триазинан-2-илиден-N-1,3-тиазол-2-амины, обладающие антибактериальной активностью в отношении *S. aureus* и *E. coli*.

Разработаны методики синтеза новых 4-арил-8-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-онов и этил 4-арил-6-оксо-2-тиоксо-1,3,4,6-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-7-карбоксилатов, обладающих антибактериальной активностью в отношении *S. aureus* и *E. coli*., на основе взаимодействия соответствующих 4-оксопиримидин-2-илтиомочевин с арилкарбальдегидами. С помощью комплекса спектральных данных доказано образование только одного региоизомера в данных реакциях и охарактеризована его структура. Установлено, что взаимодействие 4-амино-6-фенил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1H)-тиона с ацетоуксусным эфиром и этоксиметиленмалоновым эфиром приводит к образованию такого же региоизомера.

Методом рентгеноструктурного анализа впервые доказано образование этил 8-метил-4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилатов и 1-(8-метил-4,6-дифенил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-ил)этан-1-она в результате мультикомпонентного взаимодействия амидинотиомочевины, арилальдегидов и ацетоуксусного эфира или ацетилацетона в условиях реакции Биджинелли. Установлен наиболее вероятный маршрут образования продуктов, показано, что процесс протекает диастереоселективно с образованием смеси *R,R*- и *S,S*-энантиомеров. Такие же пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазины получены встречным синтезом реакцией 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионов с арилальдегидами и ацетоуксусным эфиром (ацетилацетоном). Полученные пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазины обладают антибактериальной активностью в отношении *S. aureus* и *E. coli*.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что установлены закономерности протекания реакций алкилирования и ацилирования полинуклеофильных функциональных производных 1,3,5-триазинов, позволяющих получать широкий спектр гибридных молекул с 1,3,5-триазиновым каркасом. Предложен и обоснован механизм реакции Биджинелли с участием амидинотиомочевины, проводящей к формированию конденсированной матрицы пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазина. Разработан ряд доступных и эффективных способов получения серии новых гибридных линейно-связанных и конденсированных производных 1,3,5-триазина на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины. В ходе первичного биоскрининга *in vitro* среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ингибирующей активностью в отношении фактора свертывания крови Ха, а также антибактериальной активностью по отношению к культурам *E. coli* и *S. aureus*.

Методология и методы исследования. Для установления структуры полученных в ходе работы соединений использованы современные физико-химические методы исследования – ИК-спектроскопия, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопия, двумерные эксперименты (COSY, HSQC, HMBC, NOESY), элементный анализ, масс-спектрометрия, высокоэффективная хромато-масс-спектрометрия. Контроль за ходом протекания реакций осуществляли методами тонкослойной хроматографии на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254 (элюент – хлороформ, метанол, этилацетат, и их смеси в различных соотношениях), проявление хроматограмм – в УФ-свете, парах йода. Оценку антибактериальной активности *in vitro* осуществляли путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) согласно рекомендаций EUCAST и МУК на условно-патогенных штаммах микроорганизмов: *S. Aureus* и *E. coli* в сравнении с известными лекарственными средствами: хлорамфеникол, сульфатазол, метронидазол. Для исследования ингибирования тромбина и факторов свертывания Ха и XIa синтезированными соединениями измеряли кинетику гидролиза специфичных по отношению к каждому из этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых веществ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Взаимодействие азотсодержащих полинуклеофилов, содержащих в своей структуре скрытый бигуанидный фрагмент, в которых концевой атом азота включен в алифатический цикл пиперидина, морфолина, индолина или тетрагидрохинолина с моноэлектрофильными реагентами: арилальдегидами, диметилацеталем N,N-диметилформамида, сероуглеродом – перспективный метод получения гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с другим фармакофорным гетероциклом и содержащих реакционноспособные амино- и меркаптогруппы.

2. Вариации каскадных процессов с участием амидинотиомочевины позволяют получать гибридные 1,3,5-триазины с разнообразными

гетероциклическими заместителями, связанные с основным каркасом линкерными группами разной структуры.

3. Введение в реакции ацилирования и алкилирования amino- и меркаптопроизводных 1,3,5-триазинов позволяет существенно расширить спектр гибридных соединений с 1,3,5-триазиновым каркасом. При этом реакции алкилирования протекают селективно с участием меркаптогруппы, а использование *N*-хлорацетилпроизводных гидрохинолинов в качестве алкиляторов позволяет ввести в молекулу продуктов дополнительный фармакофорный фрагмент.

4. 4-Оксопиримидин-2-илтиомочевины и 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионы являются перспективными платформами для получения новых производных конденсированной матрицы пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазина. Реакция 4-оксопиримидин-2-илтиомочевин с арилальдегидами и взаимодействие 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионов с ацетоуксусным эфиром или этоксиметиленмалоновым эфиром протекают с образованием одинаковых региоизомеров пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинового ряда.

5. В условиях реакции Биджинелли с участием амидинотиомочевины или 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионов, арилальдегида и β-кетозэфира (β-дикетона) происходит формирование 8-метил-4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов. При этом процесс протекает диастереоселективно с образованием пар *R,R*- и *S,S*-изомеров.

6. Синтезированные соединения могут быть использованы в качестве ингибитора фактора свертывания крови Ха, а также антибактериальных препаратов.

Степень достоверности результатов. Достоверность методик синтеза новых соединений подтверждается многократным воспроизведением. Достоверность строения полученных продуктов обеспечена тщательностью

проведения экспериментов, а также использованием современных физико-химических методов анализа для подтверждения структуры синтезированных соединений (ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, ВЭЖХ МС).

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на Весенней школе-конференции ХимРар по медицинской химии: (МедХимРар-21) (г. Химки, 2021 г.); 5-й Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 2021 г.); 8-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2022»: «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств» (г. Воронеж, 2022 г.); VII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности» (г. Донецк, 2023 г.)

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из которых 4 статьи в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 5 тезисов докладов и материалов конференций.

Личный вклад автора. Вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Лично автором осуществлены все синтетические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов; подготовлены образцы для биологических испытаний; обработаны и обсуждены полученные данные. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем.

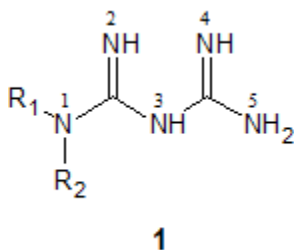
Объем и структура работы. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы (161 источник). Работа изложена на 155 страницах, содержит 44 рисунка и 38 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

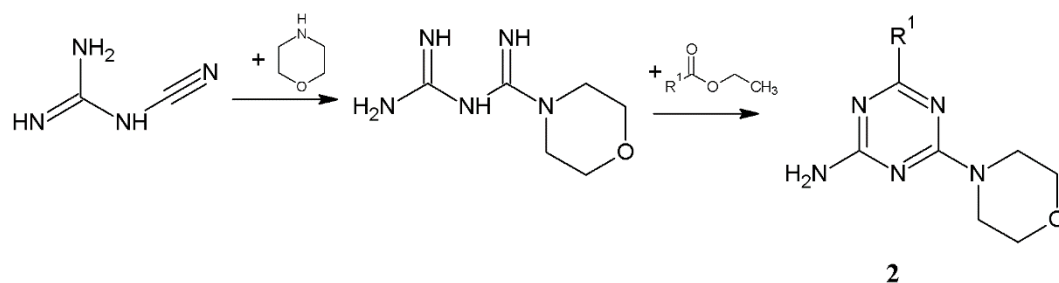
1.1 Методы формирования 1,3,5-триазинового цикла на основе N,N-бикуклеофильных реагентов

1.1.1 Методы синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с дополнительным гетероциклическим фрагментом, на основе бигуанидинов

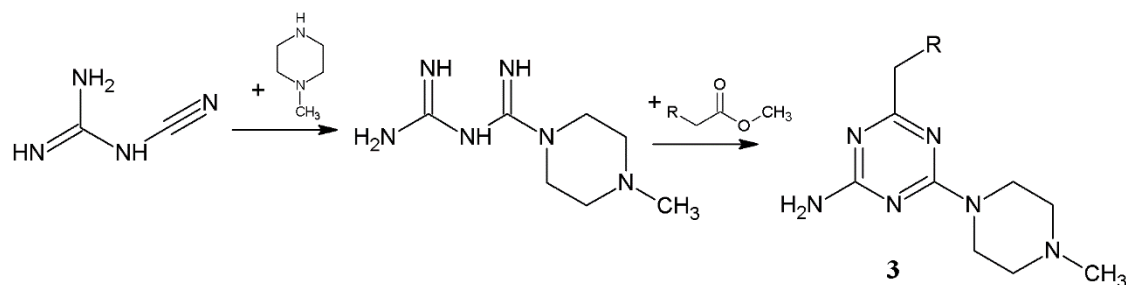
Популярным методом получения 1,3,5-триазинов является циклизация бигуанидов с одноатомными циклизующими агентами. Бигуаниды **1** являются удобными исходными соединениями, участвующими в реакции гетероциклизации в двух различных направлениях, в зависимости от используемого реагента, циклизация возможна как по бигуанидному фрагменту N₂-N₄ с образованием триазинов, так и по гуанидиновому фрагменту N₄-N₅ с образованием производных пиримидина [1-2].



Авторами [3] изучен синтез аминотриазинов в две стадии: на первой стадии в результате микроволновой активации протекает реакция цианогуанидина с морфолином с получением бигуанида, затем при взаимодействии со сложными эфирами получают триазины. Синтез бигуанида проводят в диоксане при температуре 90° С в течение 15 минут, вторая стадия – циклизация – протекает в присутствии метилата натрия в тетрагидрофуране (ТГФ) при температуре 70° С в течение 20 минут. Таким образом был получен ряд замещенных 4-морфолино-1,3,5-триазин-2-аминов **2**.

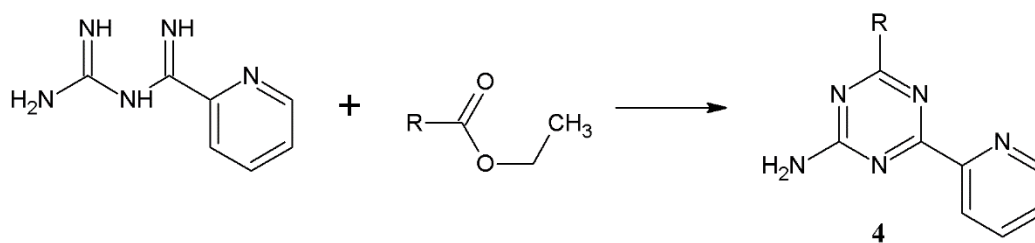


Аналогичный подход использован для получения 1,3,5-триазинов, линейно связанных с фрагментом пиперазина [4]. На первой стадии дигидрохлорид 1-метилпиперазина и цианогуанидин нагревали в бутаноле, увеличивая температуру от 50 до 90°C. Получали дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-илбигуанида, взаимодействие которого с эфирами арил- и гетарилуксусных кислот в метаноле в присутствии метилата натрия при кипячении в течение 15-30 часов, приводит к образованию гибридных аминотриазинов **3**.

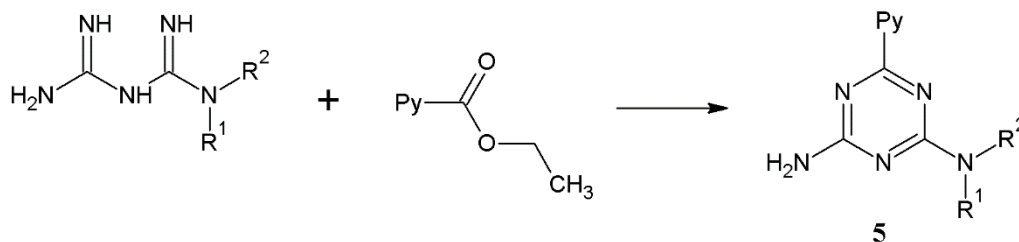


R=Ph; 2-ClPh; 4-ClPh; 3,4-diClPh; 2-FPh; 3-FPh; 2-MePh; 3-MePh; 4-MePh; 2-MeOPh;
3-MeOPh; 4-MeOPh; 4-Pyridyl; 2-ThioPh; 1-Naphthyl; 3-Indolyl

Конденсация N-карбамидоилпиперидин-2-карбоксимидамида с эфирами различных кислот изучена в работе [5]. Реакцию проводили 10-12 часов в этаноле в присутствии этилата натрия. Выход гибридных сим-триазинов, содержащих пиперидиновый цикл **4**, составил 51-77%.



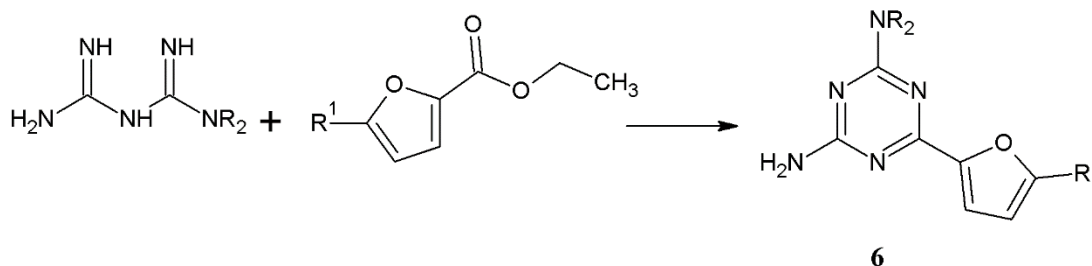
Альтернативный вариант получения 1,3,5-триазинов с дополнительным пиридиновым циклом – введение в реакцию эфиров пиридинкарбоновых кислот [6]. N-замещенные 2,4-диамино-6-пиридил-сим-триазины **5** образуются с выходами 67-81% при нагревании реагентов 18-20 часов в этаноле с добавлением этилата натрия. Использование в качестве растворителя диоксана, бутанола, ДМФА не приводит к повышению выхода продукта.



R¹=H; Me; Et; Bu

R²=Me; Et; Bu; Ph

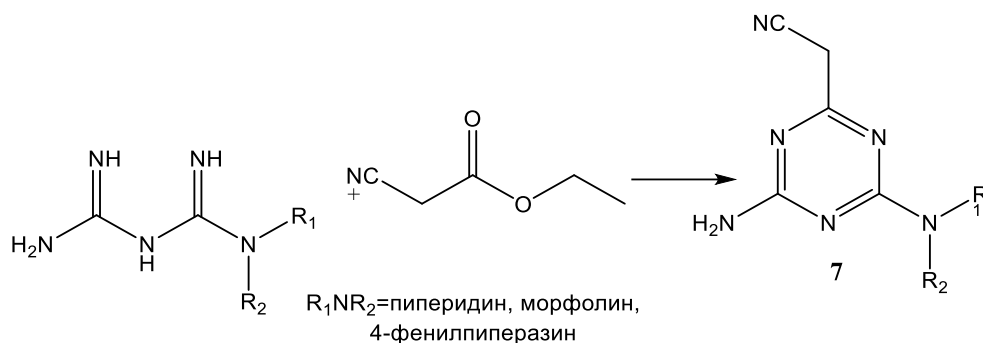
Конденсация N,N-дизамещенных бигуанидов с этиловым эфиром фуран-2-карбоновой кислоты в присутствии оснований, описанная в работе [7], приводит к получению N,N-дизамещенных 2,4-диамино-6-фурил-1,3,5-триазинов **6** с выходами 35-75%, содержащий фармакофорный цикл фурана.



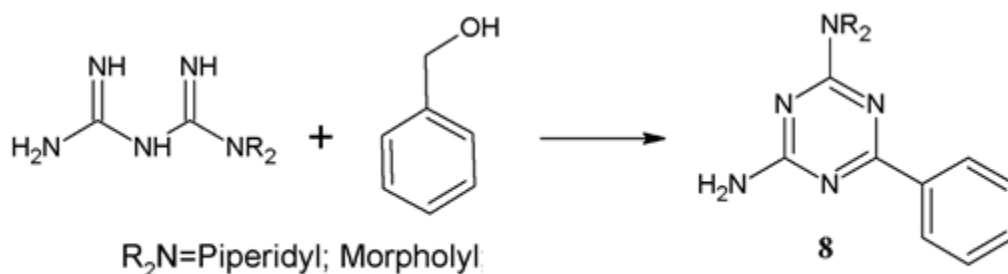
R¹=H; Me; NO₂

R₂N=Piperidyl; Morpholyl

Исследована [8] реакция арилбигуанидов с этилцианоацетатом. Синтез проходит при комнатной температуре (30°C) в метаноле или этаноле. Полученные сим-триазины **7** содержат гетероцикл и активную метиленовую группу, что является перспективным для их дальнейших превращений.

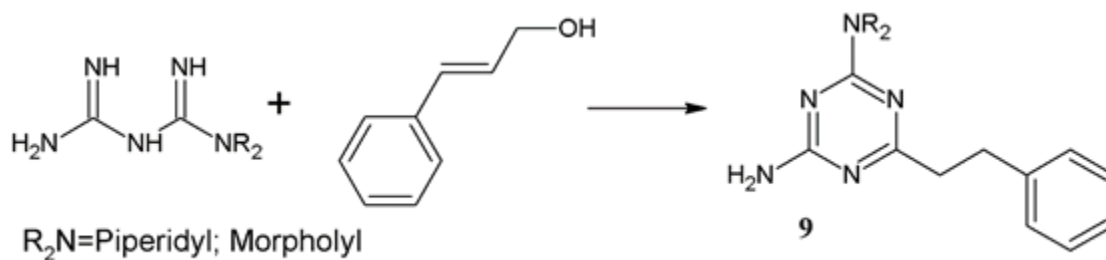


В качестве циклизующих агентов в реакциях с бигуанидами можно использовать спирты, но взаимодействие протекает в присутствии катализаторов. В этом процессе спирт с участием катализатора образует интермедиат, содержащий карбонильную группу, который выступает в качестве циклизующего агента во взаимодействии с бигуанидами. Авторами [9-10] описан синтез замещенных 1,3,5-триазинов **8** из ароматических спиртов и различных N,N-дизамещенных бигуанидов в присутствии рутениевых катализаторов. Реакция проводилась с использованием Ru(COD)Cl₂ в диоксане при 100°C в течение 14 часов. Выход продуктов составил 40-87%.

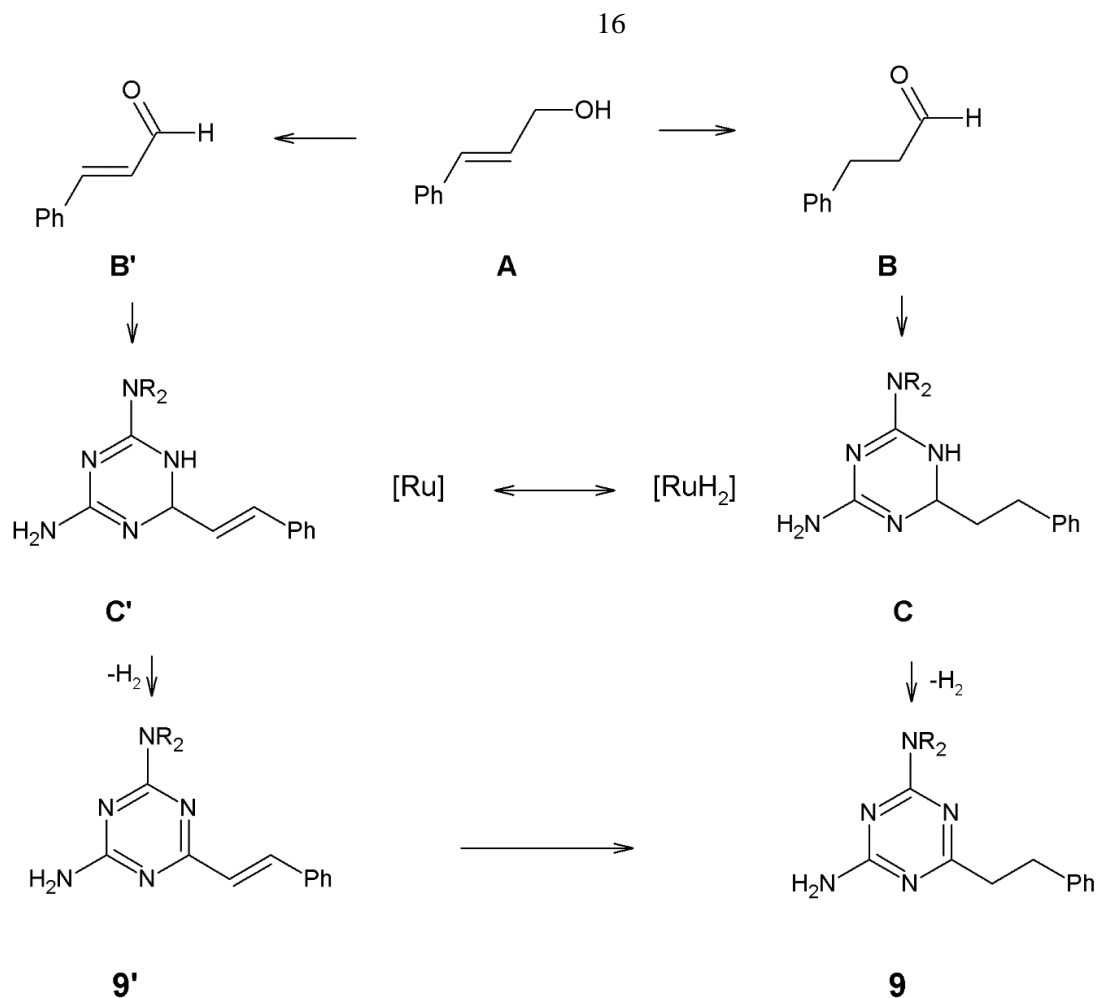


Подобные реакции известны и для аллиловых спиртов [11]. Синтез проводят с использованием в качестве катализатора Ru(PPh₃)₃Cl₂ в диоксане при

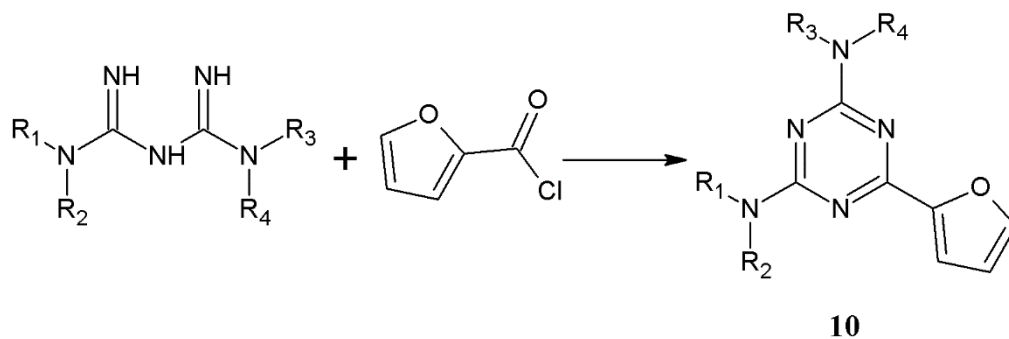
120 °С в течение 20 часов в инертной атмосфере. Соответствующие 6-(2-фенилэтил)-1,3,5-триазины **9** были получены с выходами 54-71%.



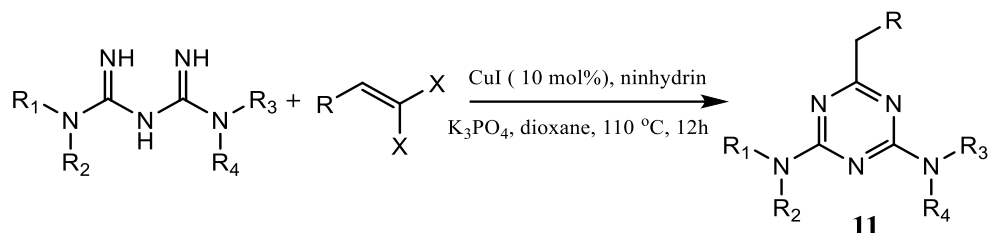
Предполагаемый маршрут реакции включает несколько вариантов. Окислительно-восстановительная изомеризация аллилового спирта **A** приводит к образованию насыщенного фенэтилкарбальдегида **B**, ненасыщенного коричневого альдегида **B'** и образованию рутений-гидридного интермедиата. Последующая конденсация с интермедиатов **B** и **B'** с бигуанидом приводит к образованию дигидротриазинов **C** и **C'** соответственно. Желаемый продукт **9** образуется в результате окислительной ароматизации **C** в условиях реакции. С другой стороны, при дегидрировании промежуточного продукта **C'** образуется алкенилтриазин **9'**, который восстанавливается комплексом гидроксида рутения с получением конечного алкилтриазина **9**.



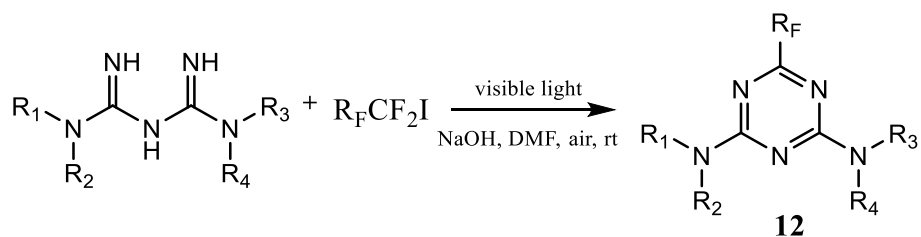
Для получения гибридных 1,3,5-триазинов в качестве циклизующих агентов можно использовать хлорангидриды гетероциклических карбоновых кислот. Например, реакция бигуанидов с хлорангидридом фуран-2-карбоновой кислоты [12] протекает с образованием производных сим-триазина, связанных с фурановым гетероциклом **10**. Реакцию проводили при перемешивании в ацетоне в течение 2 часов.



Еще один вариант реагентов, позволяющих замкнуть сим-триазиновый цикл на основе бигуанидинов – 1,1-дигалогеналкены [13]. Этот каталитический процесс протекает в присутствии йодида одновалентной меди в диоксане в течение длительного времени, в результате образуются 2,4-диамино-1,3,5-триазины **11** с хорошими выходами.



Введение в реакцию перфторалкилйодидов при комнатной температуре на свету в ДМФ в присутствии гидроксида натрия приводит к образованию сим-триазинов **12** с высокими выходами [14].



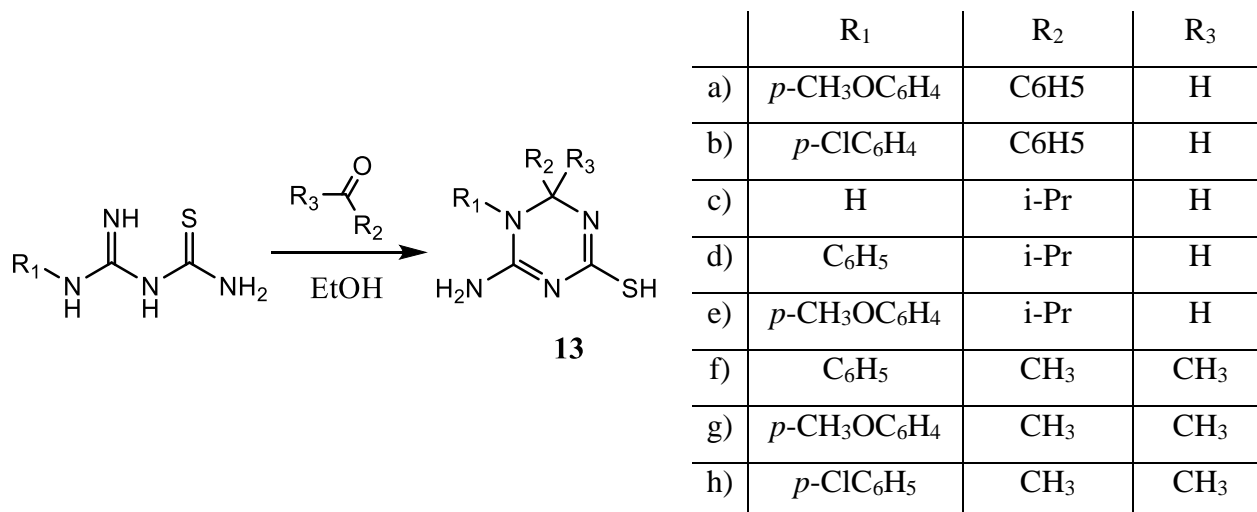
Таким образом, замещенные бигуанидины – удобная платформа для синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, при этом дополнительный гетероцикл в молекулу триазина можно ввести, используя гетероциклические производные, содержащие скрытый бигуанидный фрагмент или используя циклизующие агенты, содержащие гетероциклические заместители.

1.1.2 Методы синтеза функциональных производных 1,3,5-триазинов, на основе амидинотиомочевины

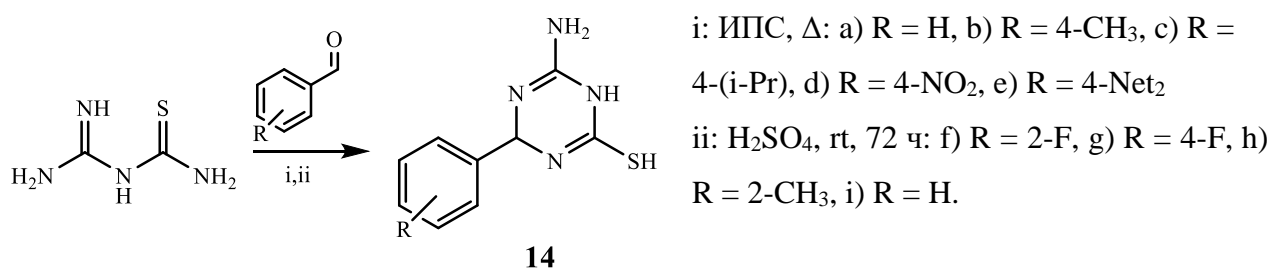
Амидинотиомочевины – доступный субстрат, на основе которого можно получить широкий спектр производных сим-триазина, в том числе содержащих гетероциклические заместители, в реакцию с моноэлектрофилами. При этом получаемые 1,3,5-триазины имеют реакционно способные амино- и

меркаптогруппы и, соответственно, являются перспективными субстратами для последующей модификации.

Циклизация незамещенной и замещенных амидинотиомочевин с карбонильным соединениями: альдегидами ароматического и алифатического ряда, ацетоном при кипячении эквимольных количеств исходных реагентов в этаноле в течение трех часов позволяет получить замещенные 2-тио-3,4-дигидро-1,3,5-триазины **13** [15].

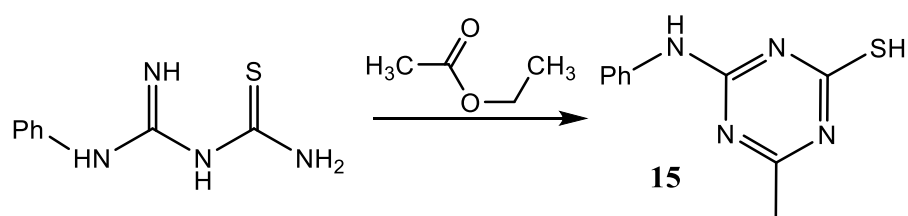


Аналогичным образом протекает реакция ароматических альдегидов с незамещенной амидинотиомочевинной при кипячении эквимольных количеств исходных веществ в изопропиловом спирте в течение 3-8 часов.

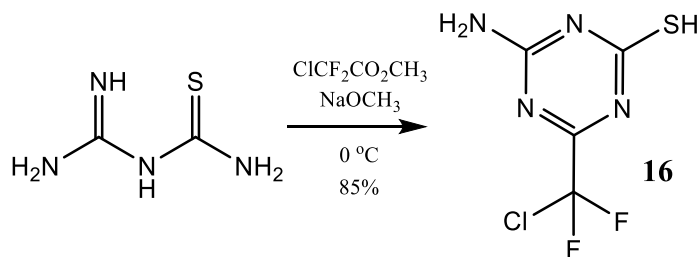


Выход триазина **14** зависит от природы заместителя в арилальдегиде [16]: с максимальным выходом реакция протекает при наличии электрооакцепторной нитрогруппы в арилальдегиде. При проведении синтеза в концентрированной серной кислоте наибольший выход получен для продукта **14** с донорной метильной группой в бензольном кольце [17].

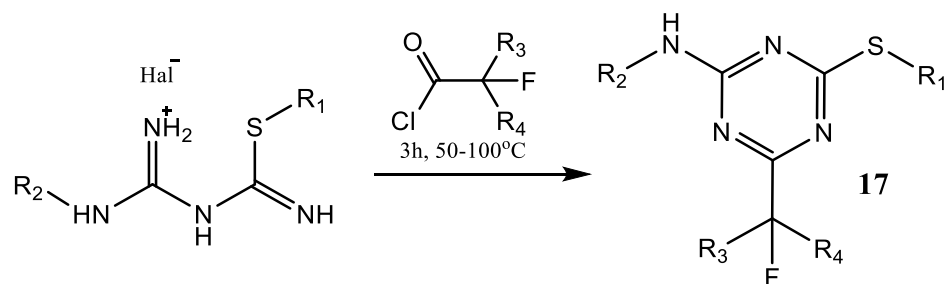
Использование сложных эфиров карбоновых кислот в реакциях с замещенными амидинотиомочевинами также позволяет получать 1,3,5-триазины. Авторы [18] использовали этилацетат как циклизующий агент для получения производных 1,3,5-триазинов **15**, которые могут найти применение в качестве инсектицидов, противовирусных препаратов и т.д. благодаря высокой биологической активности. Установлено, что для получения продукта с высоким выходом требуется длительное (30-30 ч) выдерживание амидинотиомочевины в избытке этилацетата при комнатной температуре.



Из незамещенной амидинотиомочевины реакцией с метиловым эфиром дифторхлоруксусной кислоты получены гербициды триазинового ряда **16**, селективные в отношении хлопчатника и пшеницы и малотоксичные для млекопитающих [19].

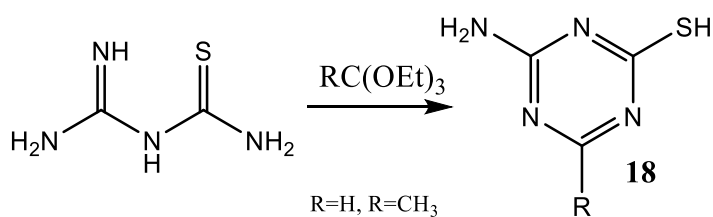


Также циклизующим агентом могут вступать галогенангидриды карбоновых кислот. При нагревании солей N,S-дизамещенных амидинотиомочевин и хлорангидридов α-монофторуксусных кислот в различных органических растворителях в присутствии оснований получают 2-алкилтио-1,3,5-триазины **17** [20].



$R_1 = C_6H_5, i\text{-Pr}, Et; R_2 = Me, C_6H_5; R_3 = Me, Et, t\text{-Butyl}, F; R_4 = Et, Me, F$

Наконец, взаимодействие незамещенной амидинотиомочевины с ортоэфирами также позволяет получить цикл 1,3,5-триазина [16]. Кипячением в ортоформиате или ортоацетате, которые одновременно являются и растворителями, и одноатомными циклизующими агентами, получены 4-амин-1,3,5-триазин-2-тиолы **18** с выходом от 60%:

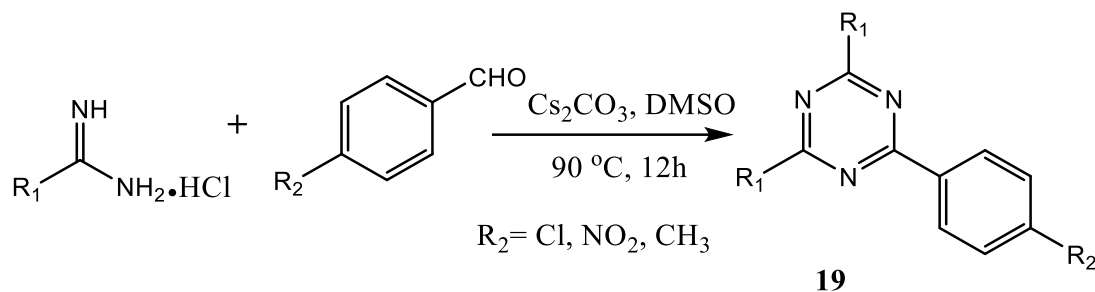


Таким образом, амидинотиомочевина и ее замещенные аналоги являются перспективными платформами для получения функциональных производных 1,3,5-триазнов, содержащих способные к дальнейшей модификации амино- и меркаптогруппы. Использование циклизующих агентов, содержащих гетероциклические заместители позволит получать гибридные сим-триазины в одну стадию.

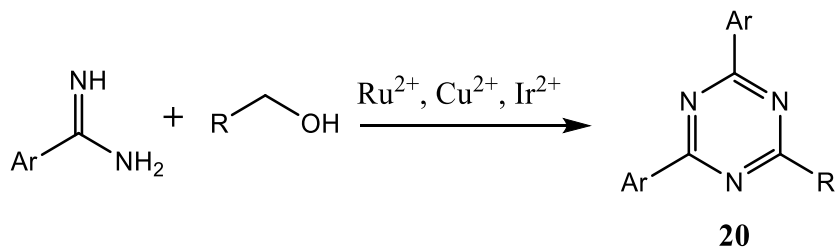
1.1.3 Методы формирования 1,3,5-триазинового цикла на основе других N,N-бинуклеофильных соединений

Соединения, содержащие амидиновый фрагмент обладают высоким синтетическим потенциалом, что обуславливает их широкое применение в органическом синтезе. Эти субстраты, как правило используют в качестве 1,3-N,N-бинуклеофилов. В результате их реакций с электрофильными реагентами могут быть получены разнообразные имидазолы и пиримидины и с различной

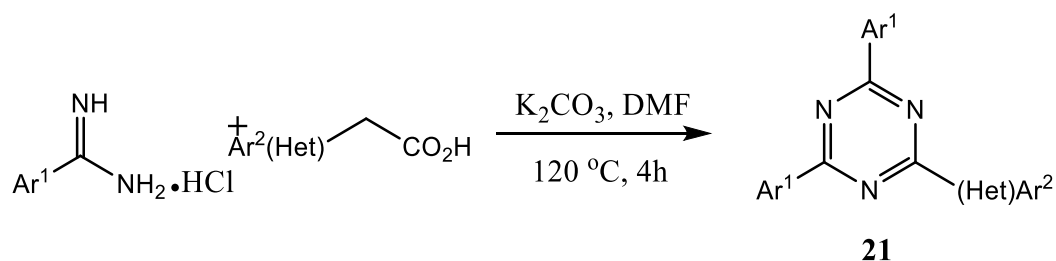
степенью гидрированности. Пример получения полизамещенных 1,3,5-триазинов из гидрохлоридов замещенных амидинов представлен в работе [21]. Метод предполагает проведение реакции замещенных амидинов с арилальдегидами в присутствии карбоната цезия в диметилсульфоксиде при нагревании до 90 °С в течение 12 часов. Взаимодействие протекает с образованием сим-триазинов **19** с высокими выходами (72-89%). В реакции участвует две молекулы амидина.



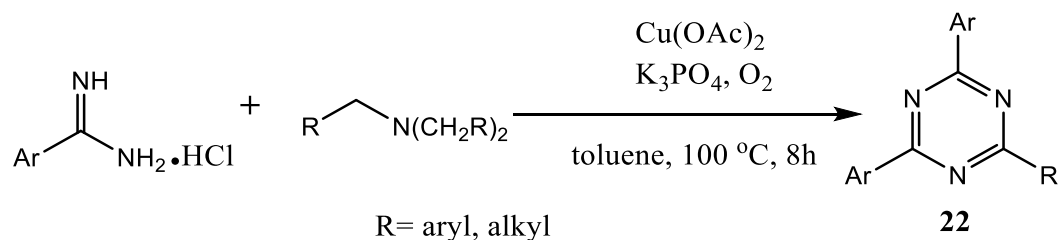
В подобных реакциях можно использовать первичные спирты, являющиеся более стабильными, чем альдегиды реагентами. В этом случае реакция амидина с арилметанолом в присутствии каталитического количества $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymene})]_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ приводит к образованию арилзамещенных 1,3,5-триазинов **20**. Вместо солей рутения в качестве катализаторов можно использовать также соли меди или иридия [22].



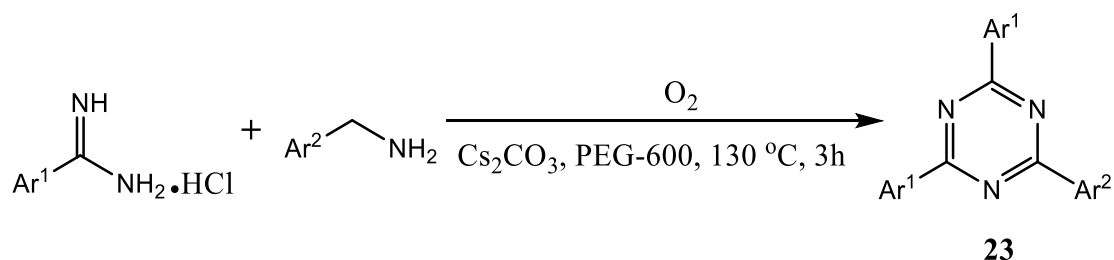
Установлено, что использование арил- и гетарилуксусных кислот в реакциях с амидинами также позволяет получать 2,4-диарил-6-арил(гетарил)-1,3,5-триазины **21** [23]. Промежуточным моноэлектрофилом, образующимся *in situ* в условиях реакции является арил(гетарил)карбальдегид. Использование гетарилуксусных кислот приводит к образованию гибридных 1,3,5-триазинов, содержащих дополнительный фрагмент фурана, тиафена или пиррола.



В качестве альтернативных исходных реагентов в процессах формирования 1,3,5-триазинового цикла на платформе амидинов используют различные алкиламины. Симметричные триалкиламины реагируют с амидинами в присутствии ацетата меди, фосфата калия и кислорода при кипячении в толуоле в течение 8 часов с образованием 2,4,6-тризамещенных триазинов **22**. Как и в предыдущих случаях в реакции участвуют две молекулы амидина [24].

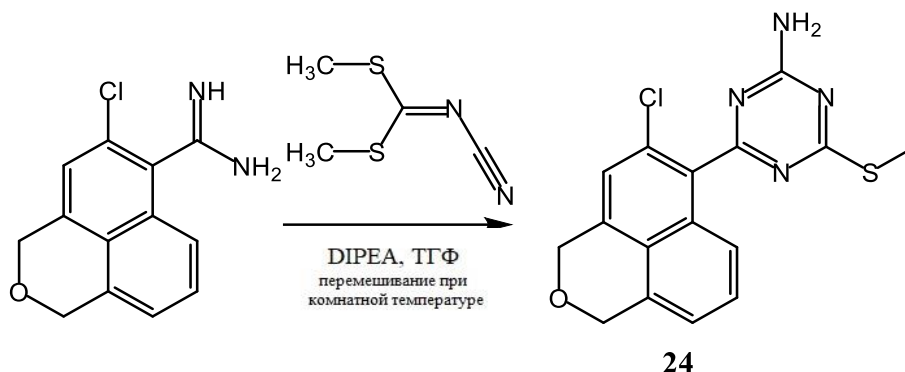


Аналогично с амидинами реагируют первичные амины, образуя триазины **23**. В качестве окислителя используют кислород, в качестве катализатора – карбонат цезия, в качестве растворителя – полиэтиленгликоль (ПЭГ-600) [25].

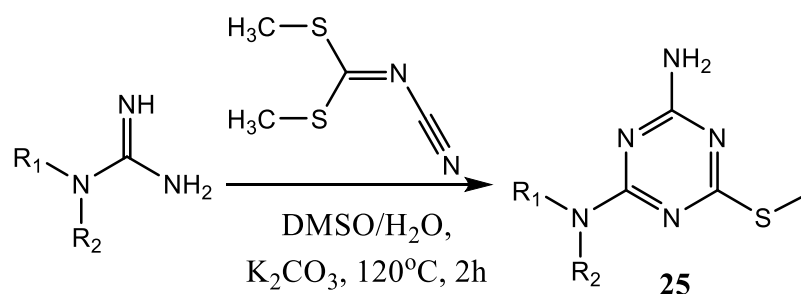


Формирование 1,3,5-триазинового цикла возможно и с участием одной молекулы амидина в реакции с *S,S*-диметилцианодитиоиминокарбонатом [26]. Гибридный 1,3,5-триазин **24**, являющийся ингибитором белка теплового шока, образуется в реакции соответствующего гетариламида с *S,S*-диметилцианодитиоиминокарбонатом при перемешивании при комнатной

температуре в тетрагидрофуране в присутствии диизопропилэтиламина. Реакция включает две стадии: нуклеофильное замещение метилмеркаптогруппы и нуклеофильное присоединение аминогруппы амидина по тройной связи нитрильной группы.

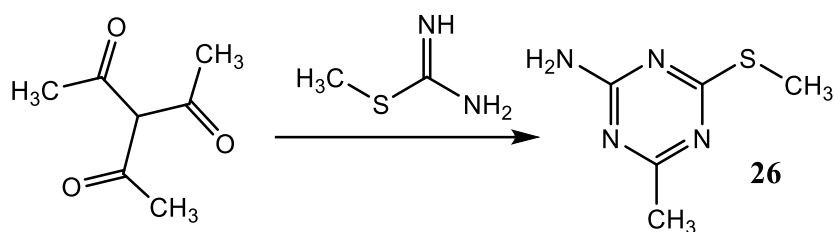


S,S-Диметилцианодитиоиминокарбонат как циклизирующий агент также использовался для направленного синтеза производных 6-метилмеркапто-1,3,5-триазин-2,4-диаминов **25** на основе *N,N*-дизамещенных гуанидинов. Соединения **25** обладают меньшими побочными эффектами по сравнению с внедренными в практику лекарственными средствами и могут быть использованы для лечения диабета [27] и рака [28]. Диметилцианодитиоиминокарбонат реагирует с производным гуанидина в полярном органическом растворителе (метанол, этанол, ацетонитрил, диметилсульфоксид и др.) в присутствии основания (пиперидин, пиридин, триэтиламин, гидроксиды или карбонаты натрия или калия и др.)



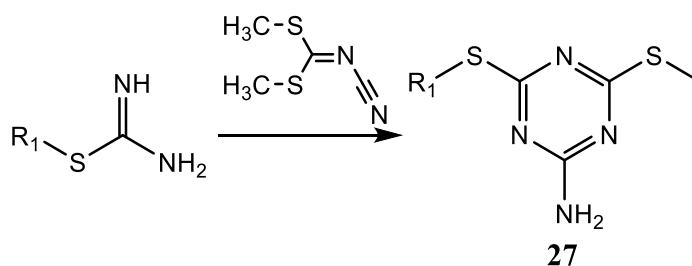
Остальные стратегии синтеза *S*-алкилтио-1,3,5-триазинов основаны на формировании сим-триазинового цикла в результате каскадных процессов

гетероциклизации *S*-тиомочевин в качестве нуклеофилов с электрофилами различного строения. Интересной является реакция трехкомпонентной конденсации двух молекул *S*-метилтиомочевины и одной молекулы триацетилметана [29], в ходе которой на первой стадии отщепляется вода, а на второй – метилмеркаптан через образование промежуточного имида. В результате каскадного процесса образуется 6-метил-4-метилмеркапто-1,3,5-триазин-2-амин **26**, который может быть использован в качестве субстрата для получения гибридных триазинов за счет метилмеркапто- и аминогрупп.

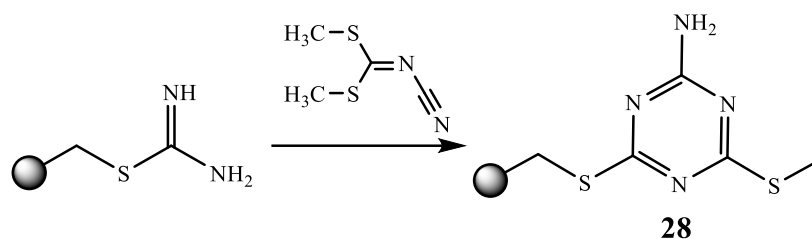


В данной реакции именно из *S*-метилтиомочевины строится основная часть триазинового кольца, а триацетилметан выступает в качестве моноэлектрофила.

В качестве электрофильных реагентов в реакциях с *S*-алкилтиомочевинами можно использовать *S,S*-диметилцианодитиоиминокарбонат. В этом случае в реакции участвует амидиновый фрагмент *S*-алкилтиомочевины. Маршрут реакции схож с аналогичными превращениями амидинов, рассмотренных ранее. Этот подход является общим для синтеза различных 4-алкил-6-метилтио-1,3,5-триазин-2-аминов **27** [30]. Взаимодействие проводят в этаноле в присутствии в качестве основания диизопропилэтиламина при нагревании до 65 °С, выход продуктов составляет 64% и более.



В этой же работе [30] продемонстрировано, что подобного рода синтеза можно осуществлять в твердофазном варианте, вводя в реакцию тиомочевины, закрепленные на полимерной подложке через атом серы. В качестве растворителя можно использовать N,N-диметилацетамид, в качестве основания диизопропилэтиламин, оптимальная температура процесса – 80 °С. В результате на поверхности полимера образуются 6-метилтио-1,3,5-триазин-2-амины **28**, связанные с подложкой через S-метиленовую группу.

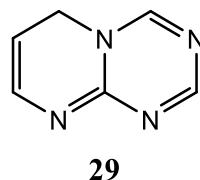


Таким образом, для получения различных производных 1,3,5-триазинов, в том числе, содержащих дополнительные гетероциклические фрагменты или способные к дальнейшим превращениям функциональные группы, могут быть использованы различные органические соединения содержащие амидиновый фрагмент. При это в зависимости от используемых реагентов в формировании сим-триазинового цикла могут принимать участие одна или две молекулы соответствующих амидинов.

1.2 Методы синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, конденсированных с другими гетероциклами

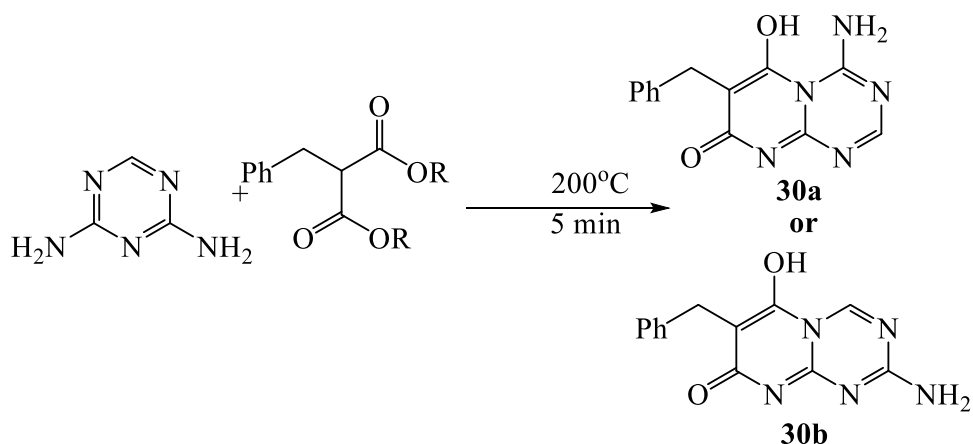
1.2.1 Методы синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, конденсированных с пиримидиновым циклом

Большое количество исследований посвящены разработке новых производных 1,3,5-триазинов, включая конденсированные гетероциклические матрицы [27]. Многие из них сосредоточены на разработке методов синтеза пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов **29**, доказано, что подобные соединения обладают высокой биологической активностью и применяются в различных сферах [31].



В данной части обзора будут рассмотрены только методы синтеза пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов, так как полученные в работе результаты также включают синтез производных этой гетероциклической матрицы.

Первое исследование по синтезу пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазина было опубликовано в 1961 году Э. Циглером и Э. Нелкеном. Эксперимент проводился при высокой температуре реакцией 2,4-диамино-1,3,5-триазина и сложного эфира 3-бензилмалоновой кислоты, приводящей к образованию пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов **30a** или **30b**. Однако выбор в пользу одного из региоизомеров так и не был сделан [28, 31].



В настоящий момент разработан ряд методов синтеза, обуславливающих разнообразие соединений, с фрагментом пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазина и их структурных аналогов [31].

В целом можно выделить две основные стратегии получения матрицы пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазина:

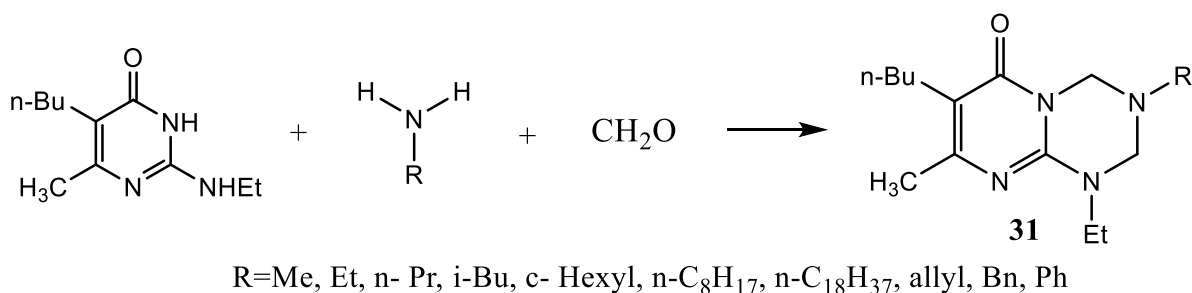
- формирование триазинового цикла на основе 2-аминопиримидинового каркаса;

- формирование пиримидинового цикла на основе 2-амино-1,3,5-триазинового каркаса.

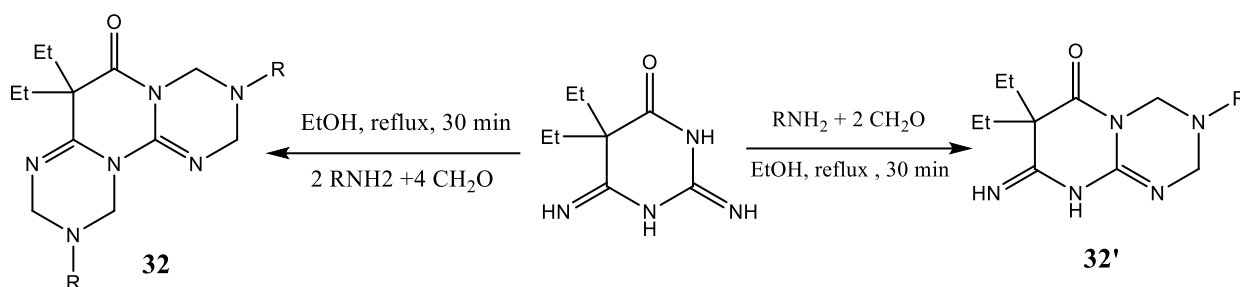
В меньшей степени представлены реакции, протекающие с одновременным формированием пиримидинового и триазинового цикла. В обзоре будут представлены данные по основным стратегиям.

1.2.1.1 Формирование пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинового цикла на основе 2-аминопиримидинового каркаса

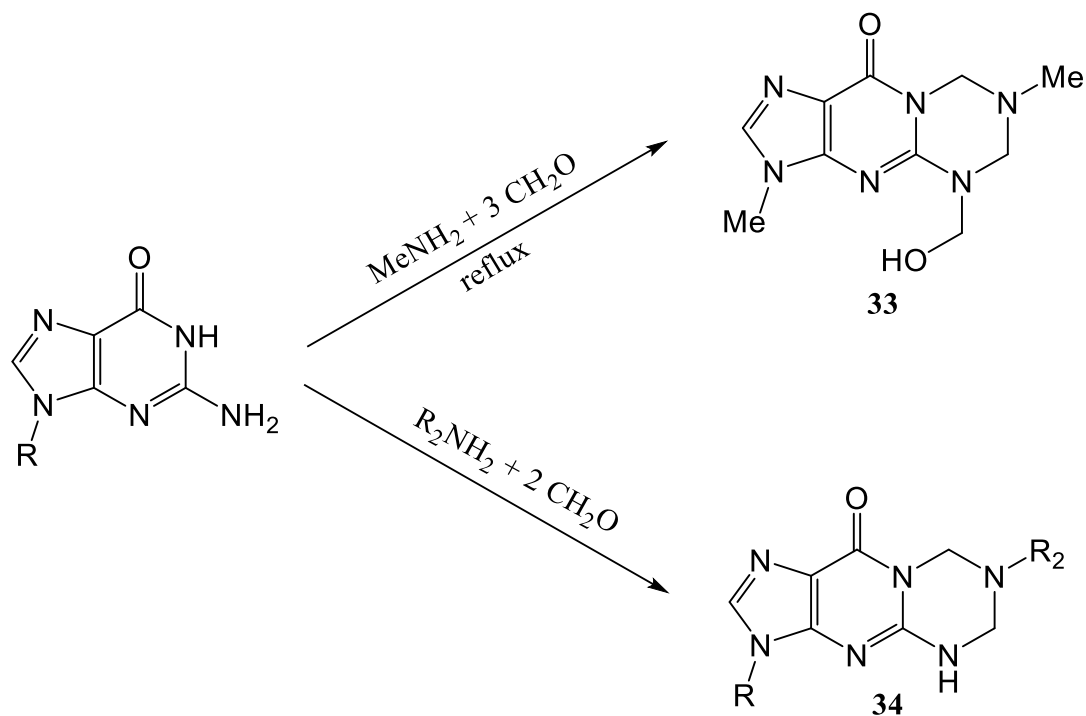
Эффективное формирование гидрированного сим-триазинового цикла происходит в результате конденсации Манниха алкил- и ариламинов с двукратным избытком формальдегида и 1,3-*N,N*-бинуклеофилами [32-34]. Введение в эту реакцию производных 2-аминопиримидина позволяет получить пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазины. Таким образом на основе замещенного 2-этиламинопиримидина были получены пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазины **31**, обладающие высокой биологической активностью [31,35].



Этот же подход был использован для 2-иминобарбитуровых кислот. При этом при использовании двукратного избытка амина и 4-хкратного избытка формальдегида получают трициклические системы **32**, содержащие два триазиновых цикла в структуре. Использование эквимольных количеств приводит к формированию только одного триазинового цикла (соединения **32'**) [31, 36].



Трициклические структуры можно получить на основе конденсированных производных 2-аминопириимидина. Таким образом были получены производные гуанина **33** и **34** [37-38]. Необходимо отметить, что при синтезе соединения **33** использовали трехкратное количество формальдегида, что привело помимо формирования сим-тризинового цикла к дальнейшей реакции гидроксиметилирования [37].



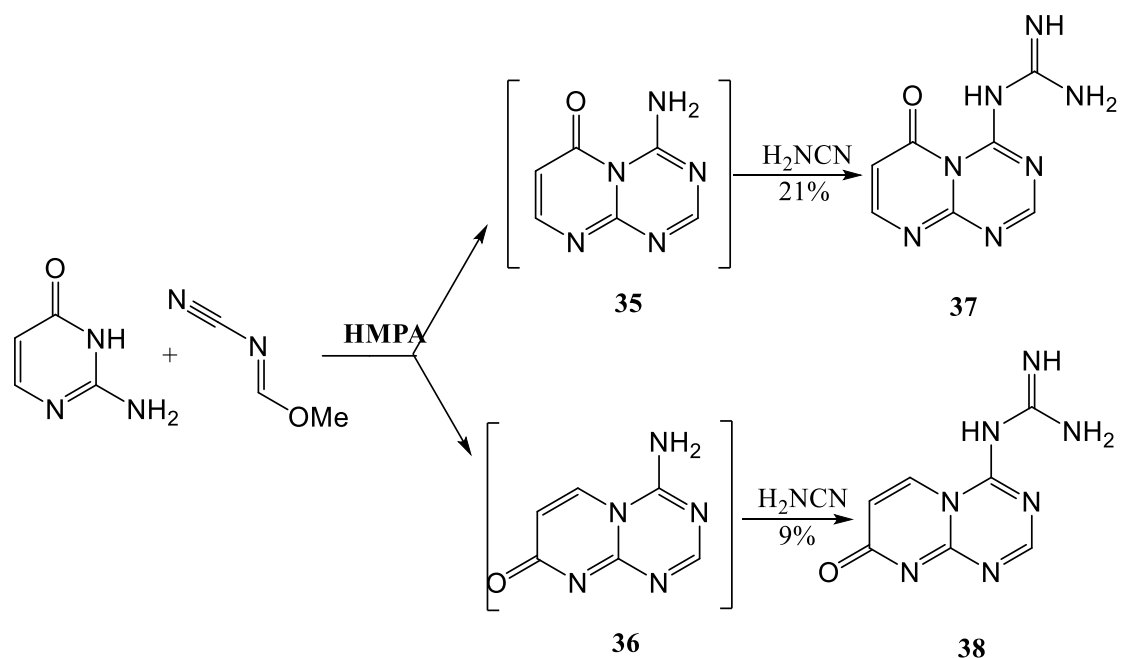
Таким образом, реакция Манниха может быть использована для получения гидрированных пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов с высокими выходами.

Использование C-N-C трехатомных синтонов в реакциях с 2-аминопириимидинами – это удобный синтетический подход к разнообразным

функционализированным пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазином. Однако могут возникать сложности, связанные с региохимией реакции, так как два эндоциклических и один экзоциклический атомы азота являются нуклеофильными центрами в молекуле 2-аминопиримидинов, конкурирующими за два электрофильных центра C-N-C синтонов. Небольшие изменения в структуре реагента или условиях реакции могут привести к получению любого из четырех возможных в общем случае изомерных пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов или их смеси [31].

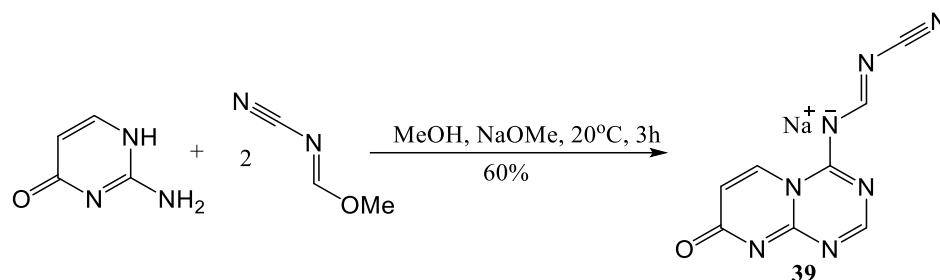
Особенно остро вопрос региоселективности стоит в случае N-цианоформимидата. Введение его в реакцию с 2-аминопиримидин-4-оном **35** в зависимости от условий приводит к разным региоизомерам [39].

Так проведение реакции в гексаметилфосфорамиде (НМРА) приводит к образованию региоизомерных соединений **35-36**, последующее взаимодействие которых с цианамидом приводит к соответствующим гуанидинам **37-38** в соотношении 2:1 [39].

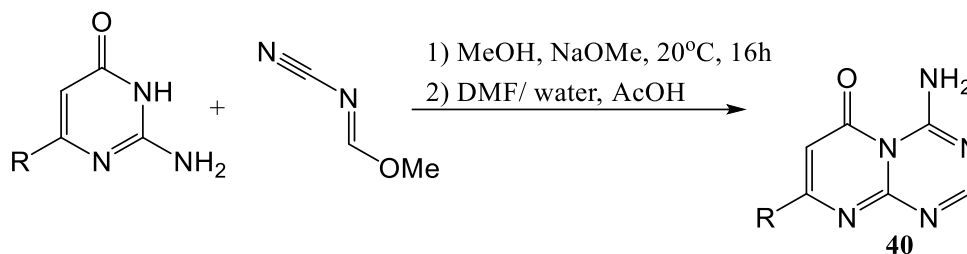


Установлено, что реакция с незамещенным 2-аминопиримидин-4-оном в метаноле в присутствии метилата натрия протекает по 1-NH-группе

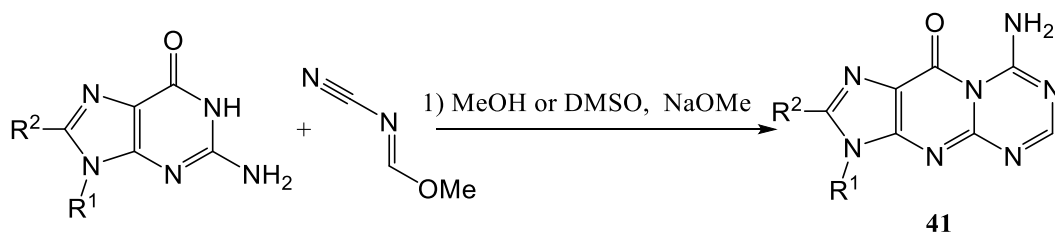
пиримидинового цикла, при этом аминогруппа триазинового цикла сразу подвергается атаке еще одной молекулой N-цианоформимидата с образованием соли **39** [40].



Введение в аналогичных условиях в реакцию 6-замещенных 2-аминопиримидин-4-онов приводит к селективному образованию альтернативных региоизомеров **40** за счет участия в реакции 3-его атома азота пиримидинового цикла [40].

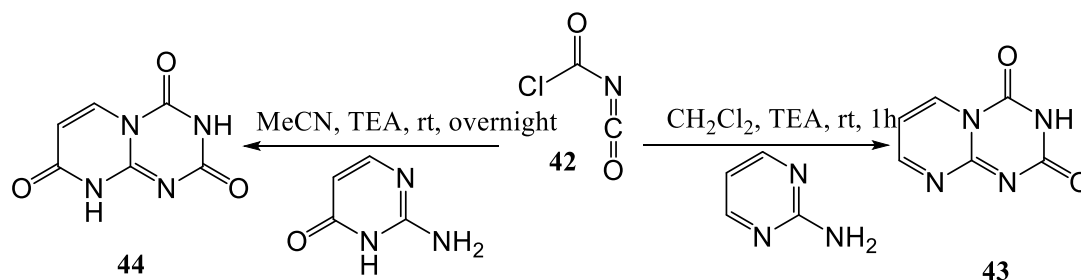


Трициклические продукты **41** могут быть получены при введении в реакцию производных гуанина, в том числе нуклеозидов [41].

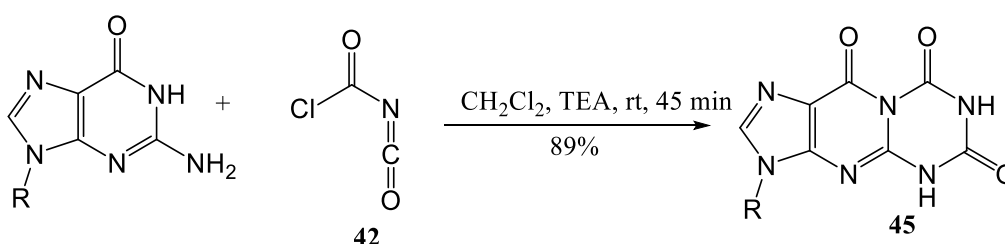


В качестве C,N,C-синтона можно использовать хлоркарбонилизоцианат **42**, что приводит к замыканию 1,3,5-триазин-2,4-дионового кольца в присутствии основания, например, триэтиламина (ТЕА) [31]. В случае 2-аминопиримидина направление реакции однозначно, образуется продукт **43**. В случае

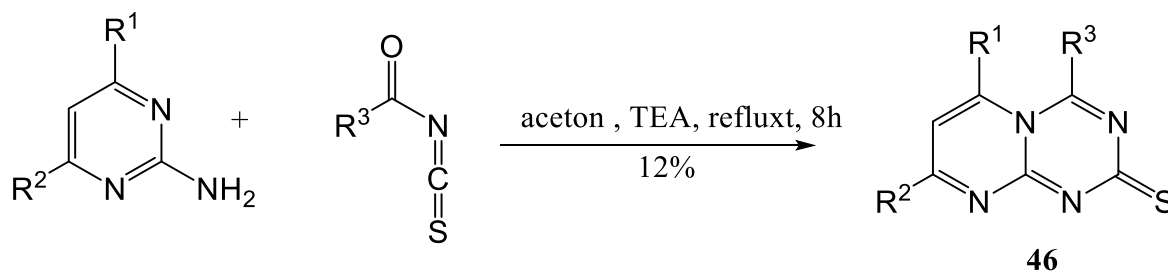
незамещенного 2-аминопиримидин-4-она реакция протекает с образованием одного региоизомера **44** из двух возможных [42-43].



Введение в реакцию гуанозина позволяет в схожих условиях получить трициклическую систему [1,3,5]триазино[5,4-*a*]пурин-6,8,10(3*H*)-триона **45** [44].



В литературе представлены единичные примеры образования пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов, имеющих в триазиновом цикле тиоксогруппу. Соединения **46** получают взаимодействием 4,6-диарилпиримидин-2-амин с ароилизотиоцианатами [45].

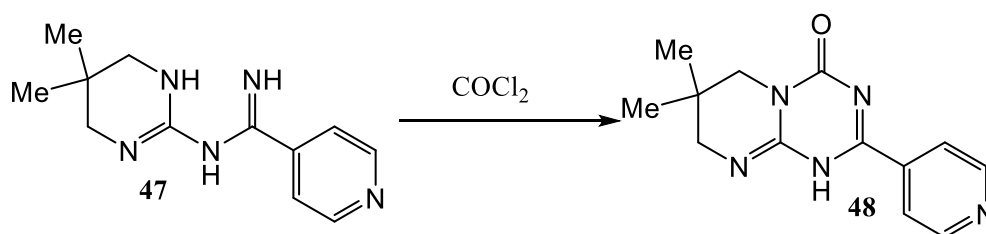


Таким образом, введение в реакцию с 2-аминопиримидинами различных C,N,C-синтонов позволяет получать пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазиновый каркас.

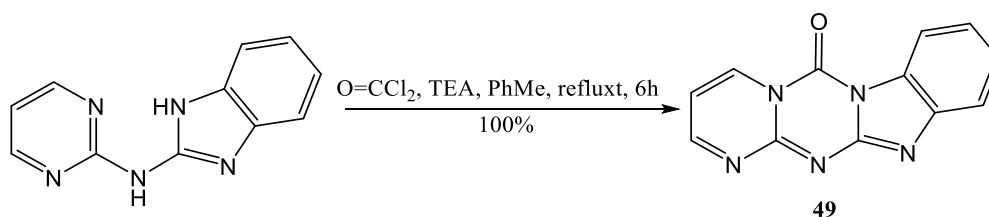
Для формирования триазинового цикла в реакциях с моноэлектрофильными реагентами можно использовать пиримидины, содержащие во втором положении замещенную аминогруппу, входящую в структурный фрагмент амидинов, гуанидинов, мочевины или тиомочевины. Реакция

приводит к введению в 4-ое положение триазинового цикла различных заместителей (например, алкильных, арильных, гетарильных, амино-, оксо-, тиоксогрупп). Региоселективность замыкания кольца в некоторых реакциях, использующих этот синтетический подход, также является важной проблемой [31].

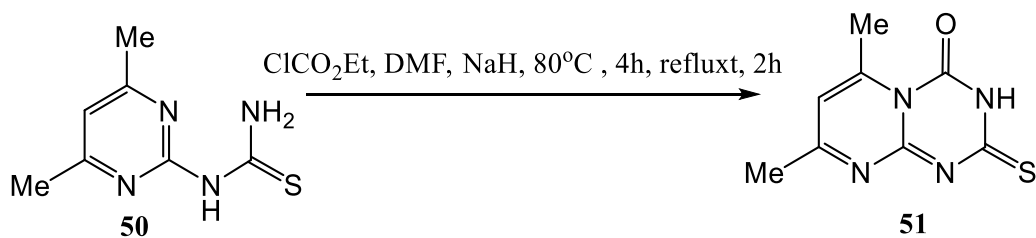
В качестве одноуглеродного циклизующего агента может быть использован фосген. Взаимодействие фосгена с гидрированными N-пиримидин-2-аминокарбимидами **47** приводит к формированию сим-триазинового цикла, содержащего в 4-ом положении оксогруппу. В соединении **47** два атома азота пиримидинового цикла химически эквиваленты. Реакция протекает селективно с образованием пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-4-она **48** [46].



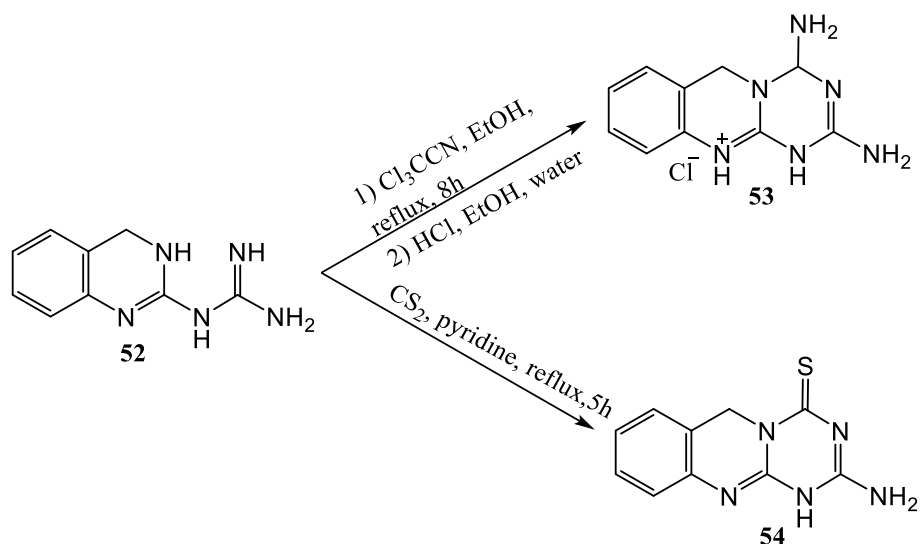
Тетрациклическая система **49** образуется практически с количественным выходом при введении в реакцию с фосгеном N-(бензимидазол-2-ил)-пиримидин-2-амин [47].



К образованию сим-триазинового кольца, имеющего оксогруппу в 4-ом положении приводит использование синтетического эквивалента фосгена – этилхлорформиата. Этот реагент был использован в реакции с 4,6-N-диметилпиримидин-2-илтиомочевинной **50**, что привело к образованию 6,8-диметил-2-тиоксопиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-4-она **51**. Циклизацию проводят в диметилформамиде в присутствии гидроксида натрия [48].



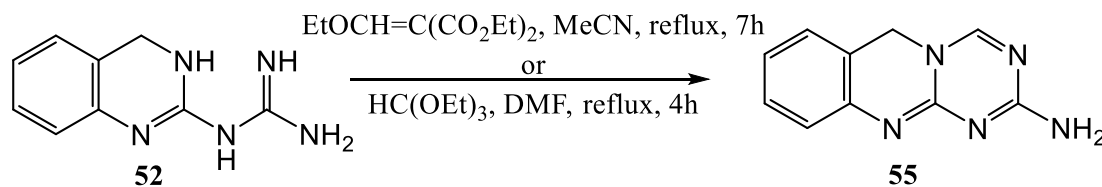
Введение тиоксо- и аминогрупп в 4-ое положение сим-триазинового кольца обеспечивается применением сероуглерода или нитрила трихлоруксусной кислоты, соответственно. Таким образом были получены 4-амино- и 4-тиоксо-6*H*-1,3,5-триазино[2,1-*b*]хиназолины **53-54** на основе 3,4-дигидрохиназолин-2-илгуанидина **52** [49].



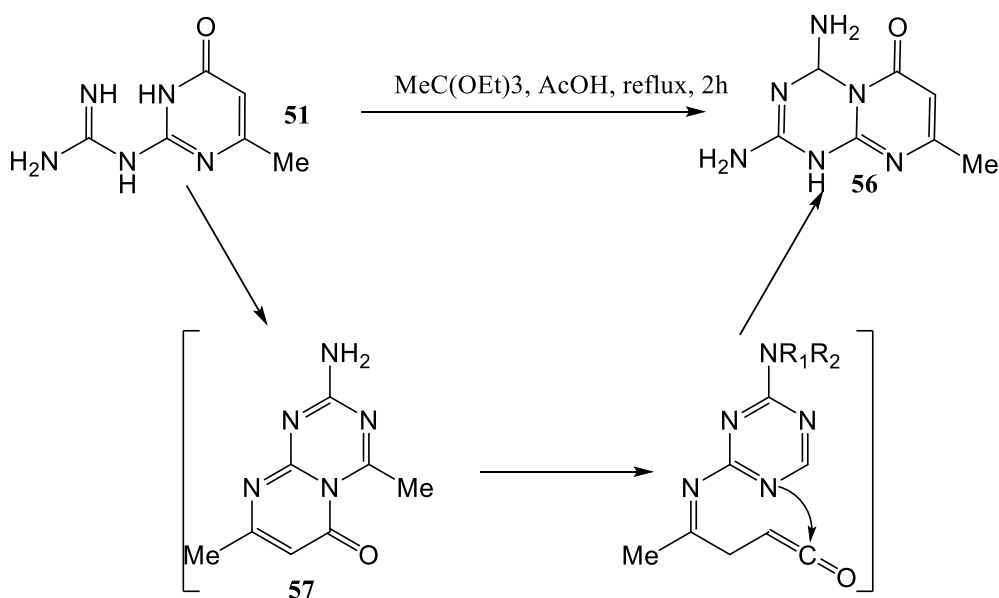
Реакцию с сероуглеродом проводят при пятичасовом кипячении в пиридине, с трихлоацетонитрилом – в этиловой спирте [49].

Введение алкильных групп в 4-ое положение сим-триазинового цикла возможно в случае использования ортоэфиров или карбонильных соединений. Причем в последнем случае образуется дигидротриазиновый цикл. Часто такой подход используют в реакциях карбонильных соединений с дигидропиримидин-2-ил- или дигидрохиназолин-2-илгуанидинами, которые выступают в качестве N1,N5-бинуклеофилов, аналогично бигуанидину [31].

3,4-Дигидрохиназолин-2-илгуанидин **52** в реакции с ортоэфиром образует 2-амино-6*H*-1,3,5-триазино[2,1-*b*]хиназолин **55**. К аналогичному результату приводит введение в реакцию этоксиметиленмалонового эфира[49].

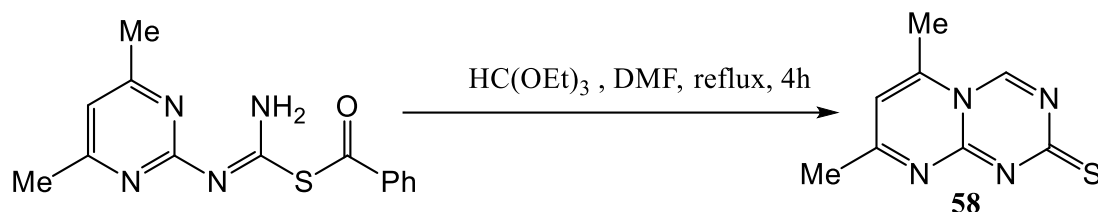


Из двух возможных региоизомеров в реакции 4-оксопиримидин-2-илгуанидина с ортоацетатом образуется 2-амино-6,8-диметилпиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-6-он **56**, что обусловлено образованием стабильной внутримолекулярной водородной связи, не характерной для региоизомера **57**. Образующийся изомер **57** претерпевая внутримолекулярную перегруппировку превращается в **56** [50].

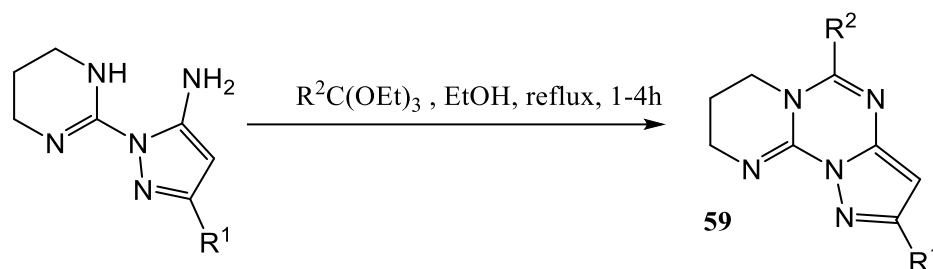


Первая стадия представляет собой процесс протонирования алкокси групп под действием катализатора – уксусной кислоты. Последующая реакция с молекулой гуанидина приводит к образованию иминов. В процессе перегруппировки под действием кислоты в качестве промежуточного соединения образуется триазинкарбенон [51].

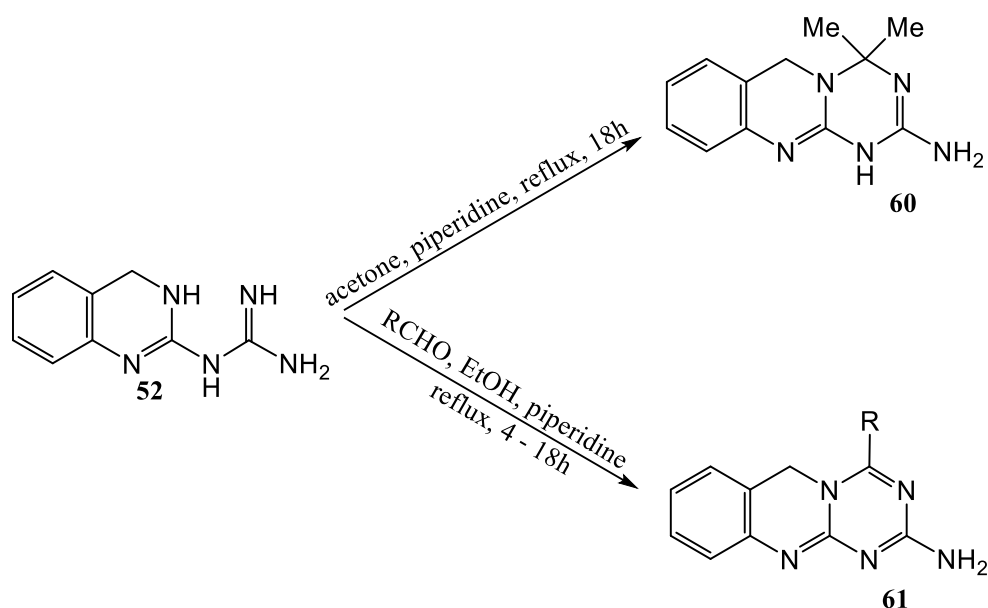
Конденсация *S*-бензоилзамещенной 4,6-диметилпиримидин-2-илтиомочевины с ортоформиатом приводит к образованию 6,8-диметилпиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-2-тиона **58**, обладающему также, как и тион **51**, антибактериальной активностью. Реакция сопровождается отщеплением бензоильной группы [48].



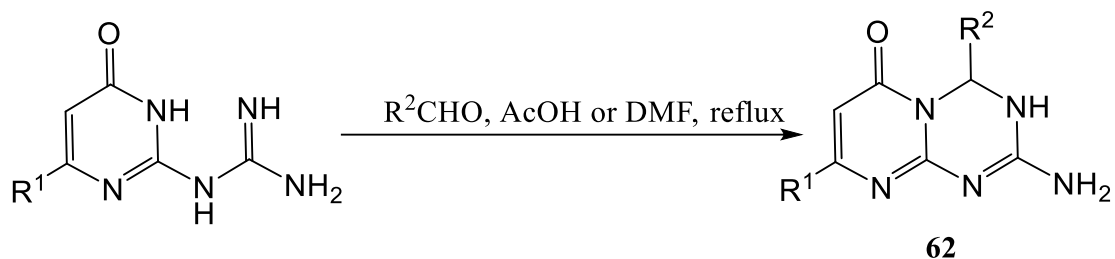
Трициклическая система **59** может быть получена из 2-(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)пирозол-3-амин в реакции с ортоэфирами [52].



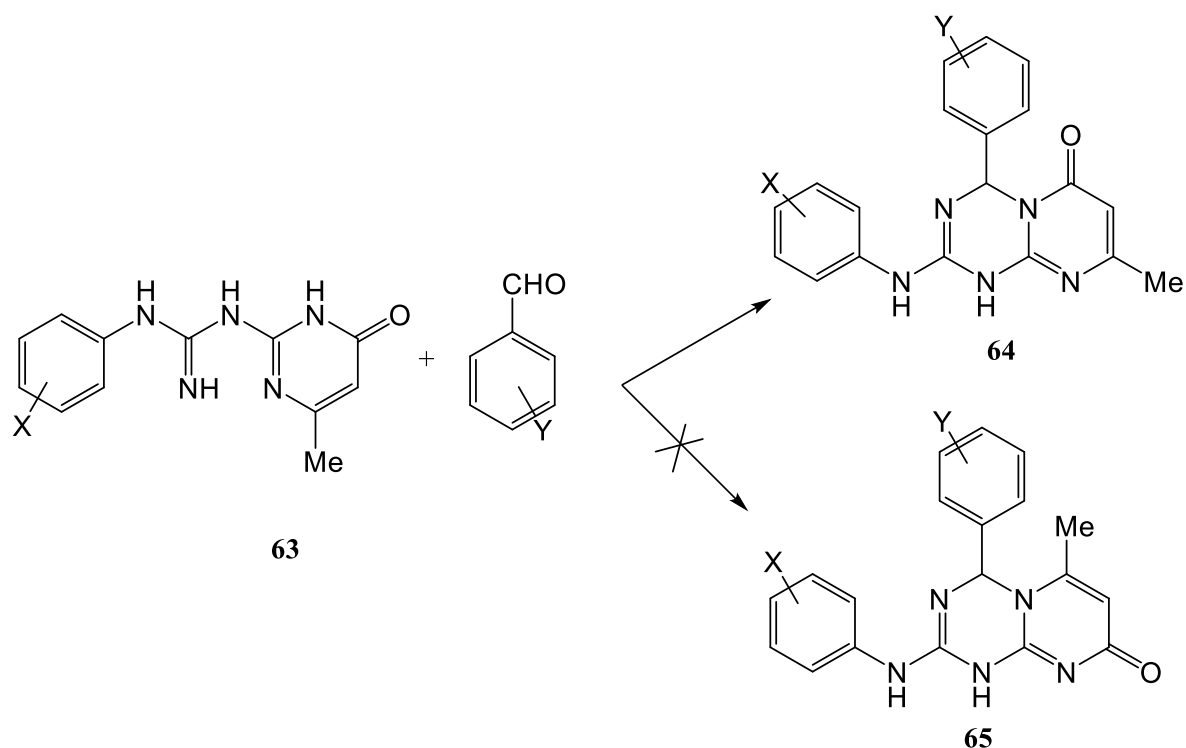
Чаще всего в качестве моноэлектрофилов в циклизациях подобного рода используют карбонильные соединения. 3,4-Дигидрохиназолин-2-илгуанидин **52** в реакциях с арилкарбальдегидами и ацетоном образует 2-амино-4*R*-6*H*-1,3,5-триазино[2,1-*b*]хиназолины **60-61**. Оба процесса протекают с использованием пиперидина в качестве катализатора. Как и в других примерах в реакции участвует более нуклеофильная алифатическая эндоциклическая аминогруппа [49].



Из двух возможных региоизомеров в реакции 4-оксопиримидин-2-илгуанидинов с арилальдегидами образуется 2-амино-4-R-пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-6-оны **62**, что доказано с применением метода рентгеноструктурного анализа [31, 53].

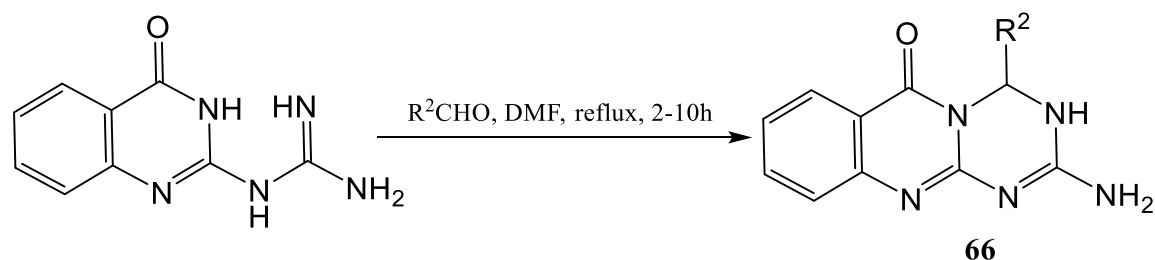


Аналогично в реакции с арилкарбальдегидами ведут себя N-замещенные арилпиримидилгуанидины **63**. Реакцию проводили при длительном (15-25 часов, в зависимости от строения исходных веществ) кипячении в диметилформамиде. Так как исходные арилпиримидилгуанидины **63** могут существовать в двух таутомерных формах, полученным продуктам циклизации можно приписать структуры 2-ариламино-4-арил-8-метил-1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-6-онов **64** или 2-ариламино-4-арил-6-метил-1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-8-онов **65** [54].



На схеме представлена предпочтительная таутомерная форма соединений **63** [55-56], и поэтому наиболее вероятной представляется структура **64**. Этот факт подтверждает анализ комплекса спектральных данных [54, 57].

Таким же образом были получены бензаннелированные дигидропиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-оны **66** на основе реакции арилкарбальдегидов с гуанидином хиначолонового ряда [58].

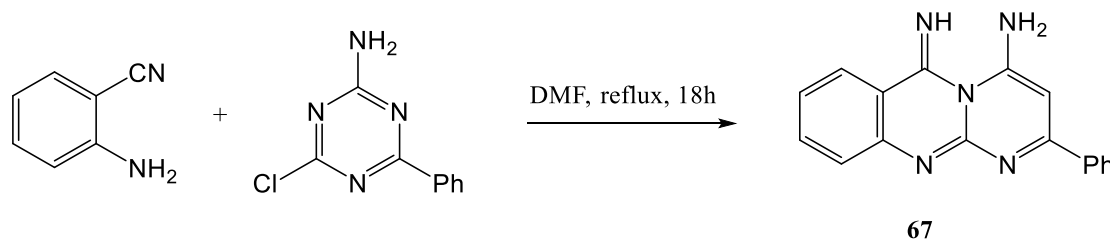


Вышеперечисленные примеры показывают перспективные направления в поиске методов синтеза пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов, основанные на формировании триазинового цикла в реакциях с замещенными пиримидинами.

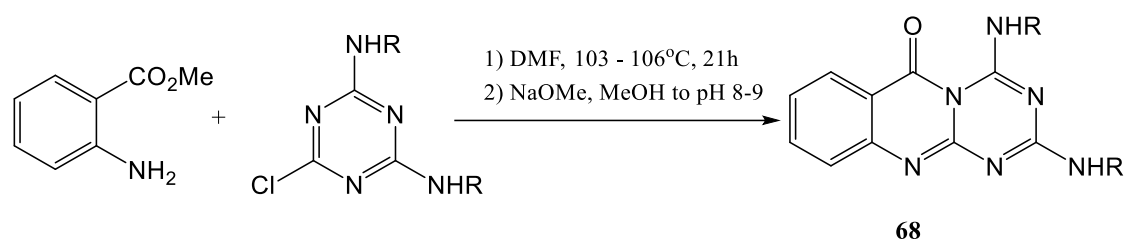
1.2.1.2 Формирование пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинового цикла на основе реакций функциональных производных 1,3,5-триазинов

Немногочисленность примеров, демонстрирующих формирование пиримидинового цикла на основе триазинового с участием хлортриазинов, связана, вероятно, с невысокой реакционной способностью атома азота ароматизированного цикла 1,3,5-триазина. Все эти реакции протекают с участием производных антралиновой кислоты: метиловым эфиром или нитрилом и приводят к пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинам, конденсированным с дополнительным бензольным кольцом. На первой стадии процесса протекает нуклеофильное замещение хлора, вторая стадия – внутримолекулярная циклизация за счет электрофильного углерода сложноэфирной или нитрильной группы [31].

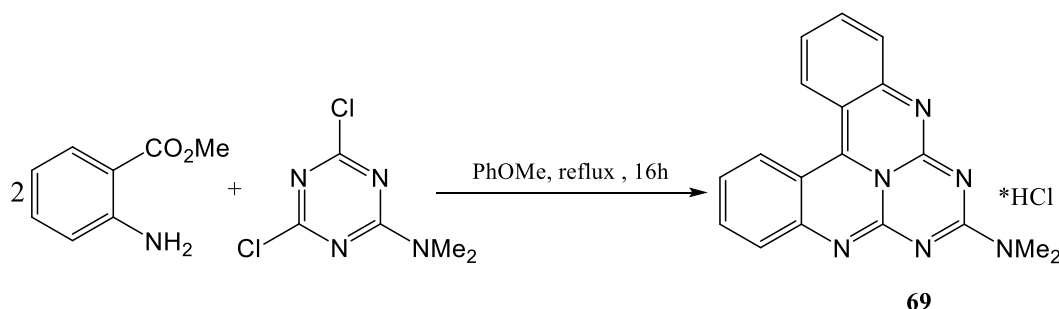
Взаимодействие 2-амино-4-хлор-6-фенил-1,3,5-триазина с антранилонитрилом приводит к образованию 4,6-диамино-1,3,5-триазино[2,1-*b*]хиназолинов **67**. Необходимо отметить, что реакция требует длительного кипячения в ДМФА, при этом выход продукта не превышает 30% [59].



Из 2,4-диамино-6-хлор-1,3,5-триазинов реакцией с метил антранилатом получают 2,4-диамино-1,3,5-триазино[2,1-*b*]хиназолины **68** в виде основания, обработкой первоначально образующихся гидрохлоридов метилатом натрия. Необходимо отметить, что реакция также требует длительного нагревания в ДМФА, и выход продуктов не превышает 30% [59].



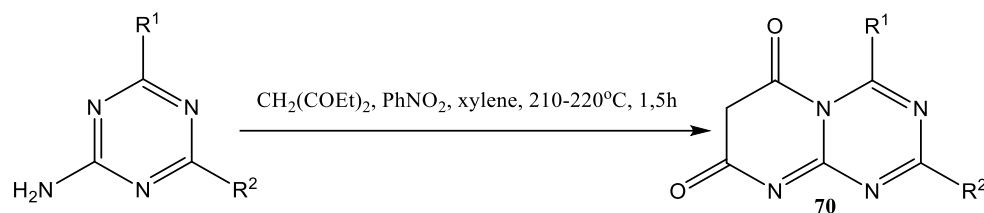
Введение в реакцию с двукратным избытком метилантранилата 2-амино-4,6-дихлор-1,3,5-триазинов приводит к полициклическому соединению **69**, содержащему в своей структуре два хиназолиновых фрагмента [60].



Таким образом, реакции на основе хлортриазинов крайне немногочисленны, протекают в жестких условиях с невысоким выходом и позволяют получать только ограниченный круг пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов.

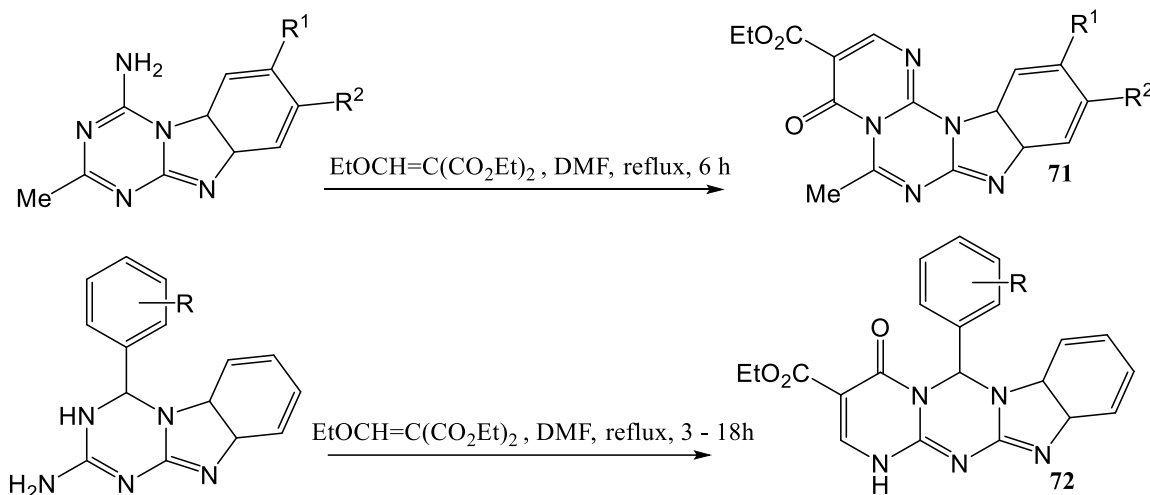
Перечень реакций 2-аминотриазинов, приводящих к формированию пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов также крайне ограничен. Фактически, так же, как и в первом примере синтеза этой системы используются производные малоновой кислоты для аннелирования пиримидинового цикла [31].

Описана реакция меламина и его алкилзамещенных производных с диэтил малонатом с образованием 2,4-диамино-7*H*-пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-6,8-дионов **70**, которые проявляют свойства инсектицидов [61].



Тетрациклические пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазины, конденсированные с бензимидазольным ядром (**71** [62], **72** [63]), были синтезированы путем

аннелирования пиримидинового кольца к соответствующим аминозамещенным 1,3,5-триазино[1,2-а]бензимидазолам с использованием диэтил этоксиметиленмалоната. Региоселективность последней реакции была установлена с помощью комплекса спектральных данных.



Анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что исследования в области методов синтеза пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов являются перспективными. Оптимальными подходами к построению данной гетероциклической матрицы являются:

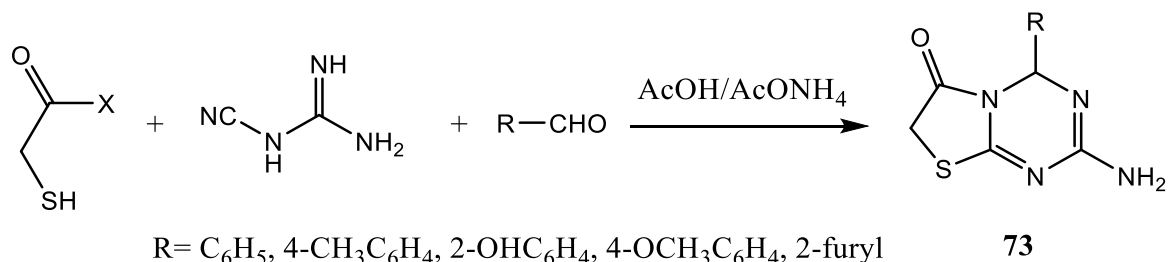
- взаимодействие производных 2-аминопиримидинов с одноуглеродными синтонами;
- циклизации 2-амино-1,3,5-триазинов с 1,3-диэлектрофилами.

При этом практически не изучены реакции N-пиримидин-2-илтиомочевин с арилкарбальдегидами. Отсутствуют сведения о реакциях 4-амино-1,3,5-триазин-2-тионов.

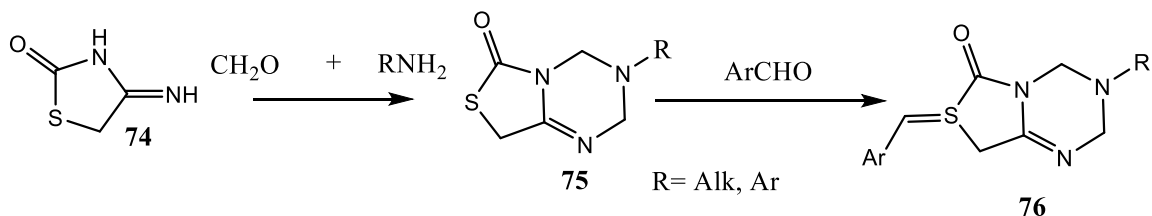
1.2.2 Методы синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, конденсированных с тиазольным циклом

Важным фармакофорным фрагментом, входящим в структуру широкого спектра биологически активных веществ является цикл тиазола. Простой и эффективный метод синтеза тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6-онов **73** заключается в трехкомпонентной конденсации тиогликолевой кислоты или этилтиогликолята,

альдегидов или кетонов и дициандиамида в присутствии ацетата аммония [64]. В этом случае происходит формирование и тиазольного, и триазинового циклов. Маршрут образования тиазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-6-онов **73** может включать разную последовательность каскадных процессов.



Можно для формирования тиазолотриазиновой системы использовать реакцию Манниха. В этом случае в качестве 1,3-N,N-бинуклеофилов используют псевдотиогидантоин **74**, который что реагирует с первичными алифатическими и ароматическими аминами и формальдегидом с образованием соединений **75**, которые, обладая активной метиленовой группой, легко образуют с ароматическими альдегидами арилиденные производные **76** [65-67].



Таким образом, используя разные стратегические подходы, можно получать широкий спектр гибридных 1,3,5-триазинов, линеарно связанных и/или конденсированных с другими гетероциклами.

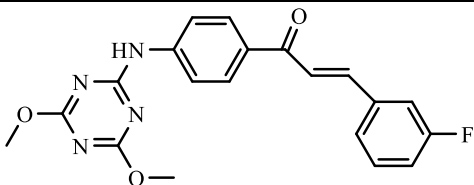
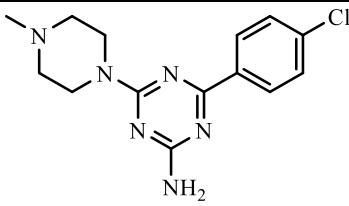
1.3 Биологическое действие гибридных 1,3,5-триазинов

Цикл 1,3,5-триазина является перспективным каркасом для получения веществ с широким спектром биологической активности. Этот цикл входит в структуру соединений, обладающих противораковой, противовирусной, антимикробной, кардиопротекторной, противовоспалительной, противотуберкулезной, антималярийной, антиоксидантной и другими видами

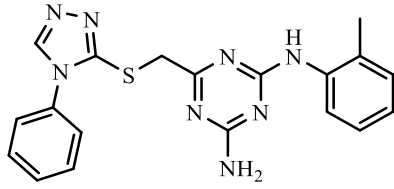
активности [1-5]. Объединение 1,3,5-триазинового ядра с биологически привилегированными соединениями обеспечивает синергетический терапевтический эффект, сочетая присущие исходным фрагментам свойства.

Так, имеются сведения, что сочетание 1,3,5-триазинового и хинолинового циклов приводит к получению соединений, обладающих антималярийным [9, 11, 3,5,8,12,68], антипаразитарным, антибактериальным и противогрибковым [3] действием. Молекулы, содержащие 1,3,5-триазиновый и морфолиновый циклы проявляют антимикробную [8], противоопухолевую [9] активность. Тиазолил-1,3,5-триазиновые гибриды обладают противомаларийным [11-12], противогрибковым [68-69] действием. Сочетание сим-триазинового и пиридинового гетероциклов приводит к созданию лекарственных средств, эффективных для терапии болезни Альцгеймера [25]. Гибридные противораковые препараты занимают важное место в современной концепции разработки лекарств. Так, например, молекулы, содержащие циклы 1,3,5-триазина и бензимидазола проявляют противоопухолевую активность [70-72]. Сочетание 1,3,5-триазинового и пиперазинового циклов в молекуле можно использовать для создания лекарственных средств перспективных для лечения когнитивных нарушений [73]. Гибридные соединения, содержащие циклы 1,3,5-триазина и пиразола, проявляют антималярийное [71] и противораковое [74] действие. В таблице 1.1 представлены структуры гибридных 1,3,5-триазинов, обладающие максимальным биологическим действием

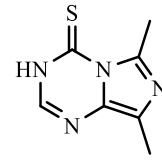
Таблица 1.1 Гибридные 1,3,5-триазины с выявленным биологическим действием

Противодиабетическое действие	
 <p>[75]</p>	 <p>[76]</p>

Противовирусное действие

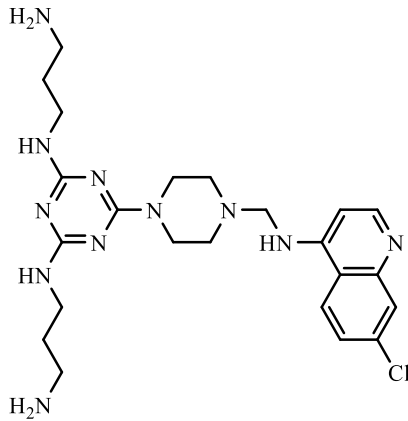


[77]

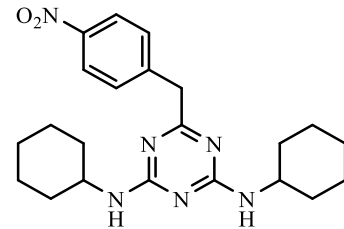


[78,79]

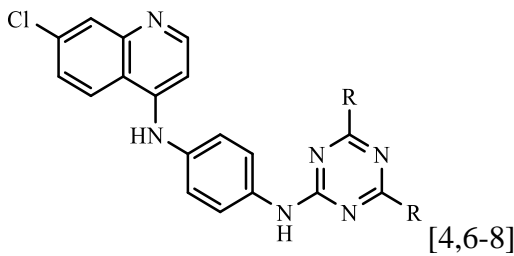
Антималарийное действие



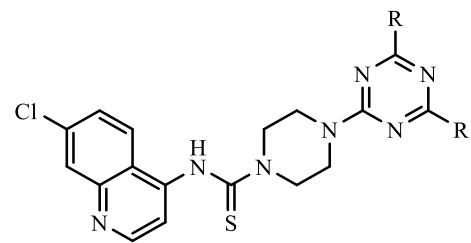
[80]



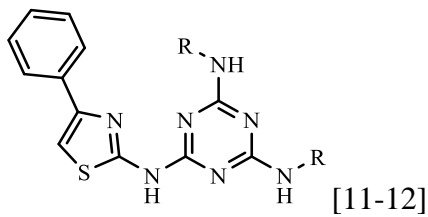
[81]



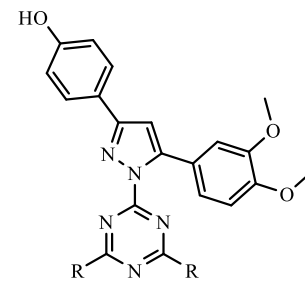
[4,6-8]



[4,6-8]

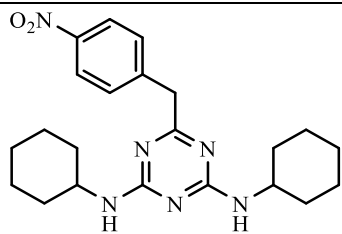


[11-12]

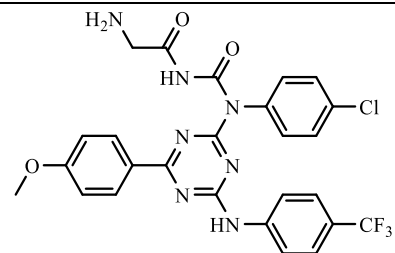


[82]

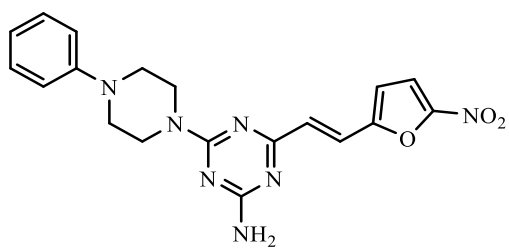
Анти-ВИЧ препараты



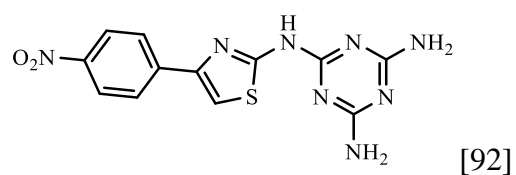
[83]



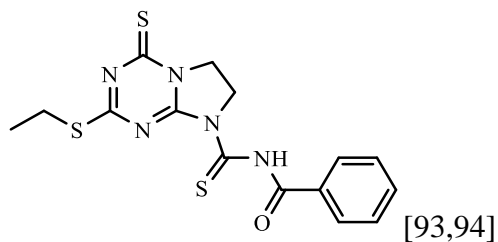
[84]



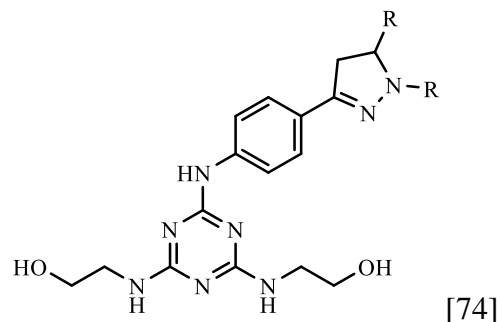
[91]



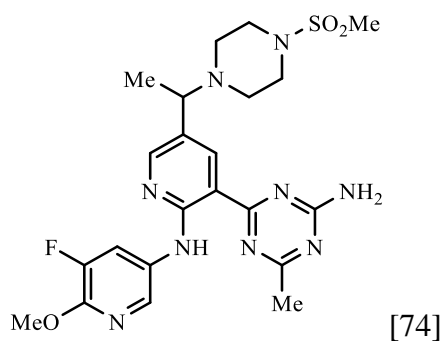
[92]



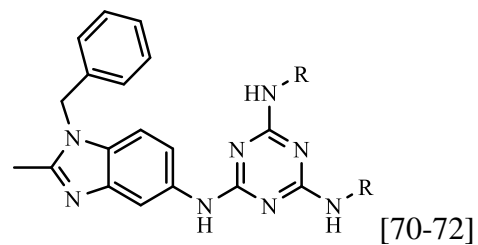
[93,94]



[74]

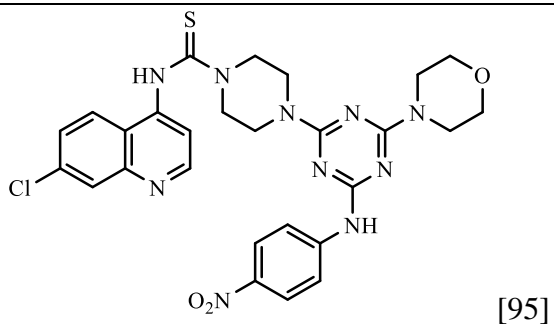


[74]

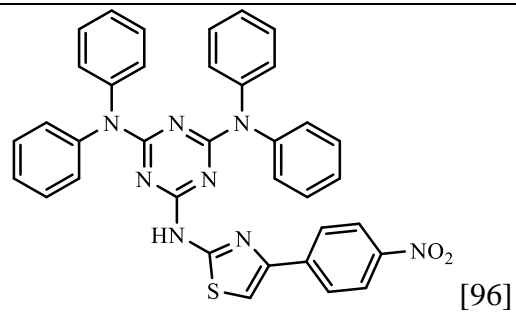


[70-72]

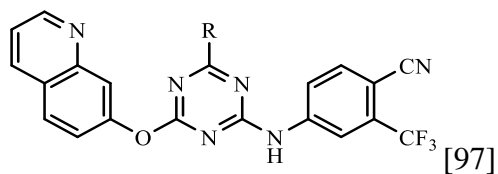
Антибактериальное действие



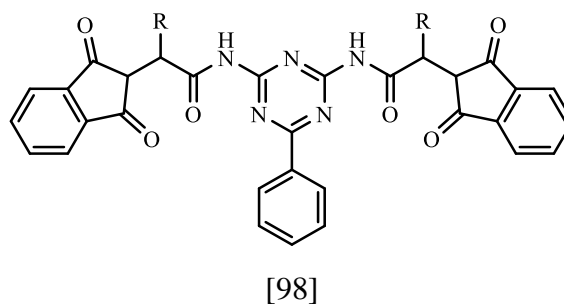
[95]



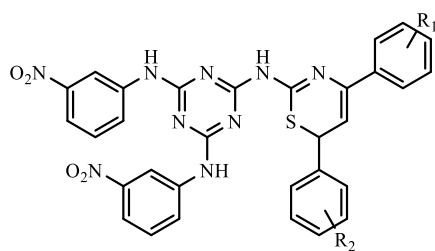
[96]



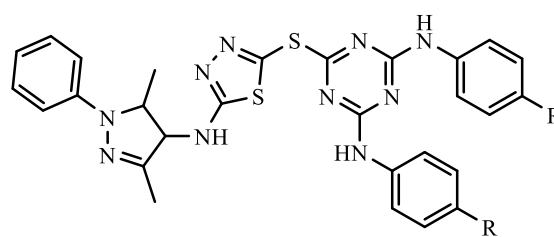
[97]



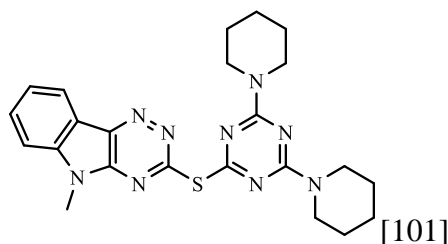
[98]



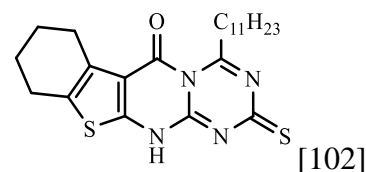
[99]



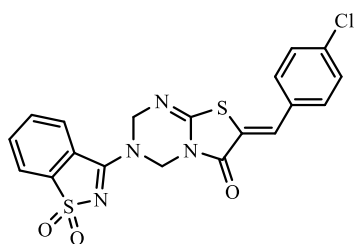
[100]



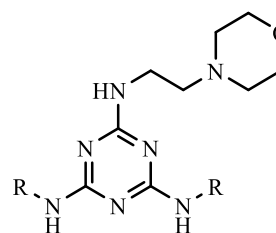
[101]



[102]



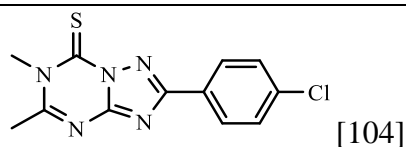
[103]



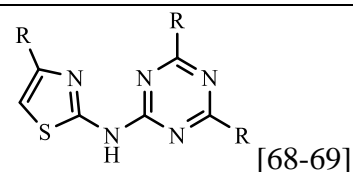
[8]

Лечение эозинофилии

Противогрибковое действие



[104]



[68-69]

Таким образом, гибридные молекулы, содержащие триазиновый каркас, обладают широким спектром биологической активности.

Данные, представленные в обзоре литературы свидетельствуют об актуальности и практической значимости исследований в области разработки методов синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, содержащих дополнительные линейно связанные или конденсированные гетероциклы, и изучения биологически активных свойств этих соединений.

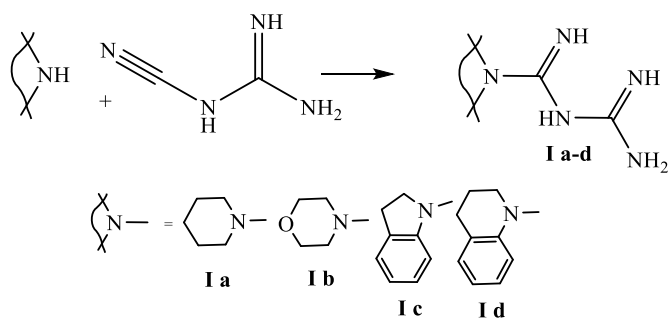
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами

2.1.1 Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, на основе бигуанидинов

Известно, что бигуанидины являются перспективными субстратами для синтеза на их основе 1,3,5-триазинов в результате взаимодействия с моноэлектрофильными реагентами, такими как карбонильные соединения, ортоэфиры, галогенангидриды [12], сложные эфиры [3-8], сероуглерод [105], диметилкарбонат и т.д. Это обусловлено наличием в структуре бигуанидов 1,5-N,N-бинуклеофильного фрагмента.

Для получения гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с другим фармакофорным гетероциклом использовали соединения, имеющие в своей структуре скрытый бигуанидный фрагмент, в которых концевой атом азота включен в алифатический цикл пиперидина, морфолина, индолина или тетрагидрохинолина. Синтез таких соединений осуществляли по известным методикам [63] при взаимодействии амина и дициандиамида в условиях кислотного катализа.



Необходимо отметить, что для *N*-арилбигуанидинов [1-2] изучено большое количество реакций циклизации с образованием 1,3,5-триазинового цикла, в то время, как для N,N-дизамещенных бигуанидинов **I a-d** подобные процессы практически не описаны, хотя селективность реакций гетероциклизации для этих

соединений априори должна быть выше, так как количество реакционноспособных нуклеофильных центров уменьшается.

Структура соединений **Ia-d** доказана методом ВЭЖХ-МС-анализа. На рисунке 2.1 представлена хроматограмма, а на рисунке 2.2 – масс-спектр N-карбамидоиндолин-1-карбоксимидамида **Ic**.

User Chromatograms

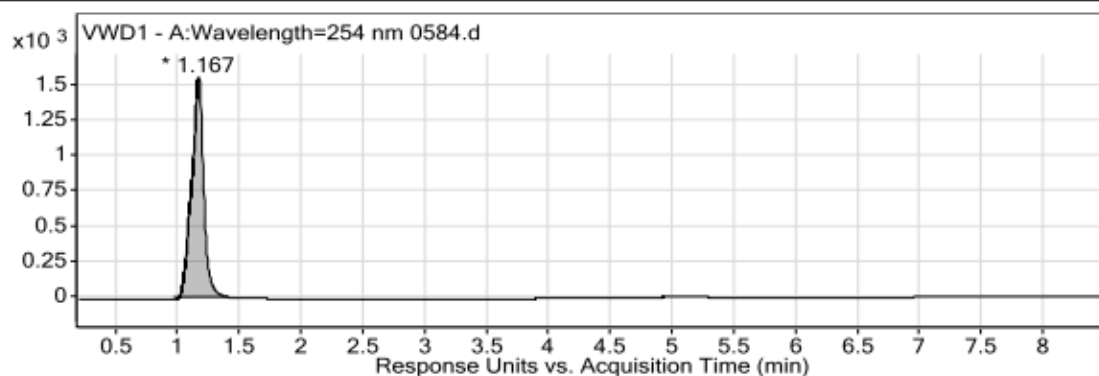


Рис. 2.1 Хроматограмма N-карбамидоиндолин-1-карбоксимидамида **Ic**

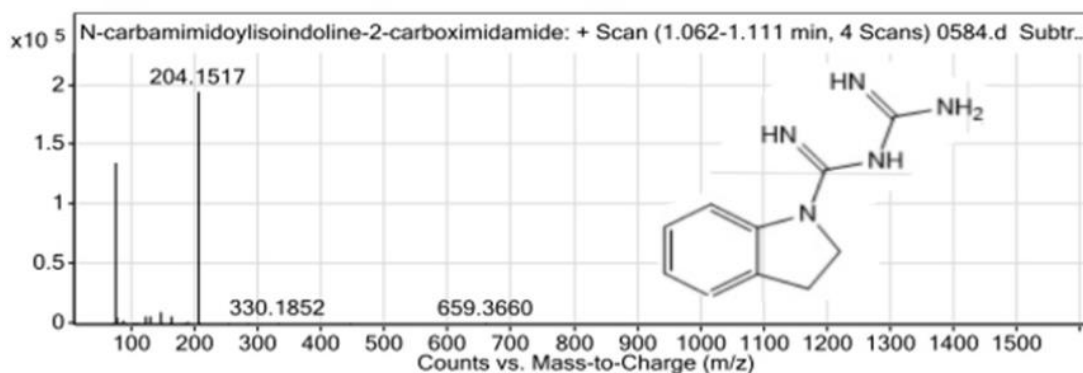


Рис. 2.2 Масс-спектр N-карбамидоиндолин-1-карбоксимидамида **Ic**

Также структура соединений **Ia-d** подтверждена данными ЯМР ^1H – спектроскопии. В ЯМР ^1H -спектре N-карбамидо(1,2,3,4-тетрагидрохинолин)-1-карбоксимидамида **Id** (рис. 2.3) видны характеристические сигналы: квинтет трех CH_2 - групп при 1,94 и два триплета при 2,70 м.д. и 3,73 м.д., сигналы четырёх ароматических протонов в области 7,10-7,33 м.д., а также уширенные синглеты NH - протонов в области 4,90; 7,25 и 8,65 м. д.

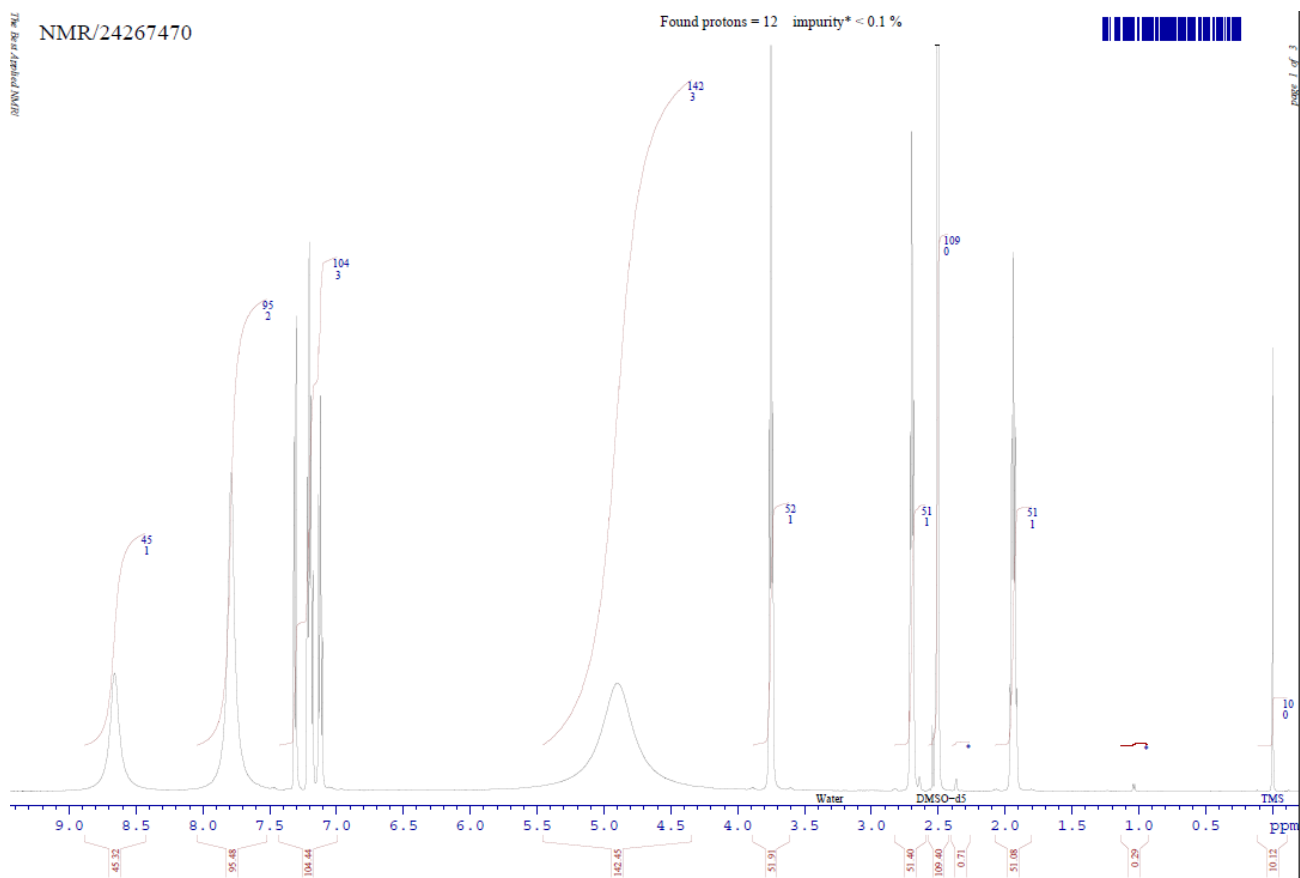


Рис.2.3 ЯМР ^1H спектр N-карбамидо(1,2,3,4-тетрагидрохиолин)-1-карбоксимидамида **Id**

Дополнительно структура соединений **I a-d** подтверждена данными ИК-спектроскопии. ИК-спектр N-карбамидоиндолин-1-карбоксимидамида **Ic** представлен на рисунке 2.4. В ИК-спектре виден набор полос слабой интенсивности в диапазоне $3080\text{-}3030\text{ см}^{-1}$, соответствующий валентным колебаниям связей C-H бензольного кольца; присутствуют полосы в диапазоне $1625\text{-}1575$, $1525\text{-}1475\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям C-C-связей ароматического кольца. Общими полосами поглощения для ИК-спектров всех триазинов **I a-d** являются: слабая полоса при 3300 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям аминогруппы и полоса при 1660 см^{-1} , соответствующая группе C=N. ИК-спектры зарегистрированы с использованием оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием Воронежского государственного университета.

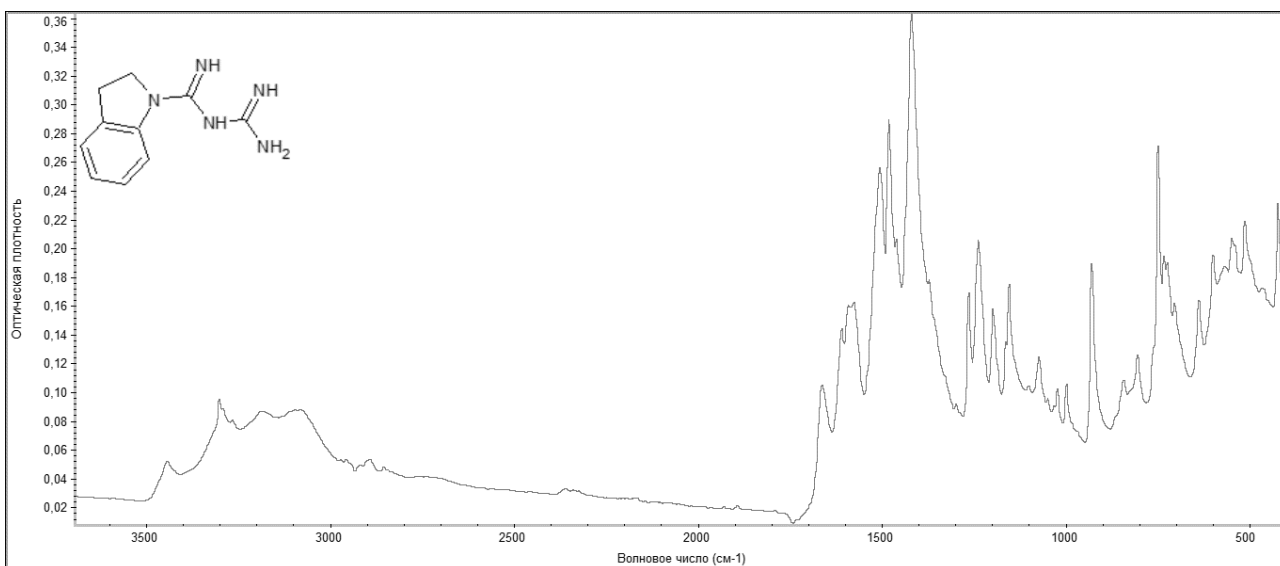


Рис.2.4 ИК-спектр N-карбамино(индолин-1-ил)-1-карбоксимидида **Ic**

Характеристики соединений **Ia-d** представлены в таблице 2.1, описание ЯМР ^1H -спектров – в таблице 2.2.

Таблица 2.1 Характеристики соединений **Ia-d**

Соед.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Температура плавления, ° С	Выход %
			С	Н	Н		
Ia	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_5$	169,23	<u>49,68</u> 49,65	<u>8,93</u> 8,94	<u>41,38</u> 41,40	180-182	69%
Ib	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$	171,20	<u>42,09</u> 42,07	<u>7,65</u> 7,64	<u>40,91</u> 40,93	187-189	60%
Ic	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5$	203,25	<u>59,10</u> 59,12	<u>6,45</u> 6,44	<u>34,46</u> 34,45	186-188	61%
Id	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5$	217,28	<u>60,81</u> 60,80	<u>6,96</u> 6,94	<u>32,23</u> 32,21	210-212	70%

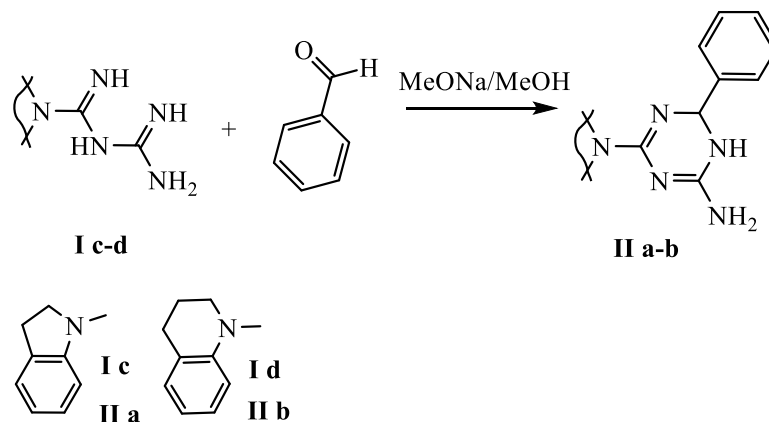
Таблица 2.2 Описание спектров ЯМР ^1H соединений **I a-d**

Соед	Химический сдвиг, δ , м.д.
Ia	1.31-1.52 (6H, м., 3CH_2 пипер), 3.62-3.72 (4H, м., 2CH_2 пипер), 4.86 (2H, уш. с, 2NH), 8.60 (1H, уш. с., NH)
Ib	3,8-4,0(8H, м. , 4CH_2 морфол); 4,89 (2H, уш. с, 2NH); 8,71 (1H, уш. с, NH)
Ic	3.01-3.12 (2H, м, CH_2 индолин.), 3.99-4.08 (2H, м, CH_2 индолин.), 4.90 (2H, уш. с, 2NH), 6.81-7.21 (3H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.45 (1H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$)
Id	1,93 (2H, кв, $J=6.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,75 (2H, т, $J=6.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4,01 (2H, т, $J=6,4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4,85 (2H, уш. с. , NH_2); 7,09 - 7,32 (4H, м., 4CH аром); 7,73 (2H, уш. с., 2NH); 8,65 (1H, уш. с., NH)

Соединения **Ia-d** представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в спиртах, диоксане, диметилформамиде, диметилацетамиде. Соединения **Ia-d** были использованы как исходные субстраты для получения на их основе гибридных триазинов, а также последующей их модификации. Выбор заместителей обусловлен широким спектром биологической активности и доступностью реагентов.

2.1.1.1 Взаимодействие N,N-дизамещенных бигуанидинов с арилальдегидами

Были изучены реакции соединений **I** с бензальдегидом. Для арилбигуанидинов в литературе описаны подобного рода реакции [106-108], осуществляемые как в присутствии кислот, так и в присутствии различных оснований. Установлено, что оптимальными условиями проведения процесса для соединений **I** является кипячение исходных реагентов в присутствии каталитических количеств метилата натрия в метаноле. Проведение реакции без катализатора и в условиях кислотного катализа не приводит к положительному результату.



Структура соединений **II a-b** подтверждена методом ВЭЖХ/МС анализа. Хроматограмма триазина **II a** представлена на рисунке 2.5, масс-спектр – на рисунке 2.6.

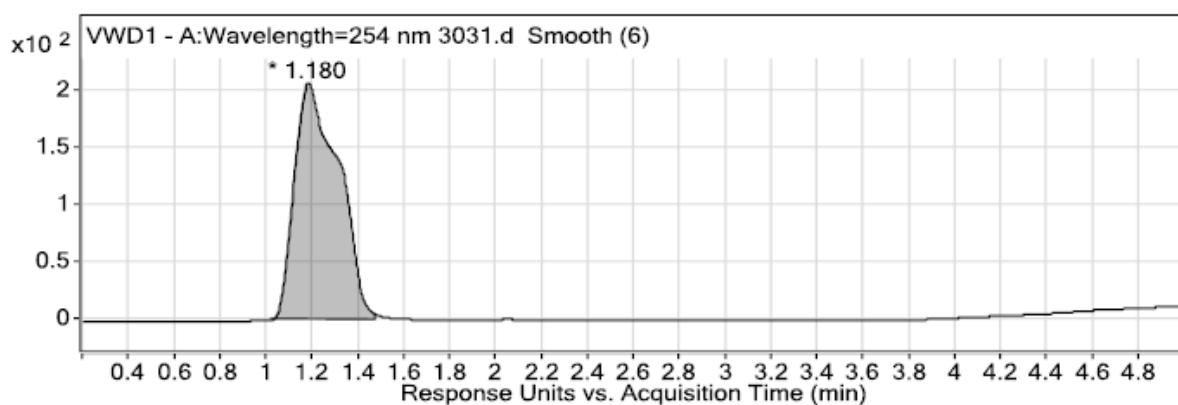


Рис.2.5 Хроматограмма 4-(индолин-1-ил)-6-фенил-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин **IIa**

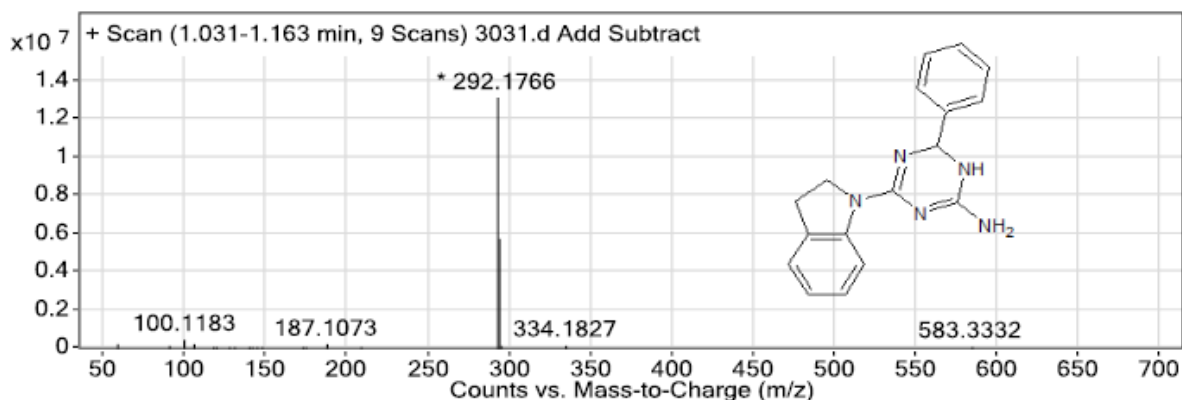


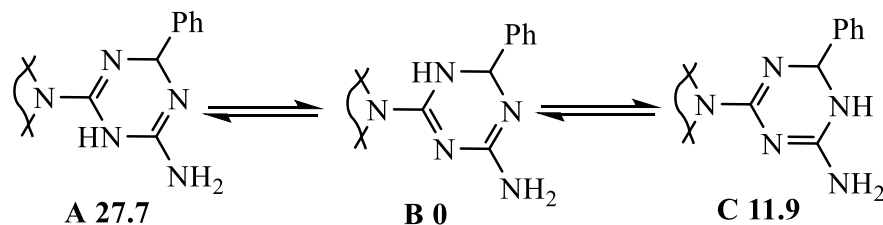
Рис.2.6 Масс-спектр 4-(индолин-1-ил)-6-фенил-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин **IIa**

Структура соединений **II a-b** подтверждена методом ЯМР ^1H -спектроскопии. ЯМР ^1H -спектры содержат характеристический синглет СН-протона дигидротриазинового цикла в области 6,01-6,11 м.д., уширенные синглеты 3-х NH-протонов, а также сигналы ароматических протонов и протонов заместителей в соответствующих областях.

Соединения **II a-b** представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в спиртах, ацетоне, диметилформамиде. Аминодигидротриазины **II** могут существовать в нескольких таутомерных формах. Их исследование имеет существенное значение, так как эти дигидротриазины содержат эндо- и экзоциклические аминогруппы, способные к дальнейшим превращениям. В зависимости от таутомерной формы исходного соединения возможно образование изомерных продуктов. Анализ литературных

данных для схожих структур указывает на преобладание таутомерной формы **C**, для подтверждения этих данных были проведены квантово-химические расчеты. Полуэмпирически и методом функционала плотности DFT рассчитывались заряды и электронная плотность на граничных орбиталях реакционных центров. Расчеты по методу DFT проводились с использованием программного пакета Gaussian 03, Revision C.02, при этом геометрия оптимизировалась ab initio по Хартри-Фоку (HF) в базисе 3-21G*, после чего электронная структура рассчитывалась с учетом электронной корреляции по B3LYP/6-31G**. Визуализацию результатов расчета молекулярных орбиталей в Gaussian осуществляли с помощью пакета Molelel.

На схеме представлены возможные таутомерные формы дигидротриазина **II b** и их относительная энергия.



Наименьшей энергией обладают структуры **B** и **C**, в то время как для формы **A** значения относительной энергии выше, что согласуется с литературными данными. Соответственно, в реакциях с электрофилами с большей вероятностью будут участвовать незамещенная аминогруппа и NH-группа триазинового цикла, соседняя с ароматическим заместителем.

Результаты расчетов показали (рис. 2.7), что для всех таутомерных форм аминодигидротриазинов наибольший отрицательный заряд сконцентрирован на атоме азота экзоциклической аминогруппы, по сравнению с эндоциклическими атомами азота.

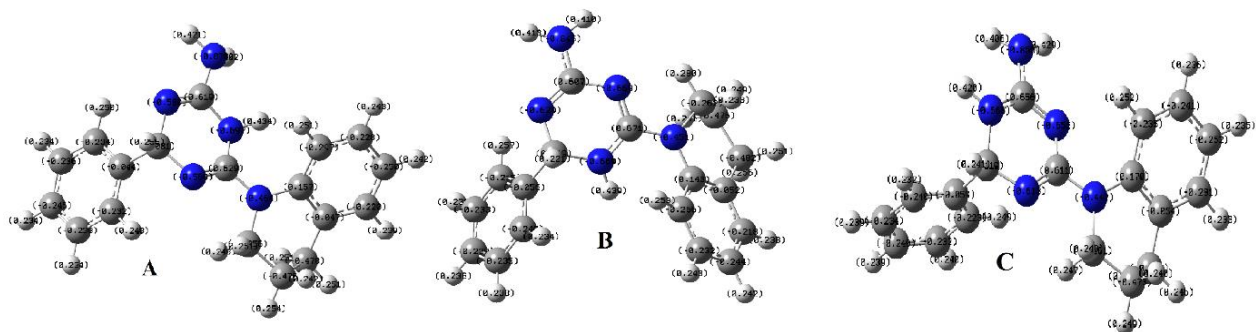


Рис. 2.7 Данные квантово-химические расчеты разных таутомерных форм дигидротриазина **II d**

Соответственно, в реакции с электрофилами в первую очередь будет вступать именно экзоциклическая аминогруппа. Структура ВЗМО для таутомерной формы **B** (рис. 2.7) также характеризуется большей электронной плотностью на аминогруппе. Это позволяет предположить большую реакционную способность экзо-атомов азота, как в случае орбитального, так и зарядового контроля.

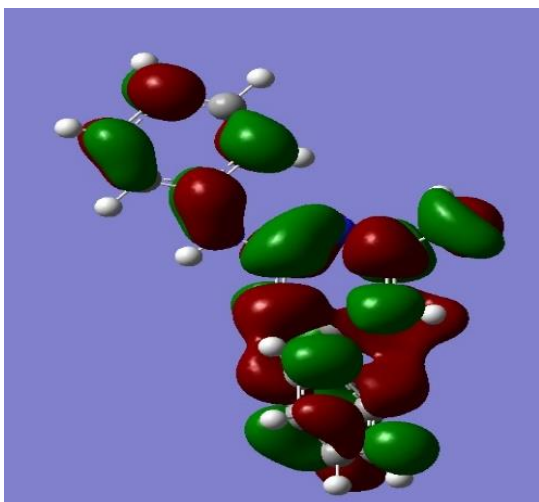
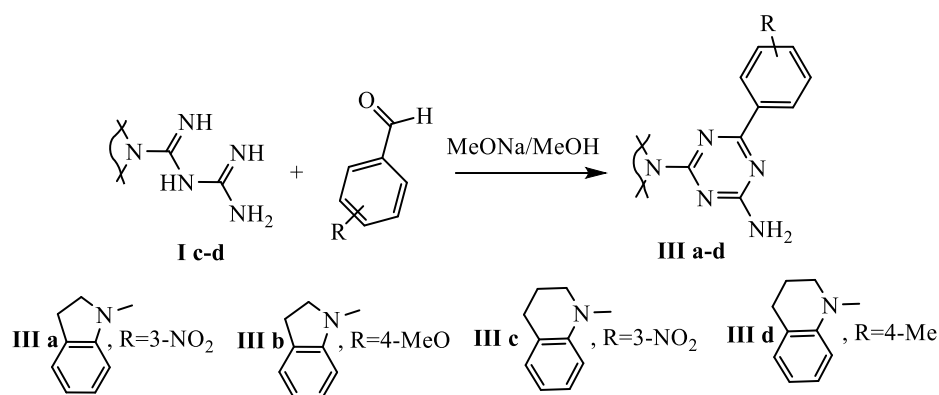


Рис. 2.8 Электронная плотность LUMO для таутомерной формы **C**

При распространении вышеописанной реакции на другие ароматические альдегиды, содержащие в своей структуре как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители было установлено, что в ходе реакции происходит дальнейшее окисление дигидротриазинового кольца до соответствующих ароматизированных 1,3,5-триазинов **III a-d**.



Структура соединений **III a-d** подтверждена данными ВЭЖХ-МС-анализа (рис. 2.9, рис. 2.10), для 1,3,5-триазинов **III** время удерживания увеличивается до 2,2-3,5 мин, в то время, как для гидрированных производных **II** оно составляет 1,2-1,4 минуты.

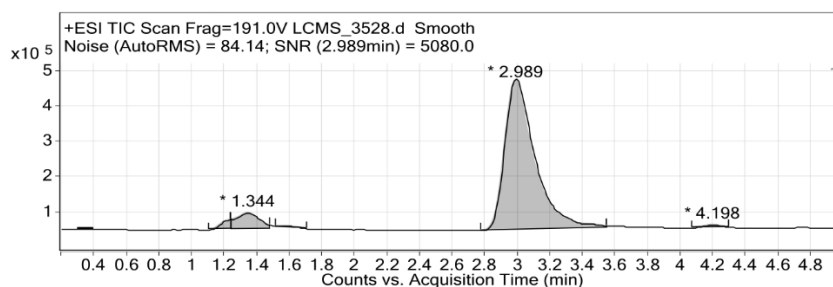


Рис. 2.9 Хроматограмма 4-(индолин-1-ил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2-амина **III б**.

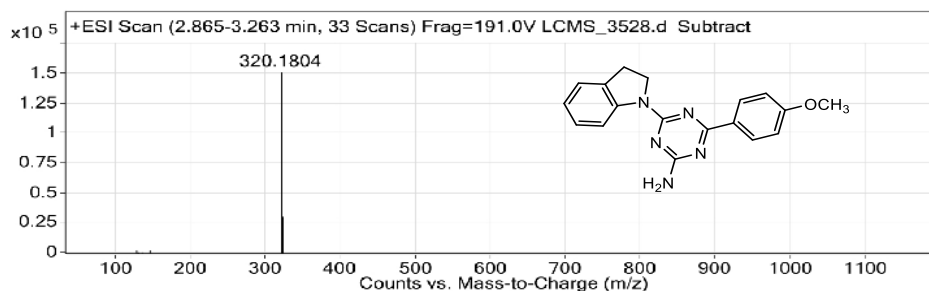


Рис. 2.10 Масс-спектр 4-(индолин-1-ил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2-амина **III б**.

Полученные триазины **III a-d** представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в спиртах, ацетоне, диметилформамиде. Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ¹N спектроскопии. В ЯМР ¹N спектрах 1,3,5-триазинов **III** отсутствуют характерные для дигидротриазинового цикла сигналы СН-протонов. При этом на спектрах видны сигналы ароматических протонов и протонов

заместителей в соответствующих областях, а также двух NH-протонов. На рисунке 2.11 представлен ЯМР ^1H -спектр 4-(3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-ил)-6-(3-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-амин **III с**.

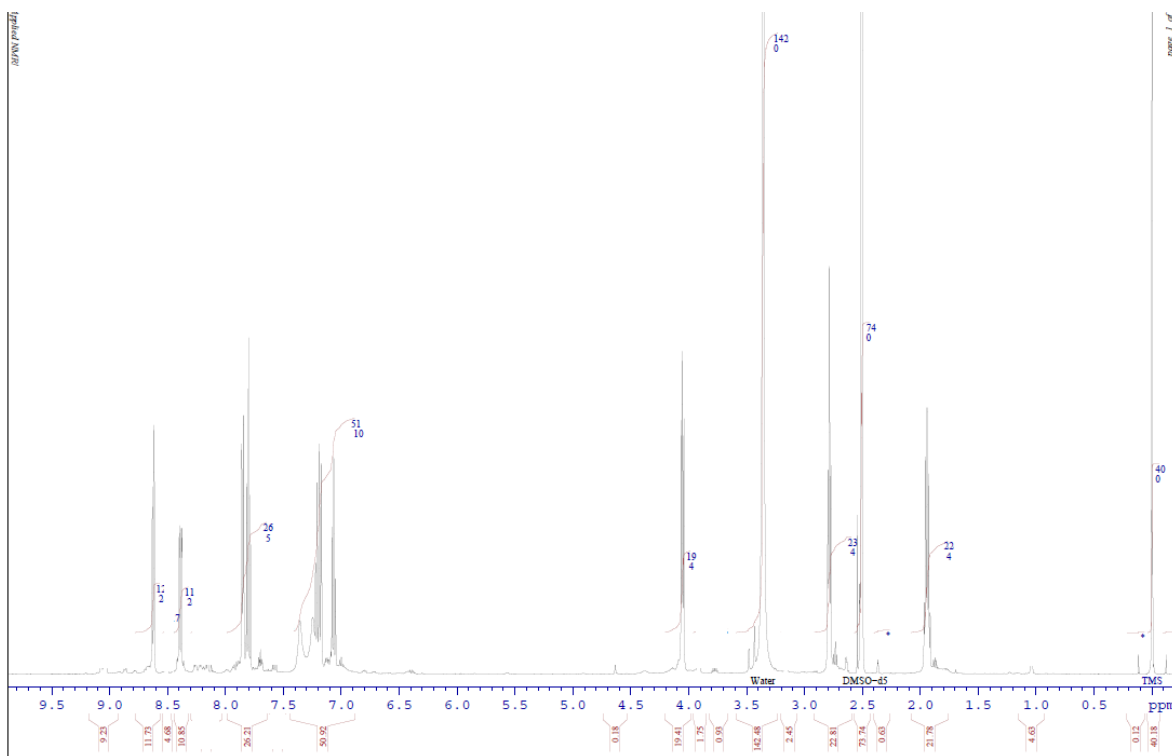


Рис. 2.11 ЯМР ^1H спектр 4-(3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-ил)-6-(3-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-амин **III с**

Характеристики соединений **II-III** представлены в таблице 2.3, а описание спектров ЯМР ^1H - в таблице 2.4.

Таблица 2.3 Характеристики соединений **II-III**

Соед.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Температура плавления, ° С	Выход %
			С	Н	N		
IIa	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5$	289,34	<u>70,57</u> 70,55	<u>5,23</u> 5,21	<u>24,20</u> 24,18	200-201	45
IIb	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5$	303,37	<u>71,27</u> 71,26	<u>5,67</u> 5,66	<u>23,09</u> 23,07	120-121	48
IIIa	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$	334,34	<u>61,07</u> 61,08	<u>4,22</u> 4,21	<u>25,14</u> 25,12	191-192	70
IIIb	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$	319,37	<u>67,70</u> 67,68	<u>5,37</u> 5,35	<u>21,93</u> 21,94	218-220	35
IIIc	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$	348,37	<u>62,06</u> 62,04	<u>4,63</u> 4,64	<u>24,12</u> 24,14	175-176	40
IIId	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5$	317,40	<u>71,90</u> 71,89	<u>6,03</u> 6,01	<u>22,07</u> 22,06	136-137	43

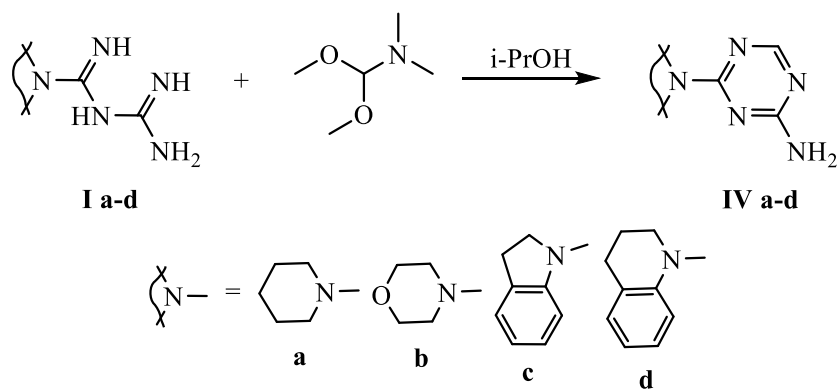
Таблица 2.4 Описание спектров ЯМР ^1H соединений **II-III**

Соед	Химический сдвиг, δ , м.д.
IIa	3.04-3.15 (2H, м, CH_2 индолин.), 4.04-4.14 (2H, м, CH_2 индолин), 6.12 (1H, с., CH триазин), 6.54 – 7.04 (4H, м., 4CH аром.), 7.31-7.38(5H, м., 5CH аром.), 9.12 (2H, уш. с. , NH_2)
IIб	1,90 (2H, м, CH_2 $\underline{\text{CH}_2}$ CH_2 N); 2,75 (2H, м, $\underline{\text{CH}_2}$ CH_2 CH_2 N); 4,01 (2H, м, CH_2 $\underline{\text{CH}_2}$ N); 6,07 (1H, с., CH триазин); 7,09 - 7,51 (9H, м., 9CH аром); 7,63 (1H, уш. с., NH); 9,01 (2H, уш. с. , NH_2)
IIIa	3.05-3.16 (2H, м, CH_2 индолин.), 4.07-4.16 (2H, м, CH_2 индолин), 6.75-7.19 (4H, м., 4CH аром.), 7.40 (2H, уш. с, NH_2), 7.84-8.05 (4H, м., 4CH аром.),
IIIб	3.03-3.13 (2H, м, CH_2 индолин.), 3.82 (3H, с, CH_3), 4.01-4.12 (2H, м, CH_2 индолин), 6.72 – 7.11 (4H, м, 4CH аром.), 7.02-7.12 (2H, м, 2CH аром.), 7.40 (2H, уш. с, NH_2), 7.92-8.01 (2H, м, 2CH аром.)
IIIс	1.95 (2H, м, CH_2 хинолин), 2.78 (2H, м., CH_2 хинолин), 4.07 (2H, м, CH_2 хинолин), 7.06-7,20 (4H, м., 4CH аром.), 7.40 (2H, уш. с, NH_2), 7.44-7.62 (4H, м., 4CH аром.), 9.06 (2H, уш. с., NH_2)
IIIд	1.91 (2H, м, CH_2 хинолин), 2.31 (3H, с, CH_3), 2.73 (2H, м, CH_2 хинолин), 3.02 (2H, м, CH_2 хинолин), 7.05-7,17 (4H, м., 4CH аром.), 7.39 (2H, уш. с, NH_2), 7.45-8.30 (4H, м, 4CH аром.)

Таким образом на основе реакций N,N-дизамещенных бигуанидинов с арилкарблдегидами получена серия гибридных 1,3,5-триазинов, перспективных для изучения их биологической активности.

2.1.1.2 Взаимодействие N,N-дизамещенных бигуанидинов с диметилацеталем N,N-диметилформамада

Эффективным одноуглеродным электрофильным циклизующим агентом является диметилацеталь N,N-диметилформамада. Для расширения линейки гибридных аминотриазинов исследовали реакцию N,N-дизамещенных бигуанидинов с этим реагентом, приводящую к формированию производных 1,3,5-триазинов, не имеющих заместителей в 6-ом положении цикла. Для подобных синтезов можно также использовать этилортоформиат [54], однако предложенный подход позволяет получать триазины с большим выходом. Установлено, что оптимальными условиями для проведения процессов является кипячение исходных реагентов в изопропиловом спирте.



Полученные триазины **IV a-d** представляют собой белые кристаллические вещества, ограниченно растворимые в спиртах, ацетоне, хлороформе, хорошо растворимые в диметилформамиде. Структура соединений **IVa-d** доказана методом ВЭЖХ-МС-анализа. На рисунке 2.12 представлена хроматограмма, а на рисунке 2.13 – масс-спектр 4-морфолино-1,3,5-триазин-2-амина **IV b**.

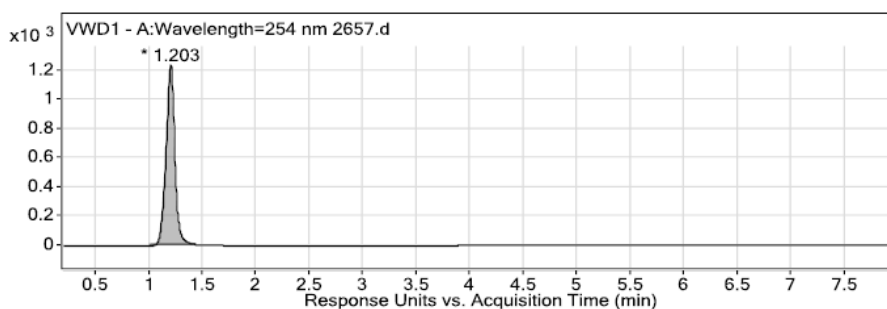


Рис. 2.12 Хроматограмма 4-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амина **IVb**

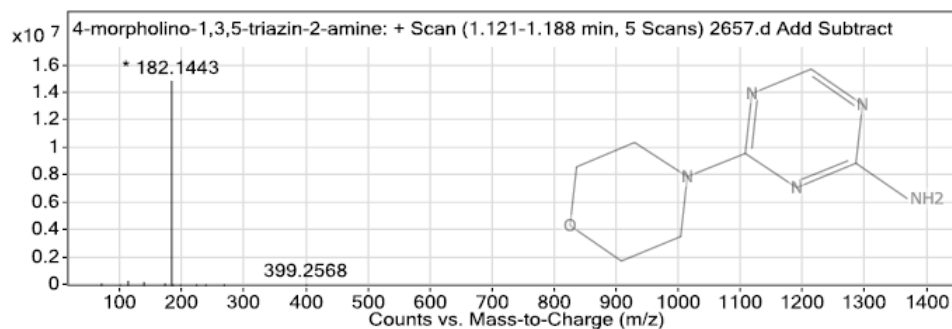


Рис. 2.13 Масс-спектр 4-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амина **IVb**

Также структура триазинов **IV a-d** подтверждена методом ИК-спектроскопии. При сравнении спектра, исходного бигуанидина **Ic**

представленного на рисунке 2.4 и спектра 4-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-амина **IVc** (рис.2.14), можно сделать следующие выводы: сохраняются полосы поглощения, характерные для индолинового фрагмента: набор полос слабой интенсивности в диапазоне 3080-3030 см^{-1} , соответствующий валентным колебаниям связей С-Н ароматического кольца; полосы в диапазоне 1625-1575, 1525-1475 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям связей С-С ароматического кольца; остается слабая полоса при 3300 см^{-1} , характерная для аминогруппы; сигнал, соответствующий С=N связям, немного смещается, виден при 1671 см^{-1} и становится более интенсивным что обусловлено образованием триазинового цикла.

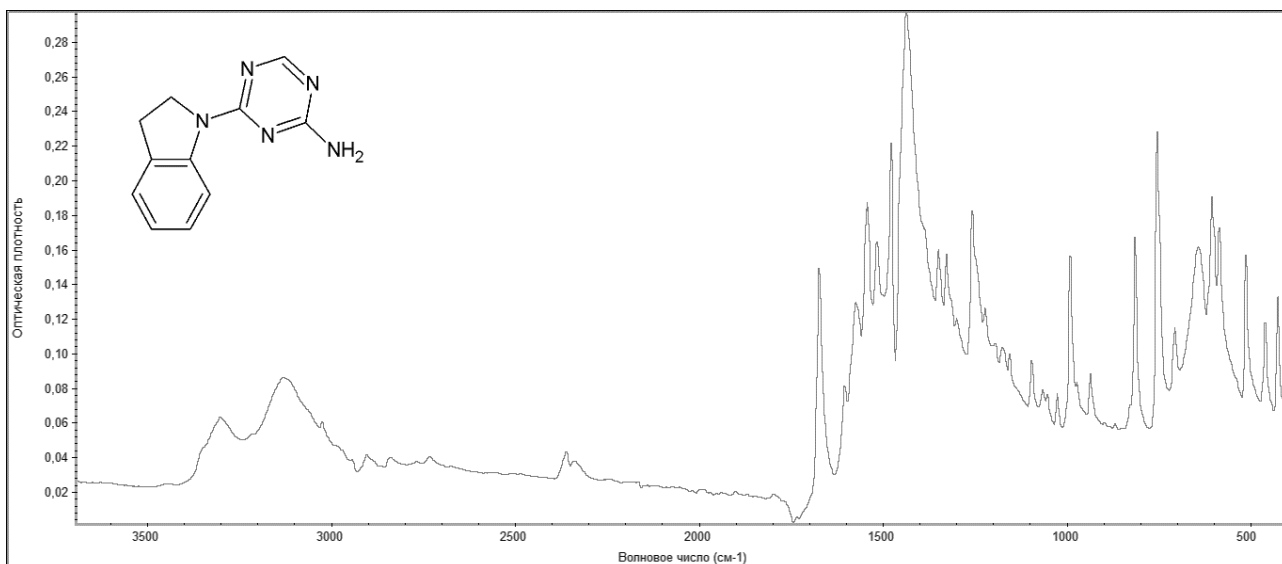


Рис.2.14 ИК-спектр 4-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-амина **IVc**

Структура полученных соединений подтверждена также данными ЯМР ^1H спектроскопии. В ЯМР ^1H спектрах присутствуют сигналы протонов заместителей в характеристических областях, уширенный синглет двух протонов аминогруппы в области 4,80-5,51 м.д., а также синглет СН-протона триазинового цикла при 8,41-8,60 м.д.

Соединения **IVa-d** представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в спиртах, диметилформамиде, диметилацетамиде.

Характеристики соединений **IVa-d** представлены в таблице 2.5, а описание спектров ЯМР ^1H - в таблице 2.6.

Таблица 2.5 Характеристики соединений **IVa-d**

Соед.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Температура плавления, °С	Выход %
			С	Н	N		
IVa	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_5$	179,23	$\frac{53,61}{53,60}$	$\frac{7,31}{7,32}$	$\frac{39,08}{39,09}$	191-194	52
IVb	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$	181,20	$\frac{46,40}{46,41}$	$\frac{6,12}{6,10}$	$\frac{38,65}{38,63}$	220-222	57
IVc	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5$	213,24	$\frac{61,96}{61,94}$	$\frac{5,20}{5,19}$	$\frac{32,84}{32,83}$	220-225	85
IVd	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5$	227,27	$\frac{63,42}{63,41}$	$\frac{5,77}{5,75}$	$\frac{30,82}{30,81}$	167-169	69

Таблица 2.6 Описание спектров ЯМР ^1H соединений **IV a-d**

Соед	Химический сдвиг, δ , м.д.
IVa	1,25-1,4 (6H, м, $3\text{CH}_{2\text{пипер}}$); 3,7-3,9 (4H, м, $2\text{CH}_{2\text{пипер}}$); 5,3-5,4 (2H, уш.с, 2NH_2); 5,9 (1H, с, CH)
IVb	3,5-3,74 (8H, м, $4\text{CH}_{2\text{морфолил}}$); 5,2-5,6 (2H, уш.с, NH_2); 5,8 (1H, с, CH)
IVc	3,8-3,9 (2H, т, $\text{CH}_{2\text{индол}}$); 4,2-4,3 (2H, т, $\text{CH}_{2\text{индол}}$); 5,0-5,6 (2H, уш.с, NH_2); 5,9 (1H, с, CH); 6,3-7,2 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$)
IVd	2,01-2,1 (2H, к, $\text{CH}_{2\text{хинол}}$); 2,6-2,7 (2H, т, $\text{CH}_{2\text{хинол}}$); 3,5-3,6 (2H, т, $\text{CH}_{2\text{хинол}}$); 5,0-5,6 (2H, уш.с, NH_2); 7,0-7,3 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$)

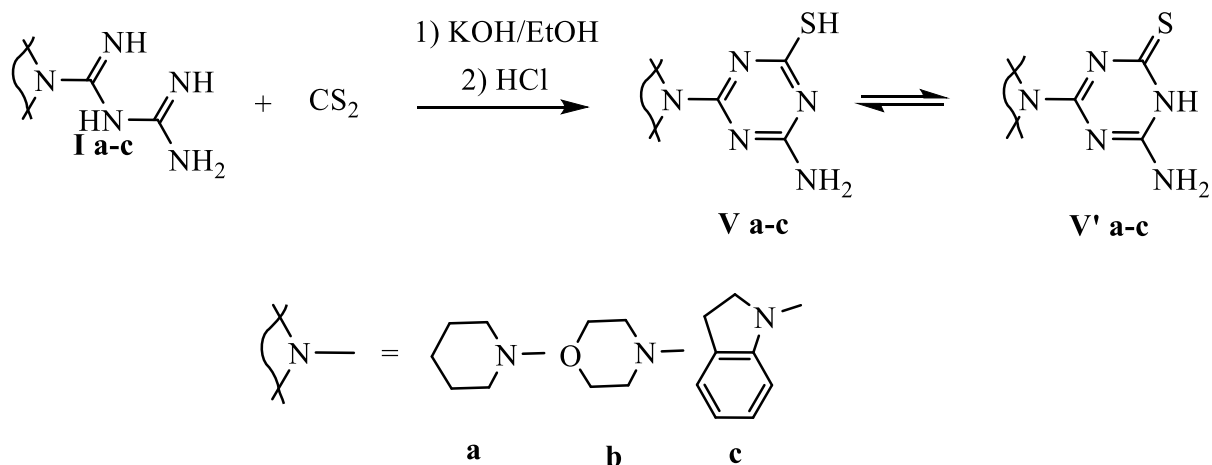
Соединения **IVa-d** представляют собой гибридные сим-триазины, перспективные для дальнейшей модификации за счет аминогруппы и для исследования биологической активности.

2.1.1.3 Взаимодействие N,N-дизамещенных бигуанидинов с сероуглеродом

Для получения 1,3,5-триазинов, содержащих помимо аминогруппы другие функциональные группы были исследованы реакции N,N-дизамещенных бигуанидинов с еще одним моноэлектрофилом – сероуглеродом.

Подобная реакция описана в литературе для N-арилбигуанидинов [105], при этом авторы показали образование двух региоизомеров за счет участия в реакции аминогруппы, связанной с арильным заместителем и соседней иминогруппы, то есть за счет атомов азота N1-N4 или N2-N4. В случае бигуанидов **I** образование изомера за счет фрагмента N1-N4 исключено, так как

у атома N1 оба атома водорода замещены, поэтому единственными продуктами являются 4-амино-6-R-1,3,5-триазины-2-тиолы **V**. Реакцию бигуанидинов с сероуглеродом проводили в присутствии эквимольного количества гидроксида калия, получаемые на первой стадии триазин-2-тиоляты калия обрабатывали эквимольным количеством соляной кислоты. Триазинтиолы **V** могут существовать в тионной форме **V'**.



Структура соединений **Va-c** доказана методом ВЭЖХ-МС-анализа. На рисунке 2.15 представлена хроматограмма, а на рисунке 2.16 - масс-спектр 4-амино-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-тиола **Vb**.

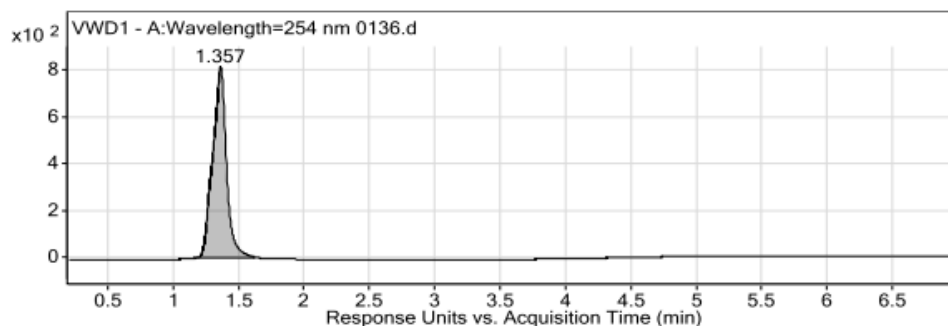


Рис. 2.15 Хроматограмма 4-амино-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-тиола **Vb**

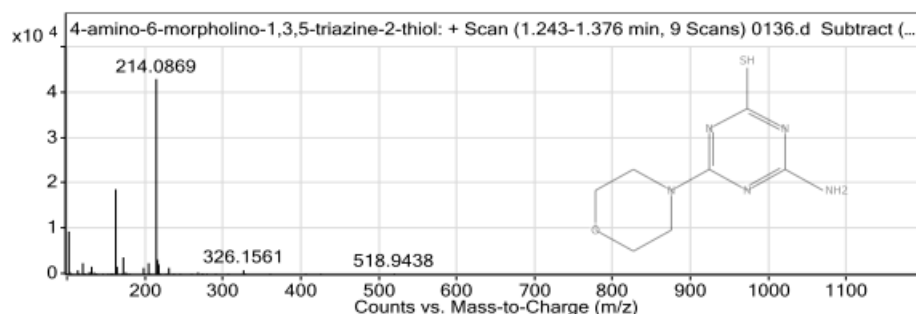


Рис. 2.16 Масс-спектр 4-амино-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-тиола **Vb**

Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ^1H спектроскопии. Как отмечалось ранее, для соединений **V** характерна тионтиольная таутомерия, однако, судя по спектральным данным, в растворе диметилсульфоксида они существуют в форме тиола. В ЯМР ^1H спектрах видны сигналы SH-протона и двух протонов аминогруппы в виде уширенного синглета в области 4,80-5,21 м.д., а также сигналы протонов заместителей в соответствующих областях. На рисунке 2.17 представлен ЯМР ^1H спектр 4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиола **Vc**.

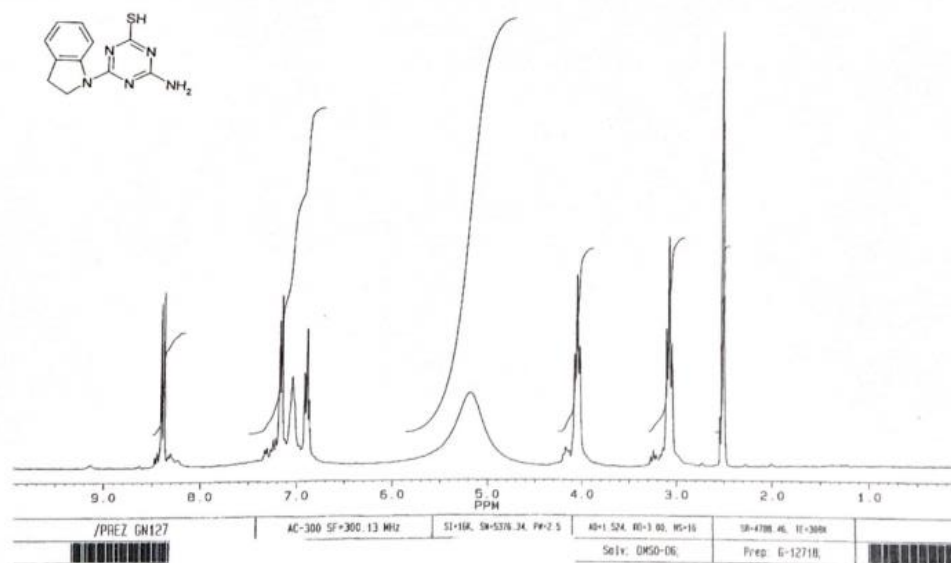


Рис. 2.17 ЯМР спектр 4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиола **Vc**

Характеристики соединений **Va-c** представлены в таблице 2.7 и описание их спектров ЯМР ^1H соединений **Va-c** таблице 2.8.

Таблица 2.7 Характеристика соединений **Va-c**

Соед. д.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найден (%)			Температура плавления, °С	Выход %
			С	Н	N		
Va	C ₈ H ₁₃ N ₅ S	211,29	<u>45,48</u> 45,46	<u>6,20</u> 6,23	<u>33,15</u> 33,16	255-257	46
Vb	C ₇ H ₁₁ N ₅ OS	213,26	<u>39,42</u> 39,44	<u>5,20</u> 5,22	<u>32,84</u> 32,82	260-262	51
Vc	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ S	245,30	<u>53,86</u> 53,89	<u>4,52</u> 4,47	<u>28,55</u> 28,50	252-254	81

Таблица 2.8 Описание спектров ЯМР ¹H соединений **Va, Vc**

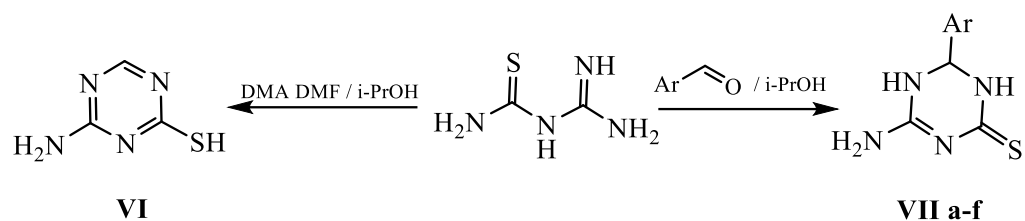
Соед	Химический сдвиг, δ, м.д.
Va	1,43-1,51(4H, м, 2CH ₂ пиперидин.), 1,57-1,65(2H, м, CH ₂ пиперидин.), 3,63-3,79 (4H, м, 2CH ₂ пиперидин.), 5,25 уш. с (3H, SH+NH ₂).
Vb	3,63-3,71(8H, м, 4CH ₂ морфолил), 5,37 (3H, уш. с., SH+NH ₂).
Vc	3,01-3,12 (2H, м, CH ₂ индолин.), 3,99-4,08 (2H, м, CH ₂ индолин.), 5,20 уш. с (3H, SH+NH ₂), 6,81-7,21(3H, м, CH _{аром.}), 8,42-8,45 (1H, м, CH _{аром.}).

Полученные триазины **V a-c** представляют собой белые или бежевые кристаллические вещества, хорошо растворимые в спиртах, ацетоне, хлороформе, диметилформамиде. Гибридные 1,3,5-триазины **V** помимо двух фармакофорных циклов содержат реакционно способные амино- и меркаптогруппу, что делает их перспективными платформами для получения комбинаторных библиотек соединений, содержащих сим-триазиновый цикл.

2.1.2 Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, на основе амидинотиомочевины

2.1.2.1 Взаимодействие амидинотиомочевины с моноэлектрофилами

Амидинотиомочевина в своей структуре также содержит 1,5-N,N-бинуклеофильный фрагмент, циклизация которого с моноэлектрофилами приводит к формированию 1,3,5-триазинового цикла, однако для получения гибридных 1,3,5-триазинов проведения только стадии циклизации не достаточно, для введения фармакофорного фрагмента требуется еще одна стадия, например, алкилирования или ацилирования.



Ar = C₆H₅ (a), 3-NO₂C₆H₄ (b), 4-CH₃OC₆H₄ (c), 4-ClC₆H₄ (d), 4-CH₃C₆H₄ (e), 4-FC₆H₄ (f)

Реакции амидинотиомочевины с арилальдегидами, диметилацеталем N,N-диметилформамида были детально изучены в предыдущих работах [15-16], поэтому 4-амино-1,3,5-триазин-2-тиол **VI** и 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионы **VII a-f** были синтезированы по известным методикам и использованы в дальнейшем, как платформа для получения гибридных 1,3,5-триазинов. Соединения **VIIa-f** представляют собой кристаллические вещества белого или бежевого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде, диметилацетамиде, хлороформе. Характеристики соединений **VIIa-f** представлены в таблице 2.9 и описание спектров ЯМР ¹H – в таблице 2.10.

Таблица 2.9 Характеристика соединений **VII a-f**

Соед. д.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Температура плавления, °С	Выход %
			С	Н	N		
VI	C ₃ H ₄ N ₄ S	128	<u>28,12</u> 28,21	<u>3,15</u> 3,19	<u>43,72</u> 43,80	288-290	85
VIIa	C ₉ H ₁₀ N ₄ S	206,27	<u>52,41</u> 52,40	<u>4,89</u> 4,87	<u>27,16</u> 27,16	192-194	68
VIIb	C ₉ H ₉ N ₅ O ₂ S	251,26	<u>43,02</u> 43,01	<u>3,61</u> 3,62	<u>27,87</u> 27,86	183-185	61
VIIc	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ OS	236,29	<u>50,83</u> 50,82	<u>5,12</u> 5,10	<u>23,71</u> 23,70	158-160	52
VII d	C ₉ H ₉ ClN ₄ S	240,71	<u>44,91</u> 44,92	<u>3,77</u> 3,77	<u>23,28</u> 23,27	183-185	46
VIIe	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ S	220,29	<u>54,52</u> 54,52	<u>5,49</u> 5,48	<u>25,43</u> 25,42	166-168	48
VII f	C ₉ H ₉ FN ₄ S	224,26	<u>48,20</u> 48,19	<u>4,05</u> 4,07	<u>24,98</u> 24,97	172-174	53

Таблица 2.10 Описание спектров ЯМР ^1H соединений VII a-f

Соед	Химический сдвиг, δ , м.д.
VI	7,74 (2H, уш. с, NH ₂); 7,95 (1H, с, CH); 12,75 (1H, уш. с, SH)
VIIa	5,56 (1H, с., CH); 5,64 (1H, уш. с. NH); 6,85 (1H, уш. с., NH); 7,22-7,45 (5H, м., CH-аром); 9,28 (1H, с., NH.); 9,32 (1H, с., SH)
VIIb	5,63 (1H, с., CH); 5,72 (1H, уш. с. NH); 6,91 (1H, уш. с., NH); 7,29-7,54 (4H, м., CH-аром); 9,31 (1H, с., NH.); 9,62 (1H, с., SH)
VIIc	3,79 (3H, с., CH ₃); 5,42 (1H, с. CH); 5,71 (1H, уш. с., NH); 6,89 (1H, уш. с., NH); 7,34-7,46 (4H, м., CH-аром); 9,29 (1H, с., NH.); 9,53 (1H, с., SH)
VIIд	5,63 (1H, с., CH); 5,72 (1H, уш. с. NH); 6,91 (1H, уш. с., NH); 7,29-7,54 (4H, м., CH-аром); 9,31 (1H, с., NH.); 9,62 (1H, с., SH)
VIIe	2,11 (3H, с., CH ₃); 5,53 (1H, с. CH); 5,62 (1H, уш. с., NH); 6,81 (1H, уш. с., NH); 7,24-7,39 (4H, м., CH-аром); 9,32 (1H, с., NH.); 9,58 (1H, с., SH)
VIIф	5,52 (1H, с., CH); 5,68 (1H, уш. с. NH); 6,84 (1H, уш. с., NH); 7,14-7,46 (4H, м., CH-аром); 9,22 (1H, с., NH.); 9,53 (1H, с., SH)

Таким образом были получены 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1H)-тионы VII a-f [109] перспективные для использования в качестве исходных реагентов для получения гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с другими циклами, за счет возможности модификации с участием амино- или меркаптогрупп, так и для получения конденсированных 1,3,5-триазинов за счет 1,3-N,S-бинуклеофильного фрагмента.

2.1.2.2 Синтез гибридных 1,3,5-триазинов на основе каскадных процессов с участием амидинотиомочевины

Амидинотиомочевина – полинуклеофильный субстрат, который в зависимости от структуры электрофила ведет себя как 1,3-N,S-, 1,3-N,N-, 1,5-N,N-бинуклеофил. Примеры участия в реакции 1,5-N,N-бинуклеофильного фрагмента в реакциях с моноэлектрофилами широко описаны [15-20]. Использование различных диэлектрофильных реагентов позволяет вводить в реакцию концевые тиамидный или амидиновый фрагменты амидинотиомочевины, вторая стадия каскадного процесса – формирование гидрированного 1,3,5-триазинового цикла в условиях реакции Манниха: трехкомпонентное взаимодействие 1,3-N,N-бинуклеофилов с двукратным избытком формальдегида и эквимольным количеством амина.

Для получения гибридных 1,3,5-триазинов было исследовано два варианта каскадных процессов:

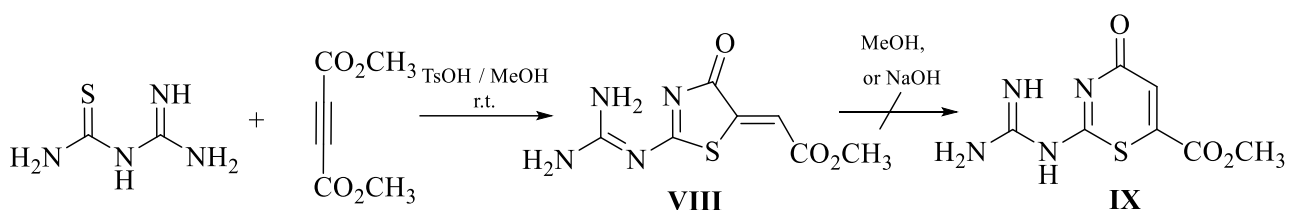
1) Получение на первой стадии тиазол-2-илгуанидина в реакции амидинотиомочевины с диметил ацетилендикарбосилатом. Вторая стадия – реакция этого гуанидина с алифатическими аминами и формальдегидом с образованием 1,3,5-триазинов.

2) Получение на первой стадии замещенных пиримидин-2-илтиомочевин реакцией амидинотиомочевины с этоксиметилен- или арилиденпроизводными ацетоуксусной и малоновой кислот. Вторая стадия повторяет первый вариант, но в качестве 1,3-N,N-бинуклеофила используется полученная тиомочевина.

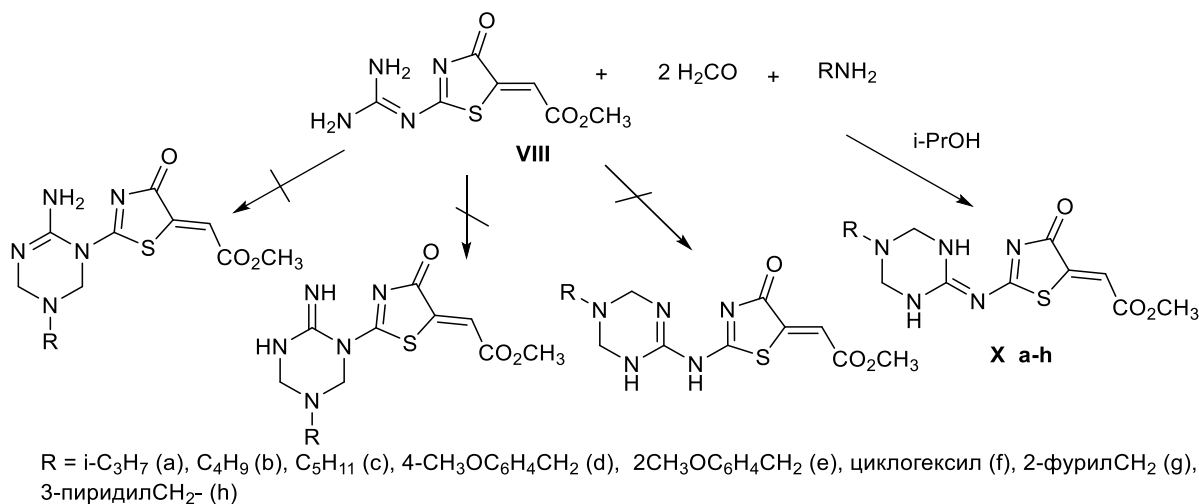
2.1.2.2.1 Синтез гибридных 1,3,5-триазинов на основе тиазол-2-илгуанидина

На основании литературных данных при взаимодействии амидинотиомочевины с диметил ацетилендикарбосилатом можно предположить образование производных имидазолон [110], пиримидинона [111], тиазинона [112-113], 1,3,5-тиодиазепина [113] и тиазолон [114]. В предыдущих работах научной группы кафедры органической химии [16] доказана селективность этой реакции в различных условиях и образование исключительно метил (2Z)-[2[(диаминометилен)амино]-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетата **VIII**.

Известны примеры изомеризации 1,3-тиазолов, близких по структуре к соединению **VIII**, в соответствующие 1,3-тиазины **IX** при нагревании в метаноле или в водном растворе NaOH. В рамках данной работы была исследована возможность проведения такой изомеризации, однако в результате ВЭЖХ-МС мониторинга реакционной массы установлено, что образования 1,3-тиазина **IX** даже в незначительных количествах не происходит [115-116].



Трехкомпонентная конденсация Манниха – простой метод конструирования гидрированного сим-триазинового цикла [31-34, 54]. Для получения гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с тиазолиновым циклом была изучена конденсация **VIII** с алкиламинами и формальдегидом. Установлено, что в результате реакции **VIII** с первичными алифатическими аминами и формальдегидом образуются 1,3,5-триазины **X a-h** с экзоциклической кратной связью. Исключить образование альтернативных продуктов можно на основании анализа данных ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C-спектроскопии.



Так в ЯМР ¹H спектрах (рис. 2.20) две группы CH₂ и две группы NH видны в виде синглетов в области 4.27-4.41 и 9.01-9.14 м.д., соответственно. В спектрах ЯМР ¹³C (рис. 2.21) оба углерода CH₂-групп триазинового цикла видны в виде одного сигнала при 57.5-60.6 м.д. Для альтернативных региоизомеров и таутомеров вид спектров был бы другим. Сложноэфирная и карбонильная группа в реакцию с аминами не вступают. Необходимо отметить, что введение в реакцию гетероциклических аминов позволяет получить гибридные 1,3,5-

триазины, содержащие помимо дополнительного тиазольного цикла еще один фармакофорный фрагмент, например, фурановое или пиридиновое кольцо.

Дополнительно структура продуктов **X a-h** доказана методом ВЭЖХ-МС-анализа. На рисунке 2.18 представлена хроматограмма, а на рисунке 2.19 - масс-спектр метил (Z)-2-(4-оксо-2-((5-(пиридин-3-илметил)-1,3,5-триазинан-2-илиден)метил)тиазол-5(4H)-илиден)ацетата **Xh**.

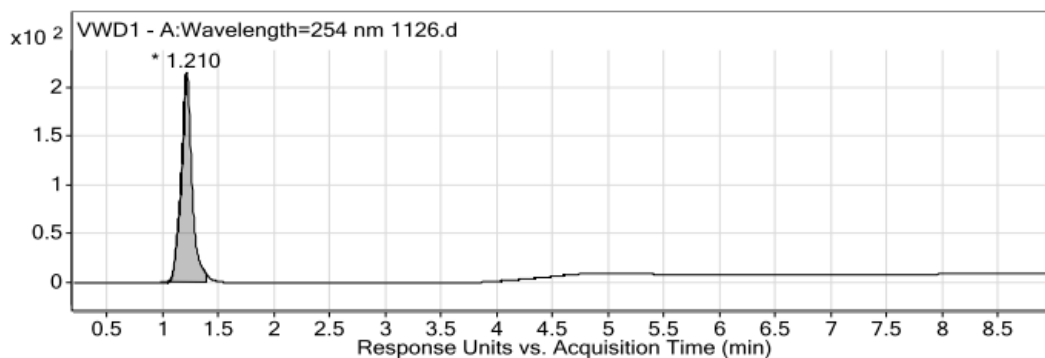


Рис. 2.18 Хроматограмма метил (Z)-2-(4-оксо-2-((5-(пиридин-3-илметил)-1,3,5-триазинан-2-илиден)метил)тиазол-5(4H)-илиден)ацетата **Xh**

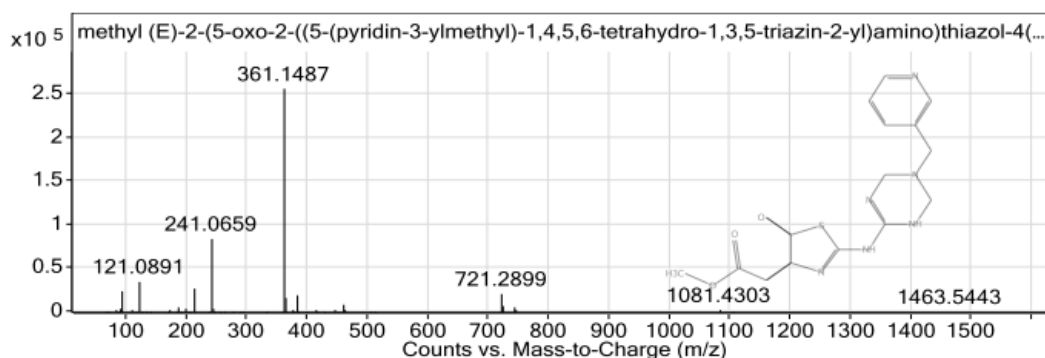


Рис. 2.19 Масс-спектр метил (Z)-2-(4-оксо-2-((5-(пиридин-3-илметил)-1,3,5-триазинан-2-илиден)метил)тиазол-5(4H)-илиден)ацетата **Xh**

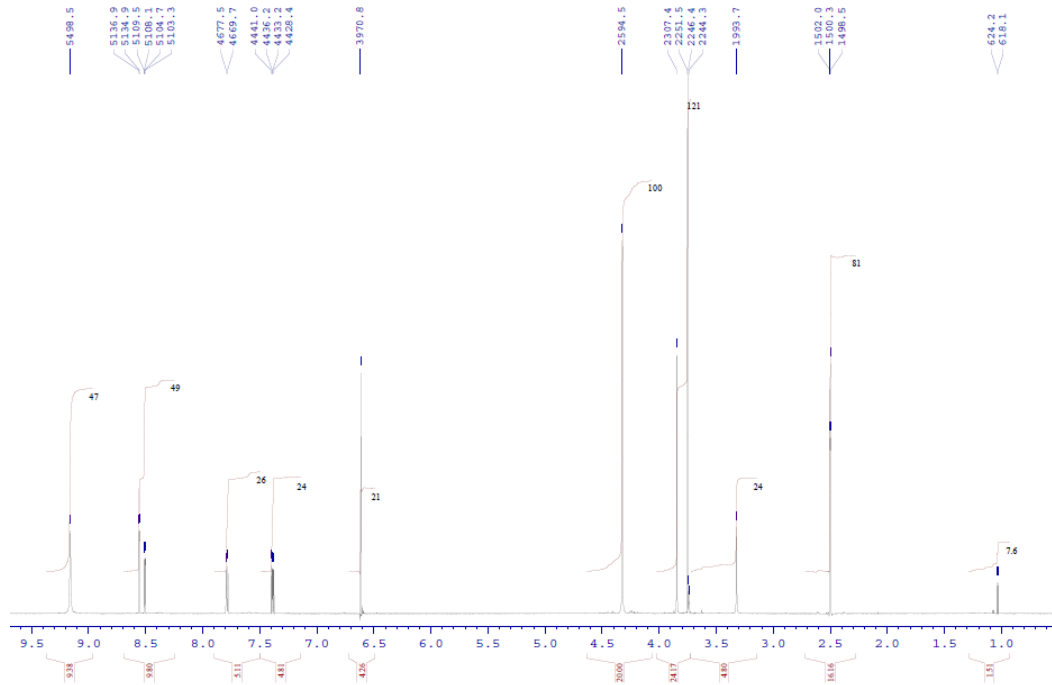


Рис. 2.20 ЯМР ^1H спектр метил (Z)-2-(4-оксо-2-((5-(пиридин-3-илметил)-1,3,5-триазинан-2-илиден)метил)тиазол-5(4Н)-илиден)ацетата **Xh**

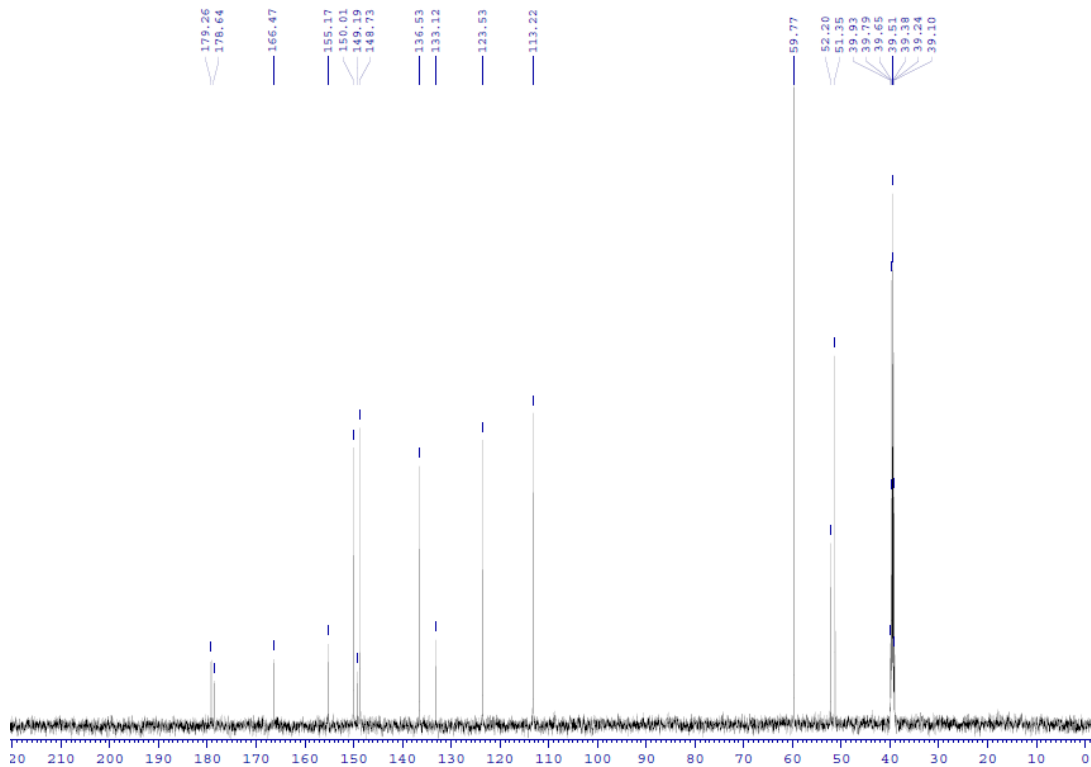


Рис. 2.21 ЯМР ^{13}C спектр метил (Z)-2-(4-оксо-2-((5-(пиридин-3-илметил)-1,3,5-триазинан-2-илиден)метил)тиазол-5(4Н)-илиден)ацетата **Xh**

Структура триазианов **X** подтверждена методом ИК-спектроскопии. В спектрах всех соединений присутствует характеристические полосы поглощения, соответствующие колебаниям связи NH при 3236-3261 см^{-1} и 3149-3172 см^{-1} , связям C-H метиленовых групп при 2866-2972 см^{-1} и 2848-2918 см^{-1} , колебаниям карбонильной группы сложноэфирного фрагмента при 1687-1689 см^{-1} и карбонильной группы тиазолонового цикла при 1608-1616 см^{-1} . К характеристическим полосам также относятся: полоса при 1585-1589 см^{-1} , соответствующая экзоциклической двойной связи; полосы при 1236-1244 см^{-1} и 1164-1180 см^{-1} , характеризующие связь C-O сложноэфирного фрагмента; полоса при 1012-1029 см^{-1} , соответствующая колебаниям связи C-N.

Структура метил (Z)-2-(4-оксо-2-((5-(пиридин-3-илметил)-1,3,5-триазиан-2-илиден)метил)тиазол-5(4H)-илиден)ацетата **Xh** дополнительно изучена методом масс-спектрометрии (рис.2.22).

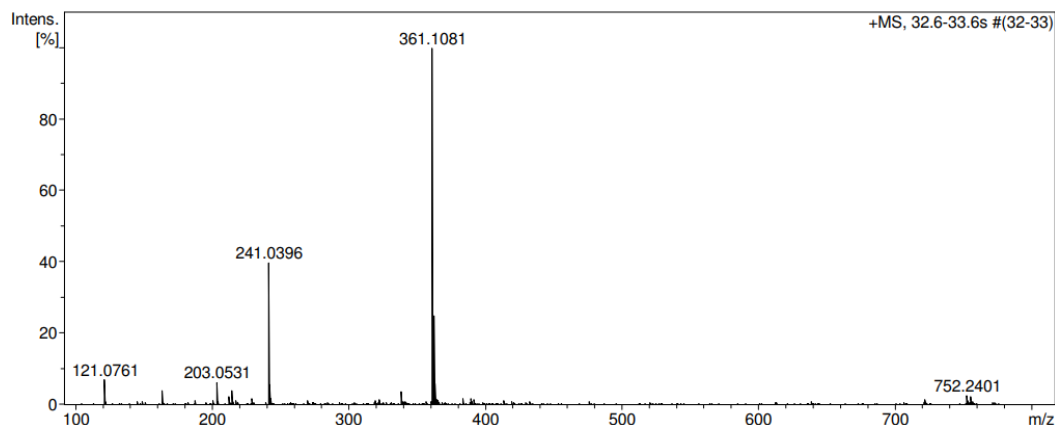


Рис. 2.22 Масс-спектр метил (Z)-2-(4-оксо-2-((5-(пиридин-3-илметил)-1,3,5-триазиан-2-илиден)метил)тиазол-5(4H)-илиден)ацетата **Xh**

На основе масс-спектра можно определить основные направления фрагментации молекулы, которая начинается с разрушения триазианового цикла и образования двух ион-радикалов с $Mz=241$ и $Mz=121$. Далее, вероятно, протекает отщепление метильного радикала от сложноэфирного фрагмента.

Соединения **Xa-h** представляют собой порошки белого или бежевого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде, диметилацетамиде, хлороформе.

Характеристики соединений **Xa-h** представлены в таблице 2.11, описание спектров ЯМР ^1H – в таблице 2.12, описание спектров ЯМР ^{13}C – в таблице 2.13, описание ИК-спектров – в таблице 2.14.

Таблица 2.11 Характеристики соединений **Xa-h**

Соед.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Температура плавления, ° С	Выход %
			С	Н	N		
Xa	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	311,36	$\frac{46,29}{46,27}$	$\frac{5,50}{5,51}$	$\frac{22,49}{22,48}$	210-212	53
Xb	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	325,39	$\frac{47,99}{47,98}$	$\frac{5,89}{5,88}$	$\frac{21,52}{21,50}$	220-222	58
Xc	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	339,41	$\frac{49,54}{49,52}$	$\frac{6,24}{6,23}$	$\frac{20,63}{20,61}$	215-217	60
Xd	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	389,43	$\frac{52,43}{52,41}$	$\frac{4,92}{4,91}$	$\frac{17,98}{17,99}$	218-220	53
Xe	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	389,43	$\frac{52,43}{52,42}$	$\frac{4,92}{4,92}$	$\frac{17,98}{17,97}$	225-227	41
Xf	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	351,43	$\frac{51,27}{51,26}$	$\frac{6,02}{6,01}$	$\frac{19,93}{19,91}$	216-218	59
Xg	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	349,37	$\frac{48,13}{48,12}$	$\frac{4,33}{4,32}$	$\frac{20,05}{20,06}$	214-216	49
Xh	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$	360,39	$\frac{49,99}{49,98}$	$\frac{4,48}{4,48}$	$\frac{23,32}{23,31}$	221-213	39

Таблица 2.12 Описание спектров ЯМР ^1H соединений **Xa-h**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
Xa	1.09 (6H, д., J=6.3 Гц, 2xCH ₃ изопропил), 2.88-2.93 (1H, м., CH изопропил), 3.74 (3H, с., CH ₃), 4.41 (4H, с., 2CH ₂), 6.59 (1H, с., CH), 9.02 (2H, с., 2NH)
Xb	0.85 (3H, т., J=7.3 Гц, CH ₃ бутил), 1.22-1.24 (2H, м., CH ₂ бутил), 1.38-1.44 (2H, м., CH ₂ бутил), 2.52 (2H, т., J=7.32 Гц, CH ₂ N), 3.72 (3H, с., CH ₃), 4.30 (4H, с., 2xCH ₂ триазин), 6.58 (1H, с., CH), 9.05 (2H, с., NH);
Xc	0.87 (3H, т., J=6.3 Гц, CH ₃ пентил), 1.24-1.41 (4H, м., 2xCH ₂ пентил), 1.46-1.50 (2H, м., CH ₂ пентил), 2.56-2.59 (2H, м., CH ₂ N), 3.75 (3H, с., CH ₃), 4.31 (4H, с., 2xCH ₂ триазин), 6.60 (1H, с., CH), 9.00 (2H, с., NH);
Xd	3.70 (2H, с., CH ₂ N), 3.72 (3H, с., CH ₃), 3.73 (3H, с., OCH ₃), 4.27 (4H, с., 2CH ₂ триазин), 6.59 (1H, с., CH), 6.89 (2H, д., J=8.6 Гц, 2CH аром.), 7.25 (2H, д., J=8.6 Гц, 2CH аром.), 9.09 (2H, с., NH);
Xe	3.71 (2H, с., CH ₂ N), 3.73 (3H, с., CH ₃), 3.76 (3H, с., OCH ₃), 4.30 (4H, с., 2CH ₂ триазин), 6.59 (1H, с., CH), 6.90-6.96 (2H, м., 2xCH аром.), 6.99-7.31 (2H, м., 2CH аром.), 9.14 (2H, с., NH);

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
Xf	1.10-1.26 (5H, м., 2xCH ₂ +CH циклогексил), 1.55-1.57 (1H, м., CH циклогексил), 1.69-1.75 (2H, м., CH ₂ циклогексил), 1.87-1.91 (2H, м., CH ₂ циклогексил), 2.49-2.52 (1H, м., CHN), 3.73 (3H, с., CH ₃), 4.11 (4H, с., 2xCH ₂ триазин), 6.61 (1H, с., CH), 9.02 (2H, с., NH);
Xg	3.34(2H, с., CH ₂), 3.82 (3H, с., CH ₃), 4.35 (4H, с., 2CH ₂), 6.23 (1H, д., J=3.2 Гц, CH фурил), 6.55 (1H, м., CH фурил), 6.62 (1H, с., CH), 7.65 (1H, д., J=1.4 Гц, CH фурил), 9.15 (2H, с., 2NH)
Xh	3.32(2H, с., CH ₂), 3.83 (3H, с., CH ₃), 4.62 (4H, с., 2CH ₂), 6.23 (1H, с., CH), 7.39 (1H, м., CH пиридил), 7.80 (1H, д., J=7.8 Гц, CH пиридил), 8.50-8.19(2H, м., CH пиридил), 9.15 (2H, с., 2NH)

Таблица 2.13 Описание спектров ЯМР ¹³C соединений **Xa-h**

Соед	Химический сдвиг, δ , м.д.
Xa	21.4(2CH ₃ изопропил), 48.1 (CHN изопропил), 52.6 (CH ₃), 58.3 (2CH ₂), 113.6 (CH), 149.6 (C тиазол), 156.1 (C=O), 166.9 (C=O), 179.1 (C=N), 179.6 (C=N).
Xb	14.2 (CH ₃ бутил), 20.1 (CH ₂ бутил), 29.8 (CH ₂ бутил), 49.9 (CH ₂ N), 52.6 (CH ₃), 60.5 (2CH ₂ триазин), 113.6 (CH), 149.6 (C тиазол), 155.6 (C=O), 166.9 (C=O), 179.0 (C=N), 179.5 (C=N)
Xc	13.9 (CH ₃ пентил), 22.0 (CH ₂ пентил), 26.9 (CH ₂ пентил), 28.8 (CH ₂ пентал), 49.8 (CH ₂ N), 52.2 (CH ₃), 60.1 (2CH ₂ триазин), 113.2 (CH), 149.2 (C тиазол), 155.2 (C=O), 166.5 (C=O), 178.7 (C=N), 179.2
Xd	52.6 (CH ₃), 53.8 (OCH ₃), 55.5 (OCH ₃), 59.9 (2CH ₂ триазин), 113.6 (CH), 114.2 (2CH арил), 129.7 (CH арил), 130.6 (2CH арил), 149.7 (C тиазол), 155.7 (C=O), 159.1 (CH арил), 166.9 (C=O), 179.1 (C=N), 179.5 (C=N)
Xe	48.7 (CH ₃), 52.6 (OCH ₃), 55.7 (OCH ₃), 60.6 (2CH ₂ триазин), 111.2 (CH арил), 113.7 (CH), 120.7 (CH арил), 125.7 (CH арил), 129.1 (CH арил), 130.0 (CH арил), 149.7 (C тиазол), 155.6 (C=O), 157.7 (CH арил), 166.9 (C=O), 179.1 (C=N), 179.6 (C=N)
Xf	24.5 (2CH ₂ циклогексил), 25.4 (CH ₂ циклогексил), 30.6 (2CH ₂ циклогексил), 52.2 (CH ₃), 55.5 (CHN), 57.5 (2CH ₂ триазин), 113.2 (CH), 149.2 (C тиазол), 155.7 (C=O), 166.5 (C=O), 178.7 (C=N), 179.1 (C=N)
Xg	46.7(CH ₂), 52.2 (CH ₃), 59.5 (2CH ₂), 109.2(C=C фурил), 110.5 (C=C фурил), 113.21 (CH), 142.9(C-O фурил), 149.18 (C тиазол), 150.9 (C-O фурил), 155.2 (C=O), 166.5 (C=O), 178.6 (C=N), 179.2 (C=N).
Xh	51.3(CH ₂), 52.2 (CH ₃), 59.8 (2CH ₂), 113.2 (CH), 123.5 (CH пиридил), 113.1(CH пиридил), 136.5(CH пиридил), 148.7(C-N пиридил), 150.0 (C=N пиридил), 149.2 (C тиазол), 155.1 (C=O), 166.5 (C=O), 178.6 (C=N), 179.3 (C=N).

Таблица 2.14 Описание спектров ИК соединений **Xa-h**

Соед	Волновое число, см ⁻¹
Xa	3253, 3172 (NH), 2972, 2918 (C-H, алифатический), 1689 (C=O, эфир), 1612 (C=O, оксотиазол), 1589 (C=C), 1244, 1164 (C-O, эфир), 1014 (C-NH)
Xb	3242, 3170 (NH), 2952, 2871 (C-H, алифатический), 1687 (C=O, эфир), 1616 (C=O, оксотиазол), 1585 (C=C), 1242, 1168 (C-O, эфир), 1012 (C-NH)

Соед	Волновое число, см ⁻¹
Xc	3236, 3155 (NH), 2952, 2848 (C-H, алифатический), 1689 (C=O, эфир), 1612 (C=O, оксотиазол), 1589 (C=C), 1242, 1168 (C-O, эфир), 1022 (C-NH)
Xd	3234, 3149 (NH), 2866 (COCH ₃), 1689 (C=O, эфир), 1612 (C=O, оксотиазол), 1589 (C=C), 1460 (аром.), 1244, 1168 (C-O, эфир), 1020 (C-NH)
Xe	3234, 3157 (NH), 2869 (COCH ₃), 1687 (C=O, эфир), 1614 (C=O, оксотиазол), 1587 (C=C), 1450 (аром.), 1247, 1168 (C-O, эфир), 1029 (C-NH)
Xf	3261, 3790 (NH), 2927, 2860 (C-H, алифатический), 1687 (C=O, эфир), 1608 (C=O, оксотиазол), 1581 (C=C), 1236, 1180 (C-O, эфир), 1012 (C-NH)
Xg	3251, 3160 (NH), 2927, 2865 (C-H, алифатический), 1687 (C=O, эфир), 1612 (C=O, оксотиазол), 1589 (C=C), 1242, 1168 (C-O, эфир), 1016 (C-NH)
Xh	3254, 3158 (NH), 2927, 2863 (C-H, алифатический), 1688 (C=O, эфир), 1615 (C=O, оксотиазол), 1589 (C=C), 1240, 1168 (C-O, эфир), 1018 (C-NH)

Таким образом, реакцией амидинотиомочевин с диметил ацетилендикарбоксилатом получен (2Z)-[2[(диаминометилен)амино]-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетат. Мультикомпонентной конденсацией последнего с алифатическими аминами и формальдегидом получена серия новых серия новых N-1,3,5-триазинов-2-илиден-N-1,3-тиазол-2-аминов, представляющих интерес как потенциальные физиологически активные соединения [115-116].

2.1.2.2.2 Синтез гибридных 1,3,5-триазинов на основе пиримидин-2-илтиомочевин

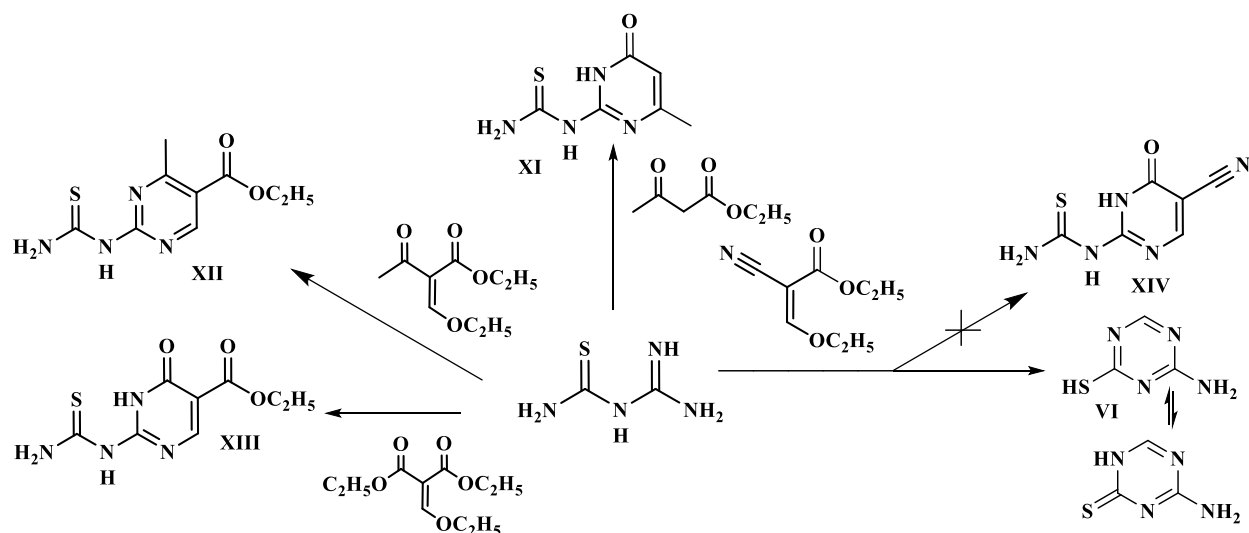
Из данных литературы известно, что использование 1,3-биэлектрофилов, не содержащих кратные C-C связи или подвижные атомы галогенов, позволяет вводить в реакцию 1,3-N,N-бинуклеофильный фрагмент амидинотиомочевин, в частности, концевую амидиновую группу [16, 117].

Как уже было отмечено ранее, первой стадией второго варианта получения гибридных 1,3,5-триазинов на основе каскадных процессов было взаимодействие амидинотиомочевин с ацетоуксусным эфиром и этоксиметилен- или арилиденпроизводными ацетоуксусной и малоновой кислот.

Часть из этих процессов ранее уже были изучены на кафедре органической химии [16], но в данной работе обнаружены новые аспекты некоторых реакций,

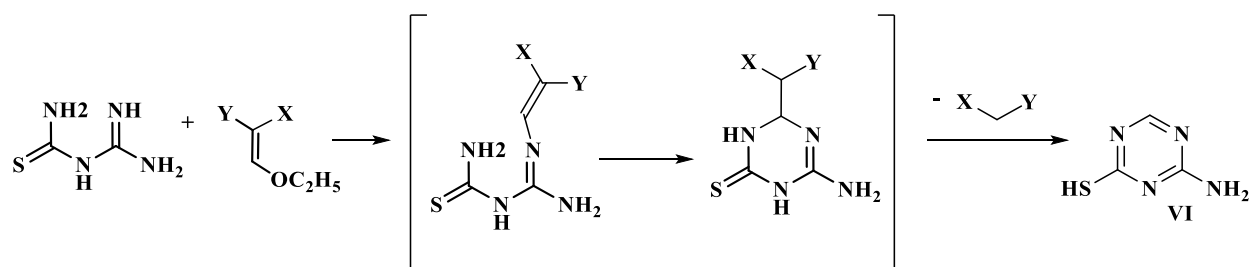
существенно оптимизированы условия проведения реакций, расширен спектр продуктов и исследована их биологическая активность.

4-Метил-6-оксопиримидин-2-илтиомочевина **XI** была получена по известной методике [117] при взаимодействии амидинотиомочевины с ацетоуксусным эфиром при кипячении исходных реагентов в диоксане с добавлением каталитических количеств уксусной кислоты в течение 7 часов. Некоторые реакции амидинотиомочевины с этоксиметиленпроизводными малоновой и ацетоуксусной кислот были описаны ранее. Было доказано, что сера не участвует в данном процессе, циклизация осуществляется за счет амидинового фрагмента.



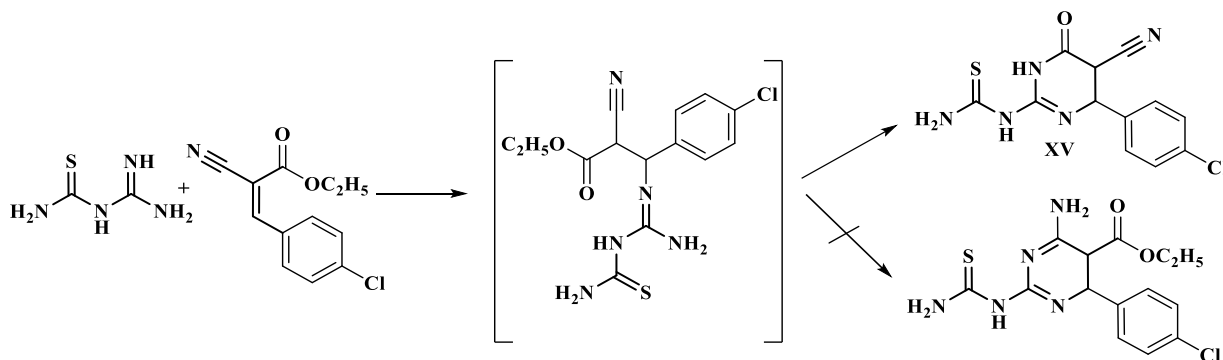
Соединения **XII-XIII** были получены при взаимодействии амидинотиомочевины с этоксиметиленациетоуксусным эфиром и диэтил этоксиметиленмалонатом, соответственно. Реализуется двухстадийный процесс, где первая стадия – присоединение по активированной кратной связи с отщеплением молекулы этанола, вторая – внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминогруппы к электрофильному атому углерода интермедиата [16, 117]. Впервые доказано, что в реакциях с этоксиметиленмалоновым эфиром и этоксиметиленациетоуксусным эфиром помимо целевых продуктов **XII-XIII** наблюдается образование триазина **VI**. В случае реакции амидинотиомочевины с

этоксиметиленцианоуксусным эфиром в исследуемых условиях образуется только триазин **VI**, образования тиомочевины **XIV** не наблюдается. Это подтверждают данные ВЭЖХ МС-анализа продуктов и реакционной массы. Механизм образования данного триазина, вероятно, следующий: образующийся на первой стадии интермедиат, представляющий собой продукт сшивки амидинотиомочевины через метиновое звено с метиленактивным соединением (X и Y – электроноакцепторные группы: $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CN}$), претерпевает внутримолекулярное присоединение по Михаэлю иминогруппы к активированной двойной связи. В результате последующего сигматропного переноса протона и тион-тиольных таутомерных превращений происходит отщепление метиленактивного компонента и образование триазина **VI**, стабилизированного за счет ароматизации. Ранее подобного рода процессы изучены для N-арилбигуанидинов, причем для широкого круга этоксиметиленпроизводных малоновой кислоты [54]. Для амидинотиомочевины такой процесс изучен впервые.



Эта побочная реакция значительно затрудняет выделение чистых целевых тиомочевин. Изменение условий проведения реакции, варьирование растворителями не привело к желаемому результату. Снизить количество триазина удалось при использовании следующего приема: смешение горячих растворов исходных соединений в смеси диоксан и диметилформамид в соотношении 2 : 1 с последующим кипячением реакционной массы. Необходимо отметить, что при этом существенно сокращается время реакции с 7-8 ч до 15-30 минут и, соответственно, уменьшается количество побочного 1,3,5-триазина.

Взаимодействие амидинотиомочевины с арилиденпроизводными малоновой кислоты ранее изучено не было. Нами исследована реакция амидинотиомочевины с этил 4-хлорбензилиденцианоацетатом. Установлено, что при кипячении исходных реагентов в диоксане в течение 8-10 часов образуется 6-оксо-6-(4-хлорфенил)-5-циано-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-илтиомочевина **XV**.



Реакция включает две стадии: сначала происходит нуклеофильное присоединение аминогруппы к активированной кратной связи, а затем протекает внутримолекулярное присоединение ещё одной NH-группы к сложноэфирной группе интермедиата с элиминированием молекулы этанола. Альтернативного продукта за счет участия в реакции нитрильной группы в данных условиях не образуется, что подтверждают данные ВЭЖХ-МС анализа полученного соединения (рис. 2.23-2.24) и реакционной массы.

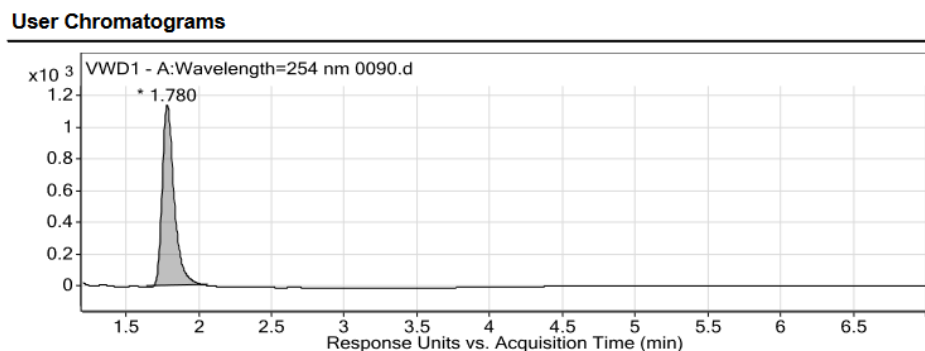


Рис. 2.23 Хроматограмма 1-(4-(4-хлорфенил)-5-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)тиомочевины **XV**

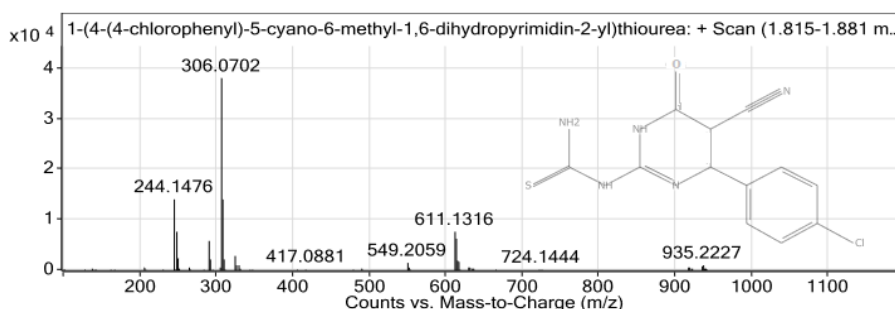


Рис. 2.24 Масс-спектр 1-(4-(4-хлорфенил)-5-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)тиомочевины **XV**

Полученные пиримидин-2-илтиомочевины представляют собой кристаллические вещества белого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде и ограниченно растворимые в ацетоне, спиртах и хлороформе. Физико-химические характеристики и данные элементного анализа соединений **XI-XV** представлены в таблице 2.15, описание их спектров ЯМР ^1H в таблице 2.16.

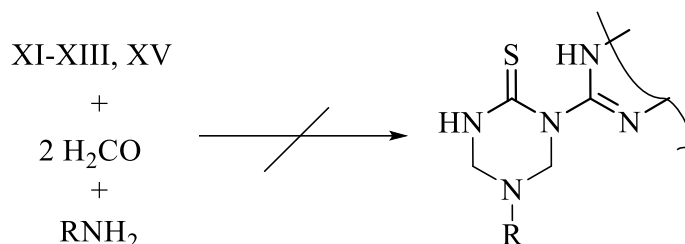
Таблица 2.15 Характеристики соединений **XI-XV**

Соед.	Брутто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Температура плавления, ° С	Выход %
			С	Н	N		
XI	$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$	184,7	$\frac{39,12}{39,14}$	$\frac{4,38}{4,35}$	$\frac{30,41}{30,47}$	248-250	82
XII	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	240,07	$\frac{44,99}{44,95}$	$\frac{5,03}{5,05}$	$\frac{23,32}{23,41}$	232-234	74
XIII	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	242,05	$\frac{39,66}{39,70}$	$\frac{4,16}{4,14}$	$\frac{23,13}{23,17}$	254-256	64
XIV	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_4\text{S}$	128,03	$\frac{28,12}{28,21}$	$\frac{3,15}{3,19}$	$\frac{43,72}{43,80}$	288-290	56
XV	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OS}$ Cl	307,03	$\frac{46,83}{46,87}$	$\frac{3,28}{3,31}$	$\frac{22,76}{22,79}$	246-248	40.8

Таблица 2.16 Данные спектрального анализа соединений **XI-XIV**

Соед	Химический сдвиг, δ , м.д.
XI	2,21 (3H, с, CH_3); 5,91 (1H, с, СН пирим); 9,35 (1H, уш. с, NH пирим); 10,12 (2H уш. с NH_2), 11,20 (1H уш. с. NH)
XII	1,33 (3H, т., $J=7.1$, OCH_2CH_3); 2,69 (3H, с., CH_3); 4,3(2H, т., $J=7.1$, OCH_2CH_3); 8,9 (1H,д, СНпиримид); 9,32 (1H, уш.с, NH); 10,23 (1H, уш.с, NH); 10,88 (1H, уш. NH)
XIII	1,24 (3H, т., $J=7.1$, OCH_2CH_3); 4,2 (2H, м.д., OCH_2CH_3); 8,45 (1H, с., СНпиримид) 9,55 (1H, уш., NH); 9,9 (1H, уш., NH); 9,55 (1H, уш., NH); 11,8 (1H, с., NH); 12,8 (1H, уш, NH)
XIV	7,74 (2H, уш. с., NH_2); 7,95 (1H, с., СН); 12,75 (1H, уш. с., SH)

Для получения гибридных 1,3,5-триазинов, содержащих дополнительный линейно-связанный пиримидиновый цикл, были исследованы реакции тиомочевин **XI-XIII** и **XV** с алкиламинами и формальдегидом.



Однако было установлено, что даже при длительном кипячении в изопропиловом спирте образования целевых продуктов не наблюдается, вероятно, это связано с акцепторным влиянием пиримидинового цикла, снижающего нуклеофильность аминогруппы фрагмента тиомочевины.

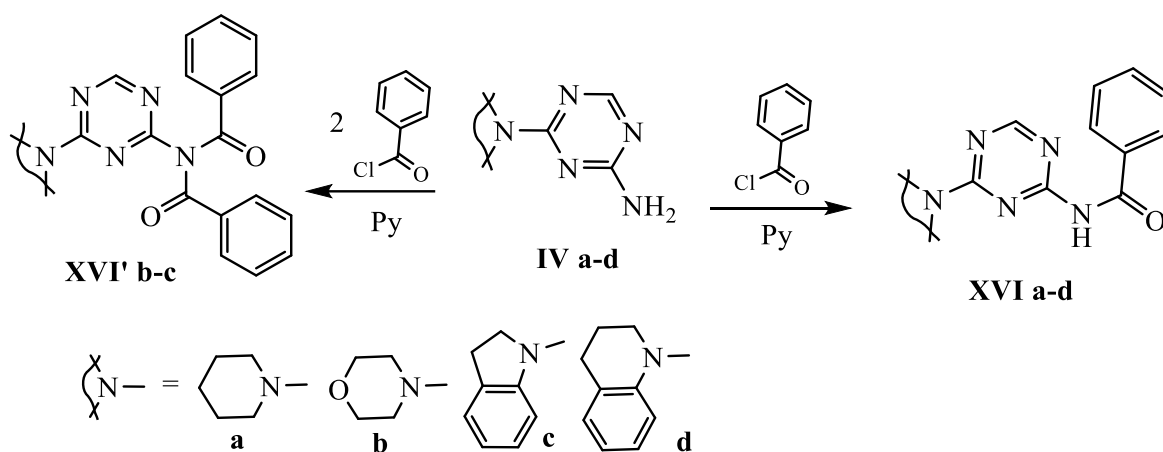
Полученные пиримидин-2-илтиомочевины были в дальнейшем использованы как платформа для получения гибридных 1,3,5-триазинов с конденсированными циклами.

2.1.3 Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, полученные в результате модификации за счет реакций амино- и меркаптогрупп

Большинство из полученных 1,3,5-триазинов имеют в своей структуре реакционноспособные функциональные группы: аминогруппу и/или меркаптогруппу. Для расширения комбинаторных библиотек гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с другими гетероциклическими фрагментами, были исследованы процессы модификации полученных ранее производных с помощью реакций ацилирования и алкилирования.

2.1.3.1 Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, полученные в результате ацилирования аминогруппы

Исследование реакций ацилирования начали с 1,3,5-триазинов **IV**, содержащих только один реакционноспособный центр – аминогруппу.



Было найдено, что с максимальной степенью конверсии исходных реагентов взаимодействие с бензоилхлоридом протекает при кипячении с пиридине, который вступает и в качестве акцептора выделяющегося хлороводорода. В более мягких классических условиях реакции ацилирования: в диметилацетамиде в присутствии избытка триэтиламина или в пиридине на холоду – процесс не протекает, вероятно, это обусловлено пониженной нуклеофильностью аминогруппы ввиду акцепторного действия триазинового цикла. Структура полученных соединений подтверждена данными ВЭЖХ-МС-анализа, ЯМР ^1H -спектроскопии. В спектрах продуктов, по сравнению со спектрами исходных соединений исчезает синглет двух протонов аминогруппы, но в более слабом поле (10,70-10,75 м.д.) появляется синглет NH-протона амидной группы, а также в области 7,70-7,90 м.д. появляются сигналы 5-ти протонов бензольного кольца, положение сигналов протонов заместителей, а также синглета СН-протона триазинового цикла практически не изменяется. На рисунке 2.25 представлена хроматограмма N-(4-(3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)бензамида **XVI d**, а на рисунке 2.26 – масс-спектр.

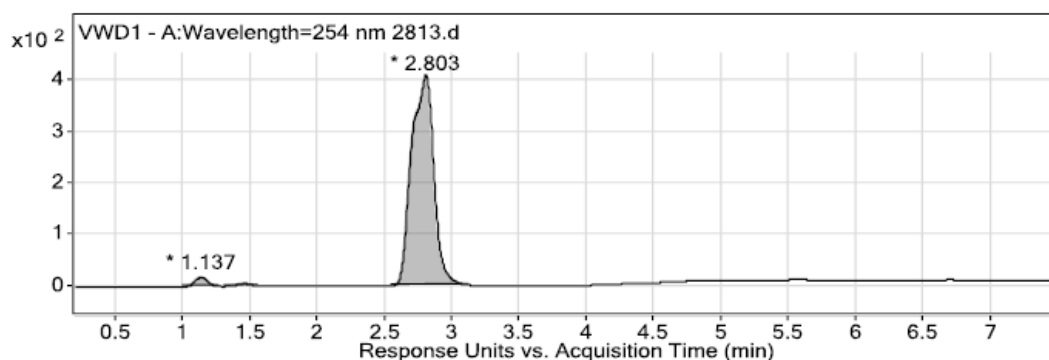


Рис. 2.25 Хромотограмма N-(4-(3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)бензамида
XVId

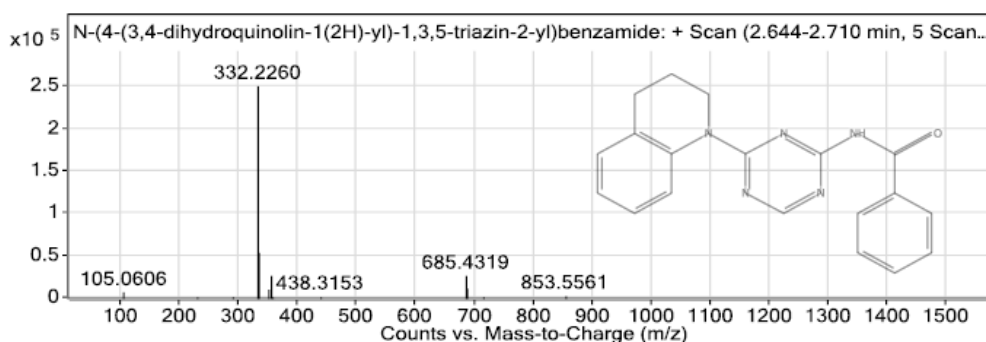


Рис. 2.26 Масс-спектр N-(4-(3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)бензамида
XVId

Дополнительно структура ацилированных триазинов **XVI** была подтверждена методом ИК-спектроскопии. На рисунке 2.27 представлен ИК-спектр N-(4-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)бензамида **XVI** с. По сравнению с ИК-спектром исходного триазина **IV**с (рис. 2.14) наблюдается уширение полос в диапазоне 3080-3030 cm^{-1} , соответствующих валентным колебаниям связей С-Н ароматического цикла, что связано с появлением в молекуле ещё одного бензольного кольца; пропадает сигнал при 3300 cm^{-1} , характерный для валентных колебаний аминогруппы; появляются полосы, характерные для амидов: 1612 cm^{-1} – валентные колебания карбонильной группы амидов (амид I); 1523 cm^{-1} – NH деформационные колебания (амид II); при 1700 cm^{-1} остается полоса, соответствующая С=N связям триазинового кольца.

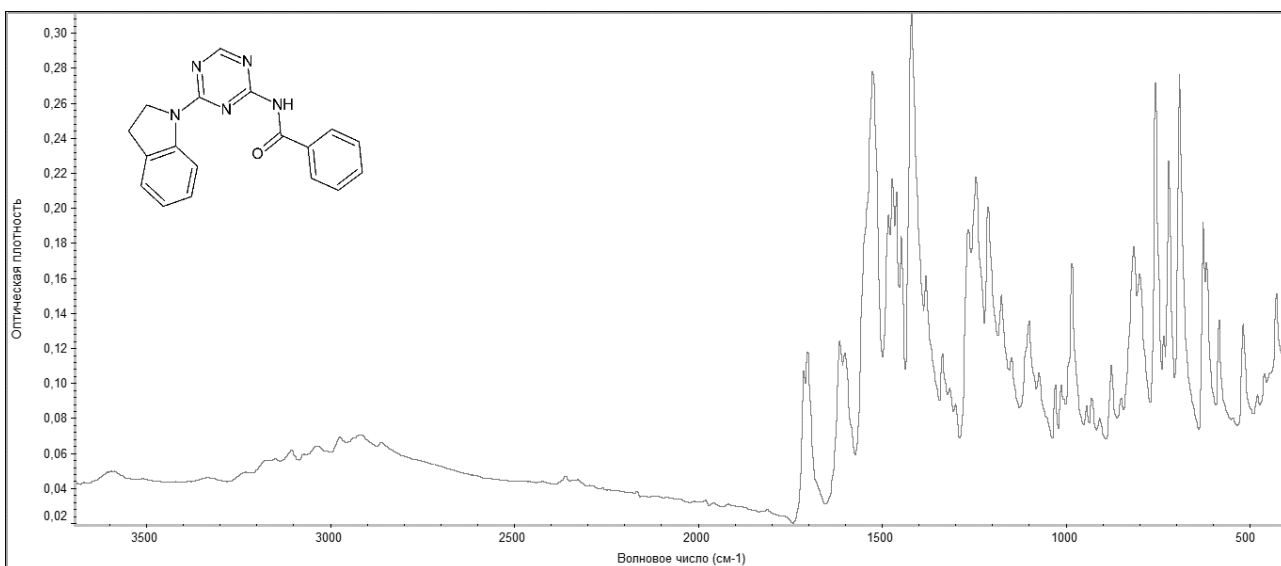


Рис.2.27 ИК-спектр *N*-(4-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)бензамида **XVIc**

Установлено, что при добавлении к аминотриазинам избытка бензоилхлорида в тех же условиях образуются диацилпроизводные аминотриазина **XVI' b-c**. Структура соединений **XVI' b-c** доказана методом ВЭЖХ-МС-анализа. На рисунке 2.28 представлена хроматограмма *N*-(4-(3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)бензамида **XVI d**, а на рисунке 2.29 – масс-спектр.

User Chromatograms

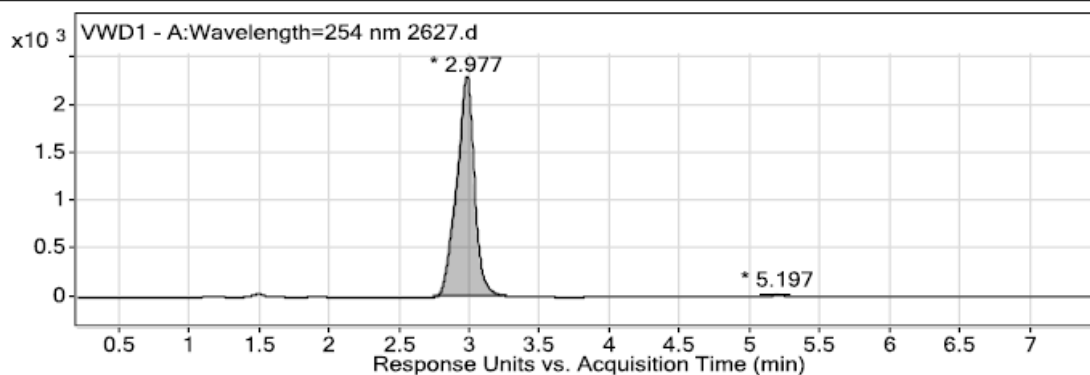


Рис. 2.28 Хроматограмма *N*-фенилкарбонил-*N*-[4-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-бензамида **XVI' b**

User Spectra

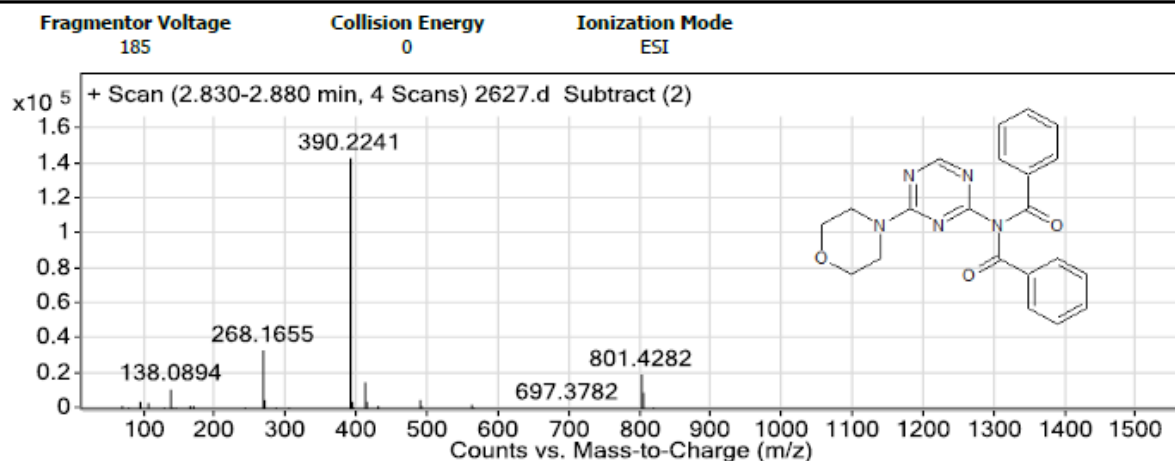


Рис. 2.29 Масс-спектр N-фенилкарбонил-N-[4-(морфолн-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-бензамида **XVI' b**

Соединения **XVIa-d** и **XVI' b-c** представляют собой кристаллические вещества белого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде, диметилацетамиде, хлороформе. Характеристики соединений **XVI a-d** и **XVI' b-c** представлены в таблице 2.17 и описание спектров ЯМР ^1H соединений **XVIa-d** в таблице 2.18.

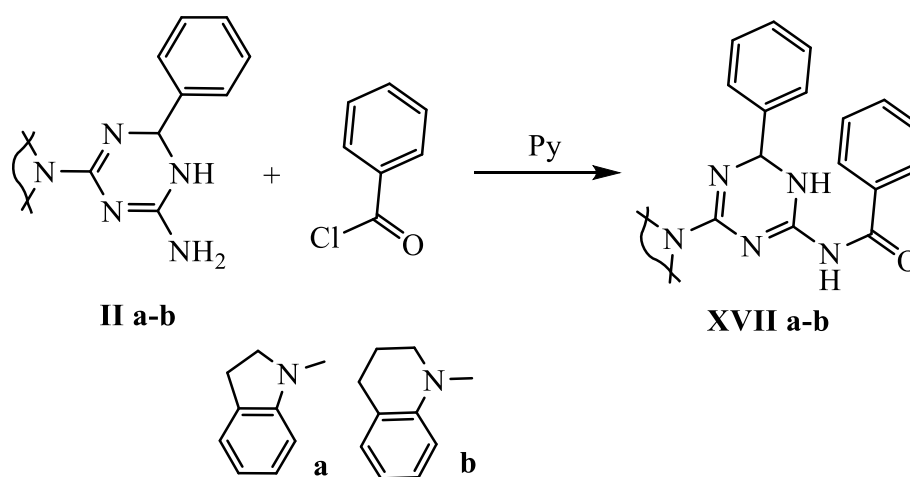
Таблица 2.17 Характеристики соединений **XVIa-d**

Соед.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Температура плавления, ° С	Выход %
			С	Н	Н		
XVIa	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$	283,34	$\frac{63,59}{63,57}$	$\frac{6,05}{6,06}$	$\frac{24,72}{24,72}$	155-156	65
XVIb	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$	285,31	$\frac{58,94}{58,95}$	$\frac{5,30}{5,28}$	$\frac{24,55}{24,54}$	155-160	79
XVIc	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$	317,35	$\frac{68,13}{68,11}$	$\frac{4,76}{4,75}$	$\frac{22,07}{22,05}$	215-217	83
XVI d	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$	331,38	$\frac{68,87}{68,86}$	$\frac{5,17}{5,18}$	$\frac{21,13}{21,11}$	167-170	68
XVI' b	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$	389,15	$\frac{64,77}{64,75}$	$\frac{4,92}{4,92}$	$\frac{17,98}{17,96}$	195-196	51
XVI' c	$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$	421,15	$\frac{71,25}{71,27}$	$\frac{4,54}{4,55}$	$\frac{16,62}{16,60}$	234-236	58

Таблица 2.18 Данные спектрального анализа соединений **XVIa-d**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
XVIa	1,42-1,72 (6H, м, 3CH ₂ пипер); 3,71-3,92 (4H, м, 2CH ₂ пипер); 7,51-7,93 (5H, м, CH _{аром}); 8,31 (1H, с, CH); 10,70 (1H, с, NH)
XVIb	3,82-4,02(8H, м, 4CH ₂ морфол); 7,71-8,15 (5H, м, CH _{аром} .); 8,45 (1H, с, CH), 11,00 (1H, с, NH).
XVIc	3,21-3,41 (2H, м, CH ₂ индол); 4,12-4,22 (2H, м, CH ₂ индол); 7,51-8,62 (10H м, CH+9 CH _{аром} : 4CH _{индол} + 5 CH _{фенил}); 10,90 (1H, с, NH).
XVI d	2,00-2,10 (2H, м, CH ₂ хинол); 2,62-2,72(2H, м, CH ₂ хинол); 3,61-3,71 (2H, м, CH ₂ хинол); 7,02-8,51 (10H: CH+9H _{аром} : 4CH _{хинол} + 5CH _{фенил}); 11,10 (1H, с, NH)

При переходе к реакциям ацилирования дигидропроизводных 1,3,5-триазинового ряда, содержащих несколько нуклеофильных центров, возможно получение нескольких региоизомеров. На основании данных квантово-химических расчетов, представленных выше, сделан вывод, что для всех таутомерных форм аминодигидротриазинов наибольший отрицательный заряд сконцентрирован на атоме азота экзоциклической аминогруппы, по сравнению с эндоциклическими атомами азота. Соответственно, в реакции с электрофилами в первую очередь будет вступать именно экзоциклическая аминогруппа.



Были изучены реакции ацилирования дигидротриазинов **II a-b** бензоилхлоридом. Данные ВЭЖХ-МС-анализа свидетельствуют об образовании одного изомера. Соединения **XVII a-b** представляют собой вещества бежевого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде и диоксане. Характеристики

соединений **XVIIa-b** представлены в таблице 2.19 и описание их спектров ЯМР ^1H соединений **XVIIa-b** таблице 2.20.

Таблица 2.19 Характеристики соединений **XVIIa-b**

Соед.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найденно (%)			Температура плавления, ° С	Выход %
			С	Н	N		
XVIIa	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$	393,45	$\frac{72,89}{72,86}$	$\frac{5,35}{5,32}$	$\frac{17,71}{17,77}$	122-123	63
			$\frac{73,33}{73,38}$	$\frac{5,66}{5,65}$	$\frac{17,10}{17,11}$		
XVIIb	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$	409,49	$\frac{73,33}{73,38}$	$\frac{5,66}{5,65}$	$\frac{17,10}{17,11}$	123-124	65

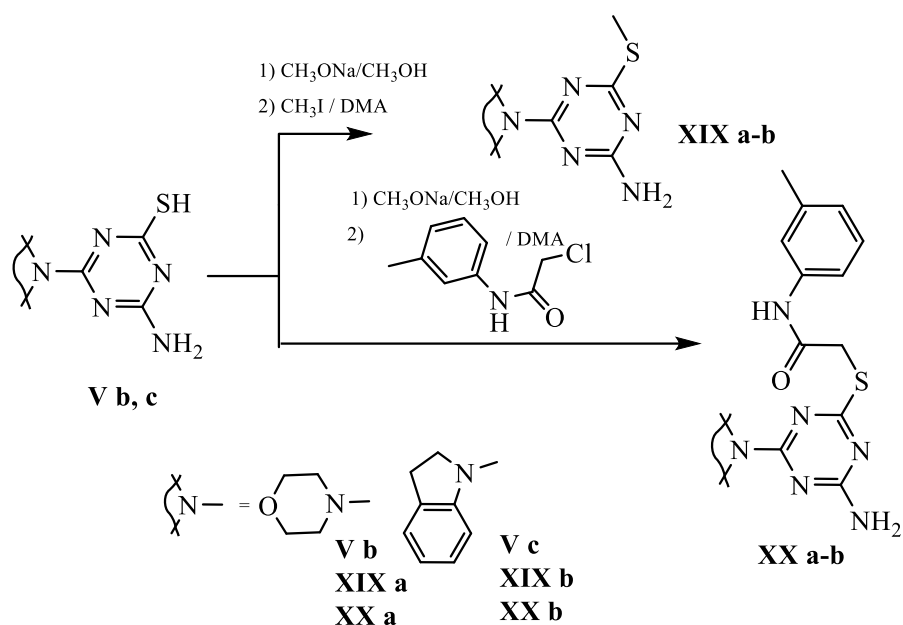
Таблица 2.20 Данные спектрального анализа соединений **XVIIa-b**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
XVIIa	3.05-3.18 (2H, м, CH_2 индолин.), 3.62-3.74 (2H, м, CH_2 индолин), 6.24 (1H, с., СН триазин), 6.51-7.03 (4H, м., 4СН аром.), 7.27-7.64(10H, м., 5СН аром.)
XVIIb	1.92-1.95 (2H, м, CH_2 хинолин), 2.77-2.79 (2H, м, CH_2 хинолин), 4.03-4.13 (2H, м, CH_2 хинолин), 6.11 (1H, с., СН триазин), 7.07-7.63 (14H, м., 9СН аром)

Таким образом, реакции ацилирования являются простым и эффективным методом, позволяющим расширить комбинаторные библиотеки гибридных 1,3,5-триазинов.

2.1.3.2 Гибридные 1,3,5-триазины, линейно связанные с другими гетероциклическими фрагментами, полученные в результате алкилирования меркаптогруппы

4-Амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолы **V a-c** имеют два нуклеофильных центра: amino- и меркаптогруппу, поэтому могут быть введены в последующие реакции с электрофильными реагентами, например, алкилгалогенидами. Для получения новых гибридных молекул в качестве алкилирующих агентов были использованы метилйодид, хлорацетанилид. Было установлено, что алкилирование 4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолов **V** протекает селективно только по более нуклеофильному атому серы, не затрагивая аминогруппу. Исходные триазинтиолы предварительно превращали в соответствующие натриевые соли обработкой раствором метилата натрия.



Структура соединений **XIX-XX** подтверждена методом ЯМР ^1H -спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H соединений **XIX a-b** (рис. 2.30) по сравнению со спектрами исходных 4-амино-1,3,5-триазин-2-тиолов исчезает сигнал меркаптогруппы и появляется синглет метильной группы в области 2,50-2,53 м.д. В спектрах соединений **XX a-b** появляются синглет метиленовой группы в области сильного поля, синглет амидного NH-протона в области 9,81-10,20 м.д. и сигналы протонов арильного заместителя в соответствующих областях.

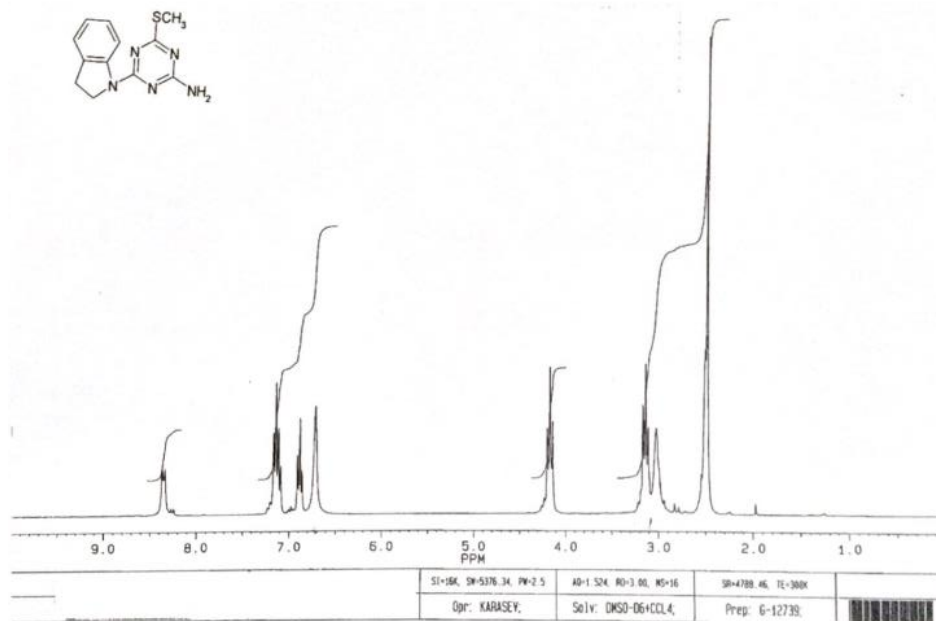
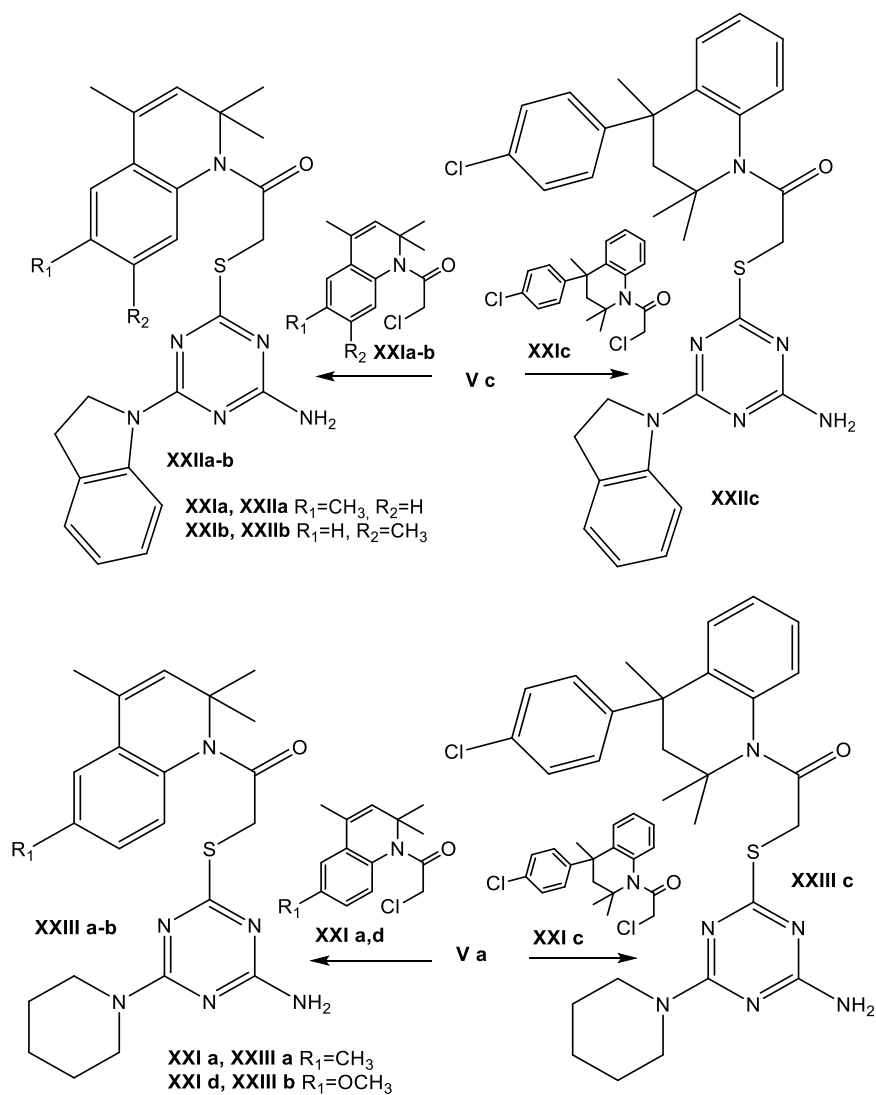


Рис. 2.30 ЯМР ^1H спектр соединения **XIXb**

На данный момент имеются сведения о антималярийной [118-123], антипаразитарной [119], антибактериальной и противогрибковой [119, 124] активности гибридных молекул, сочетающих в своей структуре хинолиновый и 1,3,5-триазиновый циклы. В связи с этим для получения гибридных 1,3,5-триазинов, имеющих в своей структуре дополнительный фармакофорный гидрохинолиновый фрагмент в качестве алкилирующих агентов нами использованы – N-хлорацетилпроизводные гидрохинолинов **XXI a-d** [125-126]. Последние широко применяются в синтезе разнообразных гетероциклических матриц, содержащих гидрохинолиновый заместитель.



Структура соединений **XXII-XXIII** подтверждена методами ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют характеристические синглеты группы SCH_2 в области 4,04-4,16 м.д., сигналы аминогруппы видны в виде двух уширенных синглетов в области 6,48-6,64 м.д. для соединений **XXIII a-c** и при 7,88-8,43 м.д. для соединений **XXII a-c**. Сигналы ароматических протонов хинолинового и индолинового циклов видны в области 6,73-7,49 м.д. В спектрах присутствуют так же сигналы протонов заместителей в гидрохинолиновом фрагменте, а также мультиплеты CH_2 -групп индолинового (пиперидинового) циклов в соответствующих областях. Для соединений **XXII a-b** и **XXIII a-b** характеристическим является синглет CH -протона пиридинового цикла гидрохинолинового фрагмента, который виден в области 5,56-5,61 м.д. (рис. 2.31) В свою очередь в спектрах соединений **XXII c** и **XXIII c** присутствует характеристический сигнал CH_2 -группы гидропиридинового цикла хинолинового фрагмента в виде двух наборов мультиплетов при 0,99-1,09 и 1,61-1,71 м.д. Также в этом случае положение сигналов геминальных метильных групп значительно отличаются друг от друга, синглеты этих протонов видны при 1,06 и 1,28 м.д. Синглет метильной группы в 4-ом положении смещается в область более сильного поля и виден при 1,51 м.д., в то время, как в спектрах соединений **XXII a-b** синглет этой метильной группы виден при 1,93-1,94 м.д.

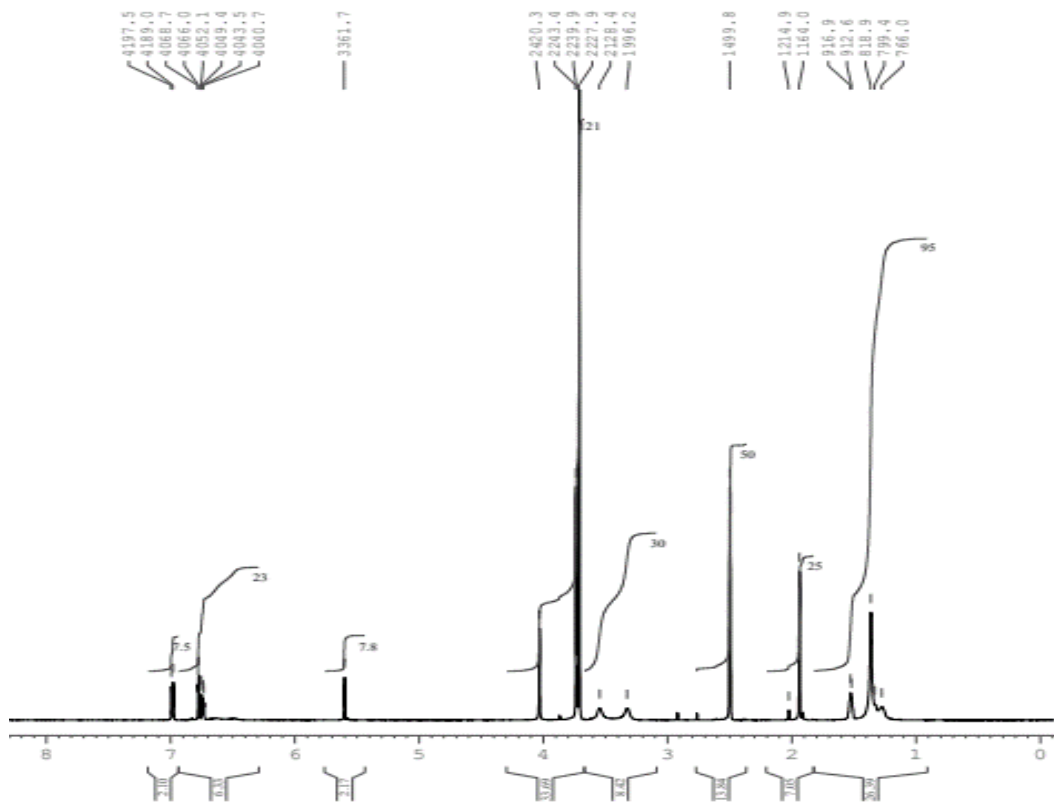
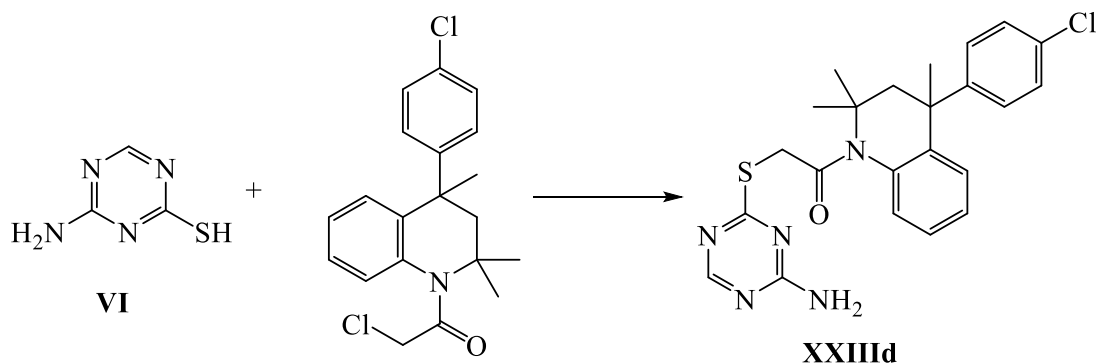


Рис. 2.31 ЯМР ^1H спектр 2-((4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(6-метокси-2,2,4-триметилхинолин-1(2*H*)-ил)этан-1-она **XXIIIb**

Использование *N*-хлорацетилпроизводных гидрохинолинов в качестве алкиляторов – универсальный подход, позволяющий получать 1,3,5-триазины, линейно связанные с гидрохинолиновым циклом, представляющие интерес как биологически активные вещества [126]. Реакция была распространена на 4-амино-1,3,5-триазин-2-тиол **VI**. В данном случае также реагирует только меркаптогруппа.



Структура соединения **XXIII_d** подтверждена методом ВЭЖХ-МС-анализа. На рисунке 2.32 представлена хроматограмма, а на рисунке 2.33 - масс-спектр 2-((4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(4-(4-хлорфенил)-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)этан-1-она **XXIII_d**.

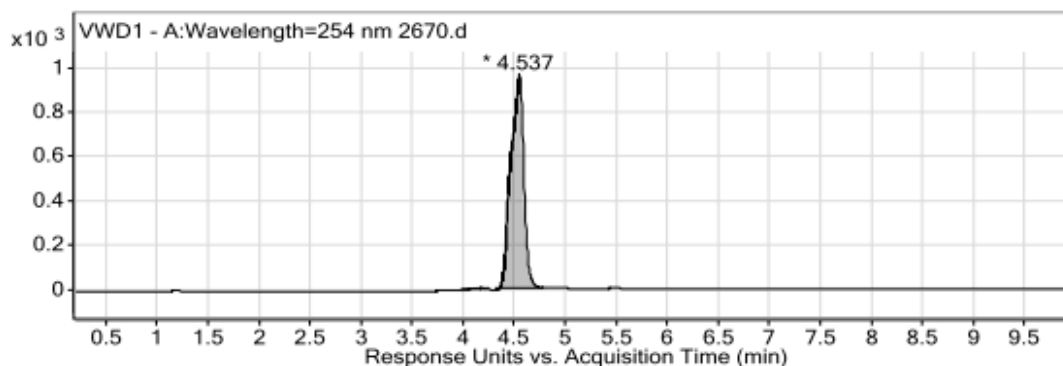


Рис. 2.32 Хроматограмма 2-((4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(4-(4-хлорфенил)-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)этан-1-она **XXIII_d**

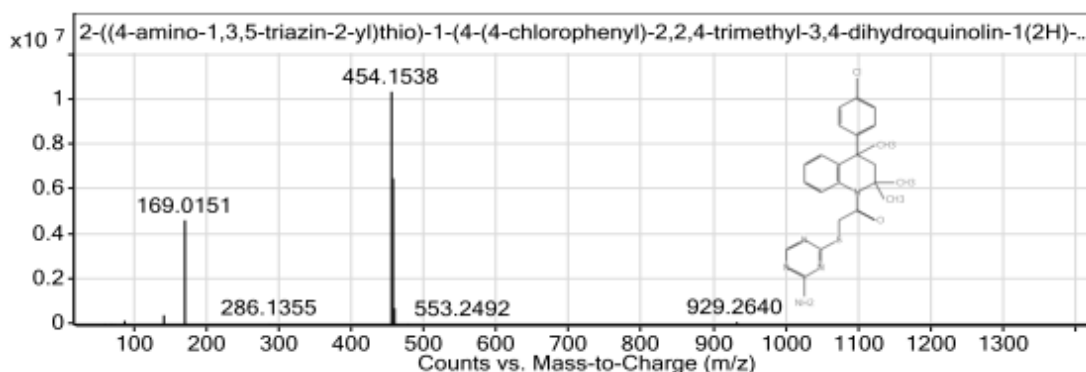
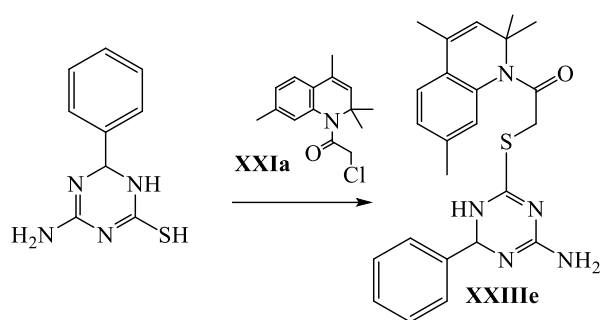


Рис. 2.33 Масс-спектр 2-((4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(4-(4-хлорфенил)-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)этан-1-она **XXIII_d**

При распространении данной реакции алкилирования на 4-амино-6-арил-1,3,5-дигидротриазин-2-тиолы **VII** удалось выделить в чистом виде только соединение **XXIII_e**. В остальных случаях наблюдается образование трудноразделимой смеси продуктов, вероятно, это связано с увеличением количества нуклеофильных центров, способных к реакциям алкилирования, что приводит к существенному снижению селективности процесса.



S-Алкилпроизводные 4-амино-1,3,5-триазин-2-тиолов **XIX-XX**, **XXII** и **XXIII** представляют собой кристаллические вещества белого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде, диметилацетамиде, ограничено растворимые в ацетоне, спиртах и хлороформе. Характеристики соединений **XIX-XX**, **XXII** и **XXIII** представлены в таблице 2.21, описание их спектров ЯМР ^1H – в таблице 2.22. В таблице 2.23 представлено описание спектров ЯМР ^{13}C для соединений, содержащих дигидрохинолиновый цикл. Зарегистрировать спектры ЯМР ^{13}C для производных тетрагидрохинолина не удалось в следствие плохой растворимости S-аклил-1,3,5-триазинов.

Таблица 2.21 Характеристики соединений **XIX-XX**, **XXII** и **XXIII**

Соед.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Температура плавления, ° С	Выход %
			С	Н	N		
XIXa	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$	227,29	<u>42,28</u> 42,26	<u>5,77</u> 5,76	<u>30,81</u> 30,82	145-150	61
XIXb	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}$	259,33	<u>55,58</u> 55,57	<u>5,05</u> 5,05	<u>27,01</u> 27,02	155-160	58
XXa	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$	360,44	<u>53,32</u> 53,33	<u>5,59</u> 5,58	<u>23,32</u> 23,33	135-140	41
XXb	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS}$	392,48	<u>61,21</u> 61,19	<u>5,14</u> 5,13	<u>21,41</u> 21,42	210-213	35
XXIIa	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}$	472,61	<u>66,08</u> 66,06	<u>5,97</u> 5,98	<u>17,78</u> 17,79	172-174	50
XXIIb	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}$	472,61	<u>66,08</u> 66,07	<u>5,97</u> 5,96	<u>17,78</u> 17,77	170-172	73
XXIIc	$\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{OS}$	571,14	<u>65,19</u> 65,17	<u>5,47</u> 5,49	<u>14,71</u> 14,70	228-230	70
XXIIIa	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}$	438,59	<u>62,99</u> 62,97	<u>6,89</u> 6,88	<u>19,16</u> 19,15	188-190	46
XXIIIb	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$	454,59	<u>60,77</u> 60,76	<u>6,65</u> 6,63	<u>18,49</u> 18,50	182-184	66

XXIIIc	$C_{28}H_{32}ClN_6OS$	537,12	$\frac{62,61}{62,62}$	$\frac{6,19}{6,18}$	$\frac{15,65}{15,64}$	220-222	67
XXIIIд	$C_{23}H_{24}ClN_5OS$	453,15	$\frac{60,85}{60,86}$	$\frac{5,33}{4,34}$	$\frac{15,43}{15,40}$	203-205	56
XXIIIe	$C_{25}H_{26}N_4OS$	433,26	$\frac{69,49}{69,51}$	$\frac{6,28}{6,31}$	$\frac{16,15}{16,17}$	194-196	55

Таблица 2.22 Данные спектрального анализа соединений XIX-XX, XXII и XXIII

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
XIXa	2,4(3H, с., CH_3 пиримид); 3,7-4,2(8H, м., $4CH_2$ морфолил); 6,8(2H, уш. с., NH_2).
XIXb	2,5(3H, с., CH_3 пиримид); 3,1-3,25(2H, т., CH_2 индол); 4,1-4,3(2H, т., CH_2 индол); 6,7(2H, уш. с., NH_2); 6,8-8,3(4H, CH аром.).
XXa	2,4-4,1(13H: 8H- $4CH_2$ морфолил, 3H- CH_3 , 2H - SCH_2); 6,7-7,6(6H: 4H- CH аром., 2H - NH_2); 9,8 (1H, с., NH).
XXb	2,3(3H, с., CH_3 пиримид); 3,2-4,2(4H: 2H- CH_2 индол, 2H- SCH_2); 6,7-8,5(10H: 8H- CH аром., 2H - NH_2); 10,2(1H, с., NH).
XXIIa	1,37 с (6H, $C(CH_3)_2$ хинолин.), 1,93 с (3H, 4- CH_3 хинолин.), 2,26 с (3H, 6- CH_3 хинолин.), 2,98-3,02 м (2H, CH_2 индолин.), 3,62-3,67 м (2H, CH_2 индолин.), 4,16 с (2H, $COCH_2$), 5,56 с (1H, CH хинолин.), 6,91-7,08 м (6H, CH аром.), 7,19 д (1H, CH аром., $J = 7,9$), 7,88 уш. с (1H NH), 8,33 уш. с (1H, NH).
XXIIb	1,37 с (6H, $C(CH_3)_2$ хинолин.), 1,94 с (3H, 4- CH_3 хинолин.), 2,26 с (3H, 7- CH_3 хинолин.), 2,95-3,13 м (2H, CH_2 индолин.), 3,63-3,69 м (2H, CH_2 индолин.), 4,16 с (2H, $COCH_2$), 5,57 с (1H, CH хинолин.), 6,91-7,21 м (7H, CH аром.), 7,91 уш. с (1H NH), 8,32 уш. с (1H, NH).
XXIIc	1.01-1.03 м (1H, CH_2 хинолин.), 1.06 с (3H, 2- CH_3 хинолин.), 1.26 с (3H, 2- CH_3 хинолин.), 1.55 с (3H, 4- CH_3 хинолин.), 1.65-1.69 м (1H, CH_2 хинолин.), 2.95-3.13 м (2H, CH_2 индолин.), 3.51-3.54 м (2H, CH_2 индолин.), 3.99 с (2H, $COCH_2$), 6.86-7.49 м (12H, CH аром.), 7.82 уш. с (1H NH), 8.33 уш. с (1H, NH).
XXIIIa	1,19-1,48 м (10H, $2CH_2$ пиперидин. + $C(CH_3)_2$ хинолин.), 1,49-1,54 м (2H, CH_2 пиперидин.), 1,93 с (3H, 4- CH_3 хинолин.), 2,26 с (3H, 6- CH_3 хинолин.), 3,25- 3,42 м (2H, CH_2 пиперидин.), 3,48-3,64 м (2H, CH_2 пиперидин.), 4,05 с (2H, $COCH_2$), 5,60 с (1H, CH хинолин.), 6,48 уш. с (1H NH), 6,64 уш. с (1H, NH), 6,91 д (1H, CH аром., $J = 7,7$), 6,97 д (1H, CH аром., $J = 7,7$), 7,06 с (1H, CH аром.).
XXIIIb	1,24-1,48 м (10H, $2CH_2$ пиперидин. + $C(CH_3)_2$ хинолин.), 1,51-1,55 м (2H, CH_2 пиперидин.), 1,94 с (3H, 4- CH_3 хинолин.), 3,29-3,39 м (2H, CH_2 пиперидин.), 3,51-3,59 м (2H, CH_2 пиперидин.), 3,73 с (3H, OCH_3 хинолин.), 4,04 с (2H, $COCH_2$), 5,61 с (1H, CH хинолин.), 6,50 уш. с (1H NH), 6,63 уш. с (1H, NH), 6,73-6,78 м (2H, CH аром.), 6,99 д (1H, CH аром., $J = 8,6$).
XXIIIc	0,99-1,01 м (1H, CH_2 хинолин.), 1,07 с (3H, 2- CH_3 хинолин.), 1,21-1,31 м (4H, $2CH_2$ пиперидин.), 1,26 с (3H, 2- CH_3 хинолин.), 1,49- 1,53 м (2H, CH_2 пиперидин.), 1,56 с (3H, 4- CH_3 хинолин.), 1,62-1,68 м (1H, CH_2 хинолин.), 3,15-3,19 м (2H, CH_2 пиперидин.), 3,49-3,54 м (2H, CH_2 пиперидин.), 3,85 с (2H, $COCH_2$), 6,63 уш. с (1H NH), 6,84 уш. с (1H, NH), 7,02-7,49 м (8H, CH аром.).

Таблица 2.23 Описание спектров ЯМР ^{13}C соединений **XXIIa-b**, **XXIIIa-b**

Соед	Химический сдвиг. δ .м.д.
XXIIa	17.8; 20.9; 26.4; 26.7; 35.8; 47.8; 58.1; 66.7; 122.8;123.6; 124.1; 125.2;. 127.3; 127.7; 128.4; 128.7; 133.0; 134.6; 135.7; 138.2; 142.5; 149.2; 165.2; 170.7; 176.1; 178.9.
XXIIb	17.8; 20.9; 26.4; 26.7; 35.8; 47.8; 58.1; 66.7; 116.9; 122.8; 123.6; 124.1; 125.2; 127.3; 127.7; 128.4; 128.7; 133.0; 133.8; 134.6; 135.7; 142.5; 165.2; 170.8; 176.1; 178.2.
XXIIIa	17.8; 20.9; 24.5 (x2); 25.8-26.4 (x2); 35.7; 43.8; 58.1 (x2); 123.6; 124.2; 127.6;128.2; 128.6;133.7; 134.5; 135.7; 162.7; 165.5; 170.7;177.9.
XXIIIb	17.8-24.5 (x2); 25.7; 26.3 (x2); 35.7; 43.8; 55.7; 58.1 (x2); 109.5;112.2; 125.0; 127.6; 129.2; 130.2; 136.6; 157.1; 165.5;165.6; 170.2; 177.9.

Таким образом, реакция алкилирования является удобным вариантом для получения новых гибридных 1,3,5-триазинов. Использование галогеналкильных производных гетероциклического ряда позволяет вводить в молекулу сим-триазина новый фармакофорный фрагмент, расширяя спектр потенциальной биологической активности продуктов.

2.2 1,3,5-Триазины, конденсированные с другими гетероциклическими фрагментами

Для получения конденсированных систем, содержащих цикл 1,3,5-триазина можно использовать две различные стратегии:

- использование функциональных производных 1,3,5-триазинов и биелектрофильных реагентов для замыкания дополнительного гетероцикла;
- замыкание 1,3,5-триазинового цикла в субстратах, содержащих структурный фрагмент N-C-N-C-N.

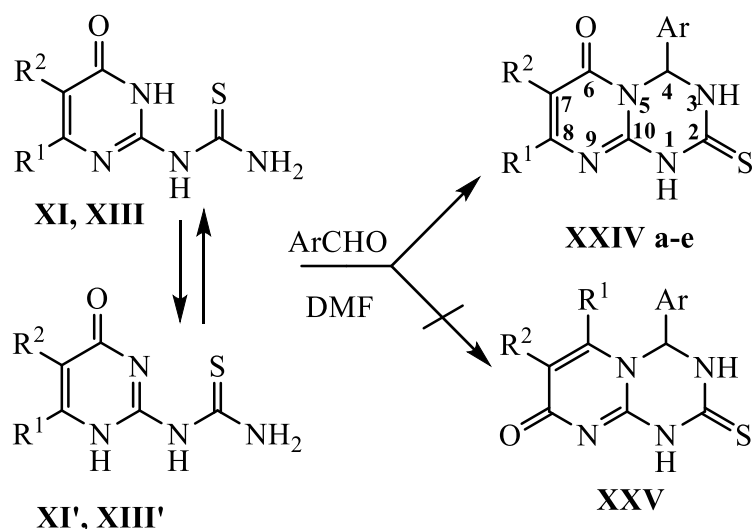
Нами были использованы обе стратегии. В качестве исходных реагентов при реализации первого варианта использовали 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионы **VII a-f**. Для замыкания 1,3,5-триазинового цикла использовали N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)тиомочевину **XI** и этил 4-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат **XIII**.

2.2.1 Синтез 4-арил-2-тиоксо-3,4-дигидро-1*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6(2*H*)-онов

Известно, что конденсированные пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазины обладают антиканцерогенным, антибактериальным [48, 102], противовирусным [127] действием. Для получения пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов из 2-аминопиримидинов широко используется реакция Манниха: взаимодействие с замещенным амином и формальдегидом [36,38]. Кроме того, такой цикл образуется в реакциях 2-аминопиримидинов с *N*-цианоформимидатом [31, 41], хлоркарбонилизоцианатом [42], ароилизотиоцианатами [45]. Для формирования триазинового цикла в реакциях с моноэлектрофильными реагентами можно использовать пиримидины, содержащие во втором положении замещенную аминогруппу, входящую в структурный фрагмент амидинов, гуанидинов, мочевины или тиомочевины. Реакция приводит к введению в 4-ое положение триазинового цикла различных заместителей. Региоселективность замыкания кольца в таких реакциях является важной проблемой [31]. В качестве моноэлектрофилов можно использовать фосген [47], этилхлорформиат [48], сероуглерод [49], ортоэфиры [49-51], карбонильные соединения [53,58].

Нами были исследованы хемо- и региоселективность реакций замещенных *N*-4-оксопиримидин-2-илтиомочевины и арилальдегидов для получения новых 4-арил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов, перспективных для исследования их биологически-активных свойств [128-130].

В зависимости от того, какая из таутомерных форм **XI** (**XIII**) или **XI'** (**XIII'**) будет принимать участие в реакции с арилкарбальдегидом возможно образование двух региоизомеров **XXIV** или **XXV**. Известно, что для пиримидин-4-онов более характерной таутомерной формой является амидная форма -C(O)NH- [54, 131], вероятно, и для 4-оксопиримидин-2-илтиомочевины предпочтительной будет таутомерная форма **XI** (**XIII**).



XI: $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$;
XIII: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$

XXIV a: $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}, \text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$;
b: $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}, \text{Ar} = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$;
c: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5, \text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$;
d: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5, \text{Ar} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$;
e: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5, \text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$

Кроме этого следует отметить, что известны реакции тиолов с арилкарбальдегидами, приводящие к образованию серусодержащих гетероциклов тиазинов [132] или тиазолов [133]. Для соединений, имеющих в своей структуре тиаомидный фрагмент возможна тион-тиольная таутомерия. Таким образом, в реакциях 4-оксопиримидин-2-илтиомочевин **XI** и **XIII** с арилкарбальдегидами можно предположить образование еще двух продуктов – региоизомерных тиазинов.

Однако, на основании комплекса спектральных данных для полученных в ходе реакции замещенных 4-оксопиримидин-2-илтиомочевин с арилкарбальдегидами соединений можно сделать вывод об образовании 4-арил-6-оксо-2-тиоксо-1,3,4,6-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазинов **XXIV a-e**. Конкурентное образование хемо- и региоизомеров не наблюдалось. Этоксикарбонильная группа в 5-ом положении пиримидинового цикла тиомочевин **XIII** не оказывает влияния на направление процесса: в реакции

участвует незамещенная аминогруппа тиомочевины и NH-группа дигидропиримидинового цикла, соседняя с карбонильной группой.

Структура синтезированных соединений **XXIV a-e** доказана комплексом спектральных данных ЯМР ^1H (рис. 2.34), ЯМР ^{13}C (рис. 2.35), включая двумерные эксперименты COSY (рис. 2.36), HSQC (рис. 2.37), HMBC (рис. 2.38), NOESY (рис. 2.39).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **XXIV a-e** видны сигналы ароматических протонов в области 7,15-8,28 м.д., синглет СН-протона (4) триазинового цикла в области 6,70-6,88 м.д. и два уширенных синглета NH-групп триазинового цикла (1,3) при 10,59-10,80 и 12,00-12,52 м.д., соответственно. Положение СН-протона пиримидинового цикла (7) для соединений **XXIV a-b** наблюдается при 6,06-6,09 м.д., в то время, как для соединений **XXIV c-e** синглет СН-протона (8) расположен при 8.51 м.д. Такое смещение сигнала СН-протона в спектрах соединений **XXIV c-e** обусловлено акцепторным влиянием соседней этоксикарбонильной группы. В спектрах ЯМР ^1H соединений **XXIV a-b** присутствует синглет метильной группы при 2,15-2,18 м.д., а в спектрах соединений **XXIV c-e** сигналы протонов сложноэфирной группы: триплет трех протонов CH_3 -группы при 1,21-1,24 м.д. и мультиплет CH_2 -группы при 4,13-4,23 м.д. Сделать соотнесение СН-протонов и NH-протонов позволяет спектр COSY соединения **XXIV a**. В нем видны взаимодействия NH(3) и СН(4) протонов триазинового цикла. Можно сделать вывод, что уширенный синглет в области более сильного поля (при 10,59 м.д) соответствует NH-группе (3), связанной с СН(4), а уширенный синглет при 12,00 м.д. соответствует NH-группе (1), связанной с тиокарбонильной группой (2). Наличие такого взаимодействия позволяет исключить образование пиримидотиадиазинов в этой реакции.

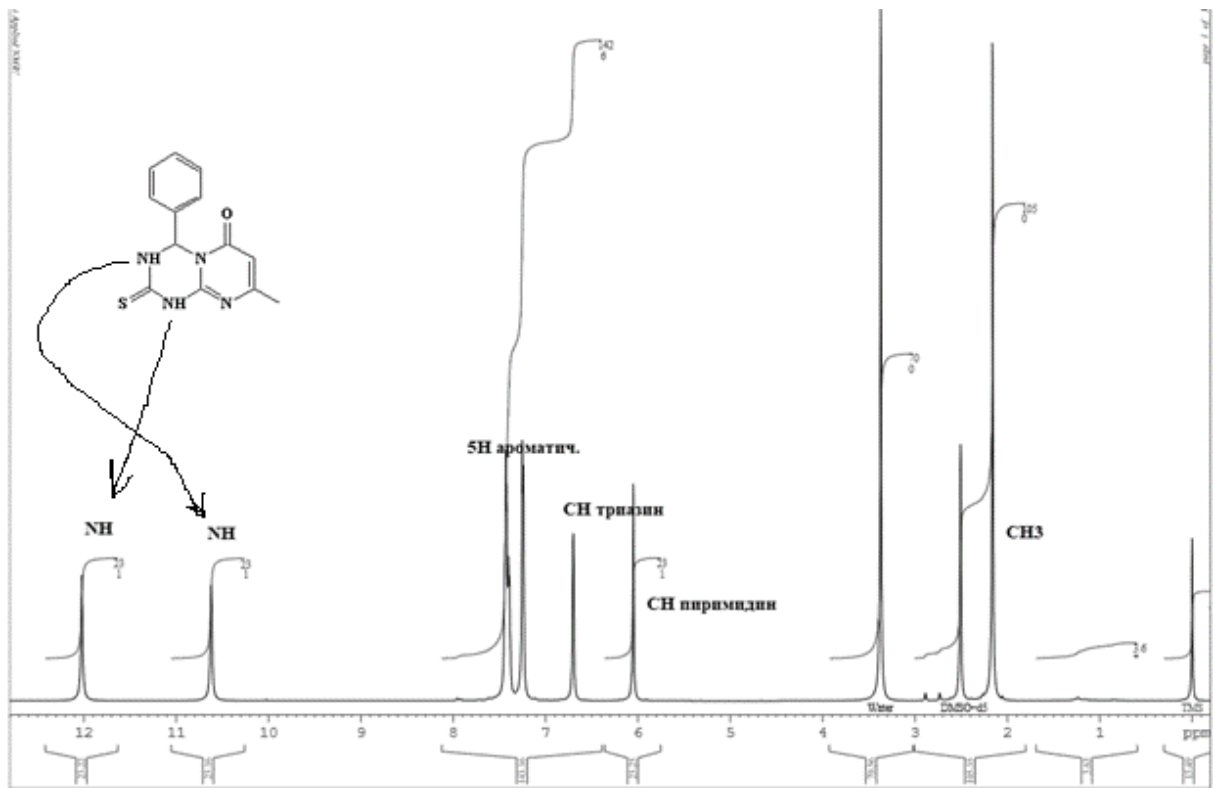


Рис. 2.34 ЯМР ^1H спектр продукта взаимодействия тиомочевины **XIa** с бензальдегидом

Соотнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C сделано на основании данных спектров HSQC и HMBC соединения **XXIV a**. Положения сигналов углерода для соединений **XXIV a-b** и **XXIV c-e** близки. Сигнал C(2) тионной группы виден при 174,0-176,4 м.д., C(4) триазинового цикла – при 61,4-62,9 м.д., C(6) карбонильной группы при 163,0-165,2 м.д., C(7) пиримидинового цикла при 106,0-110,0 м.д., C(8) пиримидинового цикла при 144,8-148,9 м.д., C(10) при 155,1-158,6 м.д. В спектрах соединений **XXIV a-b** присутствует сигнал углерода метильной группы при 23,3 м.д., а в спектрах соединений **XXIV c-e** присутствуют сигналы трех углеродов сложноэфирного фрагмента: CH_3 (при 14,2 м.д.), CH_2 (при 60,2 м.д.) групп, а также группы CO (при 160,8 м.д.). Во всех спектрах видны сигналы 6-ти атомов углерода бензольного кольца в интервале 120,5-139,6 м.д.

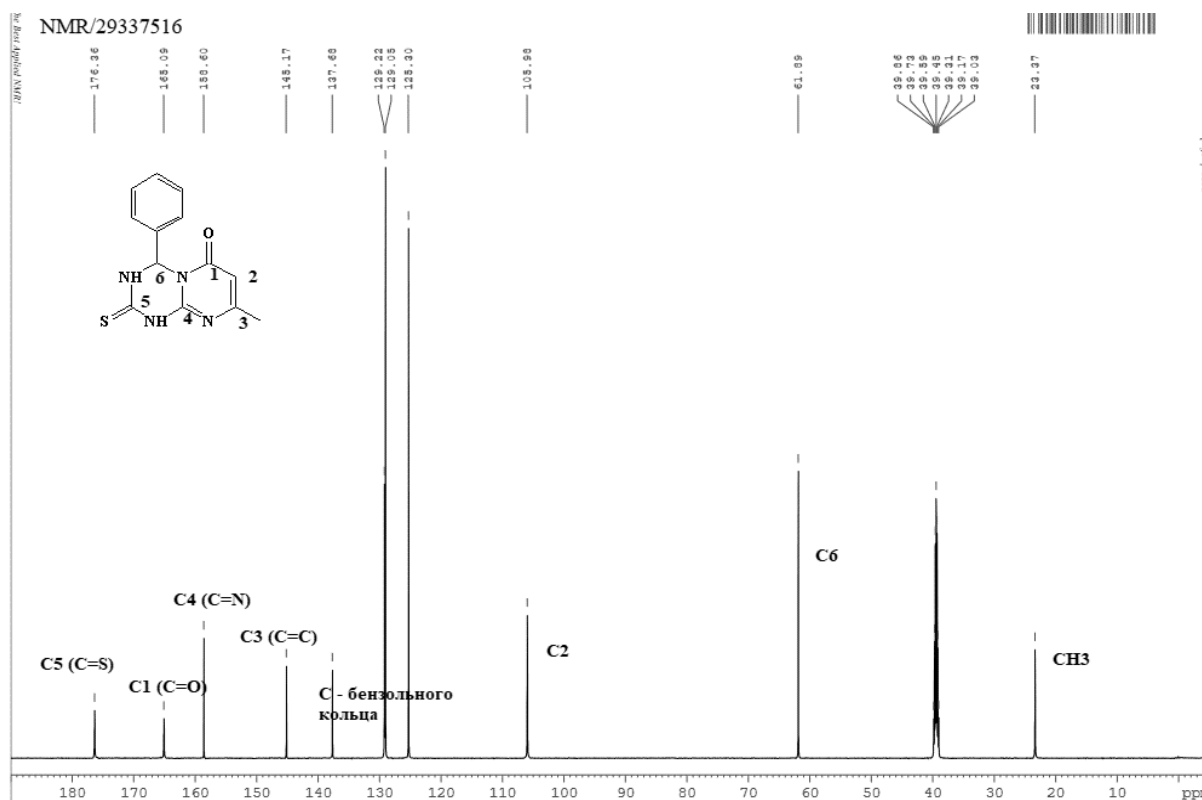


Рис. 2.35 ЯМР ^{13}C спектр продукта взаимодействия тиомочевины **XIa** с бензальдегидом

Однозначный выбор в пользу образования региоизомера **XXIV a-e**, а не **XXV**, можно сделать на основании анализа спектра NOESY соединения **XXIV a**. В спектре отсутствуют какие-либо взаимодействия протонов ароматического кольца с другими протонами. Но для региоизомера **XXV** протоны метильной группы и протоны бензольного кольца должны были бы взаимодействовать друг с другом. Образование региоизомеров **XXIV a-e** косвенно подтверждают литературные данные, в которых представлена подобная реакция для 6-алкил-4-оксопиримидин-2-илгуанидинов [53,58]. Структура соединений **XXIV a-e** подтверждена также методом ВЭЖХ-МС-анализа.

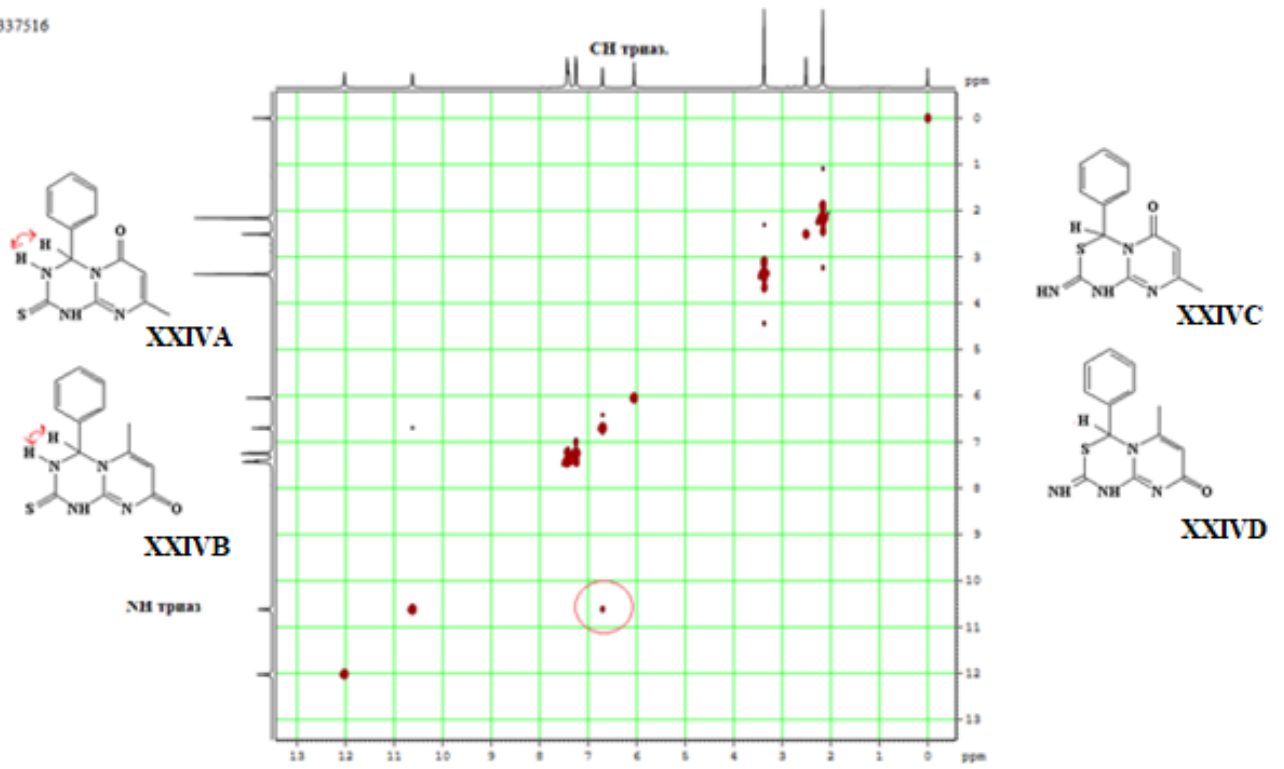
NMR/29337516
COSY

Рис. 2.36 COSY спектр продукта взаимодействия тиомочевины XIa с бензальдегидом

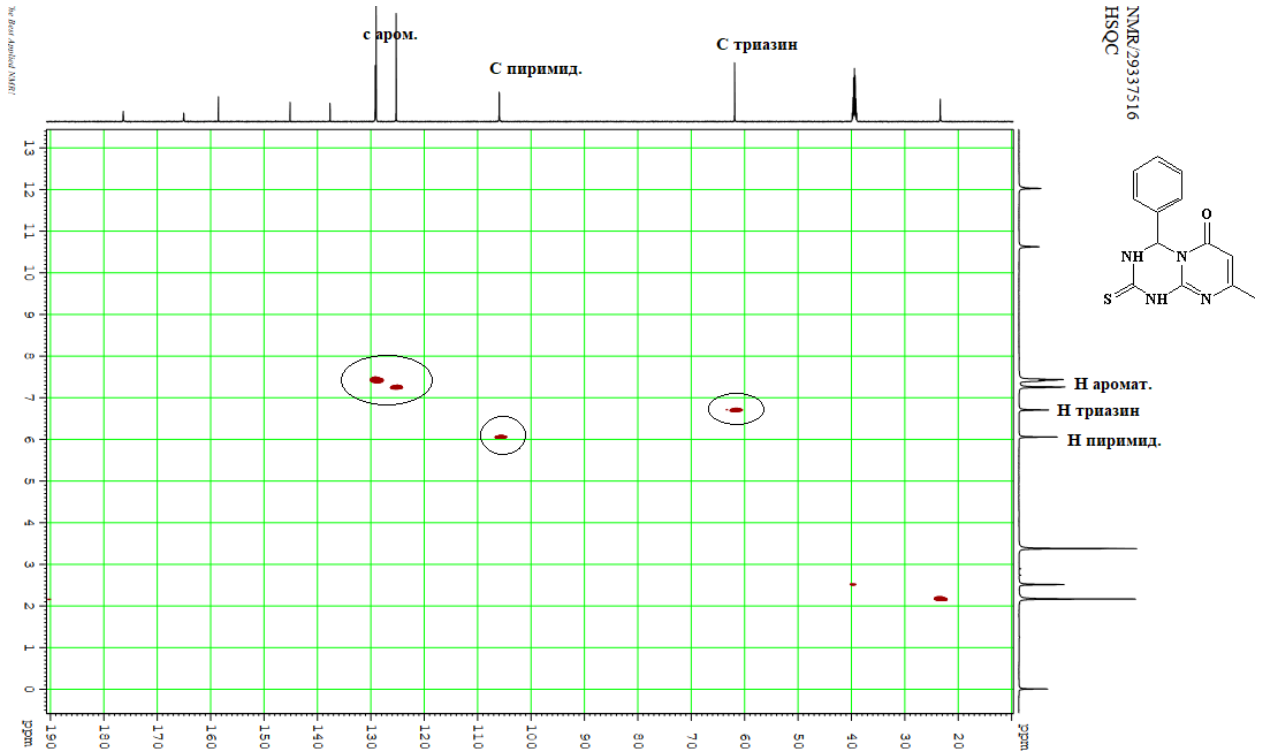


Рис. 2.37 HSQC спектр продукта взаимодействия тиомочевины XIa с бензальдегидом

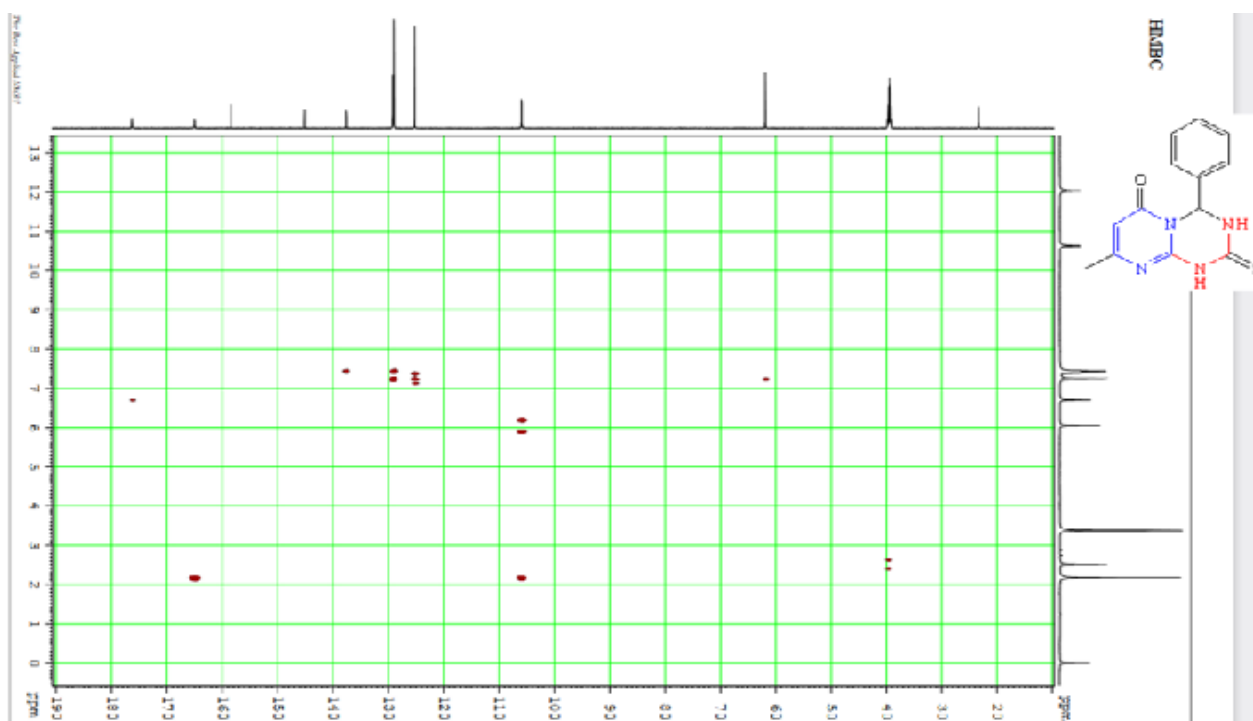


Рис. 2.38 HMBC спектр продукта взаимодействия тиомочевины XIА с бензальдегидом

NMR/29337516
NOESY

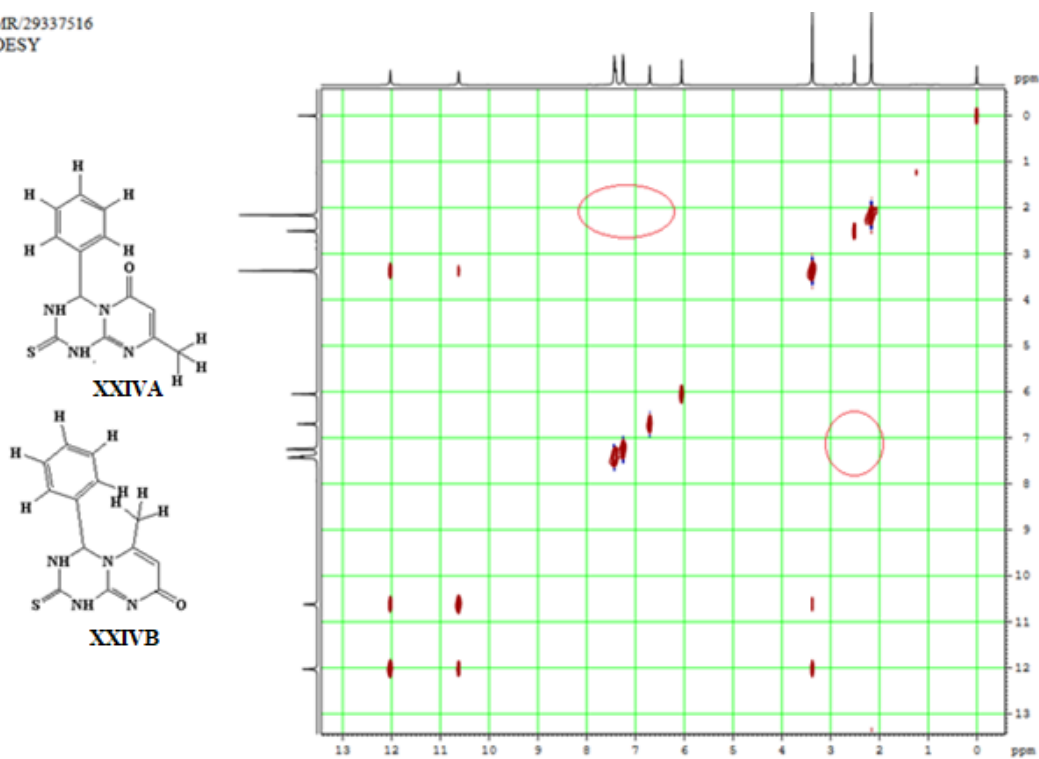
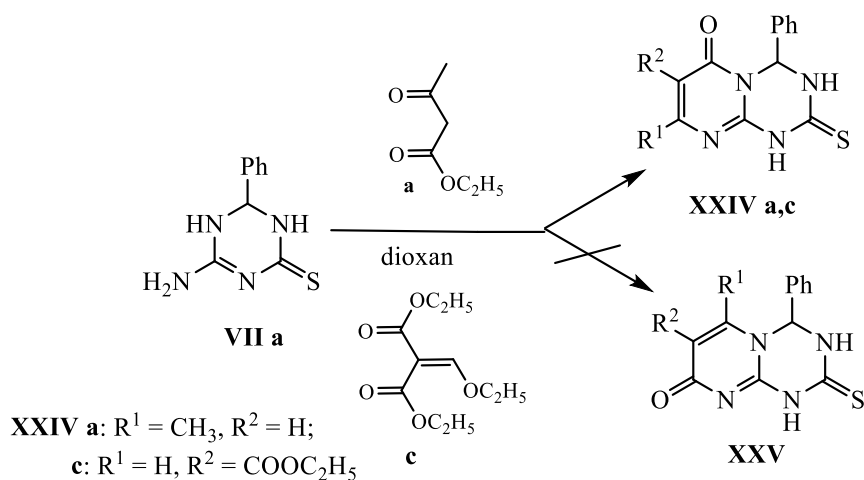


Рис. 2.39 NOESY спектр продукта взаимодействия тиомочевины XIА с бензальдегидом

Для изучения возможности получения региоизомеров **XXV** нами был осуществлен встречный синтез, который заключается во взаимодействии 4-амино-6-фенил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тиона **VII a** с ацетоуксусным эфиром и этоксиметиленмалоновым эфиром при смешении горячих растворов исходных реагентов в диоксане с последующим кипячением в течение 1-2 ч. Эта реакция демонстрирует альтернативный подход к формированию пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов, основанный на замыкании пиримидинового цикла.



На основании данных ВЭЖХ-МС-анализа, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C -спектроскопии было доказано, что в этих реакциях образуются продукты, идентичные соединениям, полученным из соответствующих пиримидин-2-илтиомочевин. То есть при взаимодействии 4-амино-6-фенил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тиона **VII a** с ацетоуксусным эфиром и этоксиметиленмалоновым эфиром образуются пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазины **XXIV a,c**, образования региоизомеров **XXV** не наблюдается. В реакции участвует экзоциклическая аминогруппа и эндоциклическая NH-группа триазинового цикла, ближайшая к ароматическому заместителю. На первой стадии, вероятно, реагируют более нуклеофильная экзоциклическая аминогруппа и более электрофильная карбонильная группа ацетоуксусного эфира, или активированная двойная связь этоксиметиленмалонового эфира. Последующая гетероциклизация реализуется за счет атаки эндоциклической аминогруппы по электрофильному углероду

этоксикарбонильной группы с элиминированием молекулы этанола. Выходы продуктов в обоих процессах близкие, поэтому соединения **XXIV** можно получать любым из представленных способов. То есть изменение последовательности стадий не оказывает влияния на структуру и суммарные выходы получаемых соединений.

Полученные продукты представляют собой кристаллические вещества белого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде и ограниченно растворимые в ацетоне, спиртах и хлороформе. Физико-химические характеристики и данные элементного анализа соединений **XXIVa-e** представлены в таблице 2.24. Описание ЯМР-спектров – в таблицах 2.25-2.26.

Таблица 2.24 Характеристики соединений **XXIVa-e**

Соед.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Температура плавления, ° С	Выход, % 1метод/ 2метод
			С	Н	N		
XXIVa	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS	272,33	<u>57,34</u> 57,31	<u>4,44</u> 4,39	<u>20,57</u> 20,53	240-242	79/73
XXIVb	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	317,32	<u>49,21</u> 49,24	<u>3,49</u> 3,45	<u>22,07</u> 22,11	231-233	82
XXIVc	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	330,36	<u>54,54</u> 54,58	<u>4,27</u> 4,31	<u>16,96</u> 16,92	235-237	44/49
XXIVd	C ₁₅ H ₁₃ N ₄ O ₃ SCl	364,80	<u>49,39</u> 49,41	<u>3,59</u> 3,56	<u>15,36</u> 15,34	228-230	45
XXIVe	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	344,39	<u>55,80</u> 55,79	<u>4,68</u> 4,67	<u>16,27</u> 16,26	228-230	50

Таблица 2.25 Описание спектров ЯМР ¹H соединений **XXIVa-e**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
XXIVa	2,15 (3H, с., CH ₃); 6,04 (1H, с., СН пирим); 7,24 (2H, д, J=7.4, аром.); 7,35-7,45 (3H, м., аром.); 10,59 (1H, уш. с., NH); 12,00 (1H, уш. с., NH)
XXIVb	2,15 (3H, с., CH ₃); 6,09 (1H, с., СН пирим); 7,64 (1H, д., J=7.9, аром); 7,76 (1H, т., J=8.0, аром); 8,14 (1H, с., аром); 8,26-8,29 (1H, м., аром); 10,68 (1H, уш. с., NH); 12,15 (1H, уш. с., NH)
XXIVc	1,24 (3H, т., J=7.1, OCH ₂ CH ₃); 4,16-4,23 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 6,80 (1H, с., СН триазин) 7.26-7.29 (2H, м., аром.); 7,39-7,47 (3H, м., аром.); 8,55 (1H, с., СН пиримид); 10,80 (1H, с., NH триазин); 12,50 (1H, уш., NH триазин)

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
XXIVd	1.21 (3H, т., $J = 6.9$ Гц, CH ₃), 4.13–4.17 (2H, м., CH ₂), 6.88 (1H, с., СН триазин), 7.22 (1H, д., $J = 7.5$ Гц, 1СН аром.), 7.37–7.45 (2H, м., 2СН аром.), 7.53 (1H, д., $J = 7.8$ Гц, 1СН аром.), 8.51 (1H, с., СН пиримидин), 10.71 (1H, уш. с., NH), 12.50 (1H, уш. с., NH);
XXIVe	1.24 (3H, т., $J = 7.1$ Гц, CH ₃), 2.29 (3H, с., CH ₃), 4.16–4.23 (2H, м., CH ₂), 6.72 (1H, с., СН триазин), 7.15 (2H, д., $J = 8.2$ Гц, 2СН аром.), 7.24 (2H, д., $J = 8.2$ Гц, 2СН аром.), 8.51 (1H, с., СН пиримидин), 10.77 (1H, уш. с., NH), 12.51 (1H, уш. с., NH);

Таблица 2.26 Описание спектров ЯМР ¹³С соединений **XXIVa-e**

Соед	Химический сдвиг, δ , м.д.
XXIVa	23.4 (CH ₃), 61.9 (C (4)), 106.0 (C (7)), 125.3 (C арил), 129.1 (C арил), 129.2 (C арил), 137.7 (C арил), 145.2 (C (8)), 158.6 (C (10)), 165.1 (C (6)), 176.4 (C (2))
XXIVb	23.3 (CH ₃), 61.4 (C (4)), 106.0 (C (7)), 120.5 (C арил), 124.2 (C арил), 130.8 (C арил), 130.9 (C арил), 131.6 (C арил), 139.6 (C арил), 144.8 (C (8)), 158.6 (C (10)), 165.2 (C (6)), 176.4 (C (2)).
XXIVc	14.2 (CH ₃), 60.3 (CH ₂), 62.6 (C (4)), 110.0 (C (7)), 125.6 (C арил), 129.3 (C арил), 129.5 (C арил), 137.5 (C арил), 148.7 (C (8)), 155.3 (C (10)), 160.8 (C (6)), 163.1 (C=O), 175.5 (C (2)).
XXIVd	14.2 (CH ₃), 60.2 (CH ₂), 62.7 (C (4)), 109.7 (C (7)), 128.1 (C арил), 128.2 (C арил), 130.4 (C арил), 131.1 (C арил), 131.7 (C арил), 135.3 (C арил), 148.9 (C (8)), 155.0 (C (10)), 160.8 (C (6)), 163.0 (C=O), 174.0 (C (2)).
XXIVe	14.2 (CH ₃), 20.7 (CH ₃), 60.2 (CH ₂), 62.5 (C (4)), 110.0 (C (7)), 125.4 (C арил), 129.7 (C арил), 134.6 (C арил), 139.1 (C арил), 148.7 (C (8)), 155.2 (C (10)), 160.7 (C (6)), 163.0 (C=O), 175.4 (C (2)).

Таким образом, нами были получены новые производные пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов, перспективные для исследования их биологической активности [128-130].

2.2.2 Диастереоселективный синтез 4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов

Реакция Биджинелли является широко описанным методом построения пиримидиновой системы на основе трехкомпонентной конденсации β -дикарбонильных соединений, альдегидов и мочевины или тиомочевины, которую можно осуществлять в различных условиях [134]. В данной работе была исследована трехкомпонентная конденсация амидинотиомочевины, арилальдегидов и ацетоуксусного эфира (ацетилацетона) в различных условиях, с помощью комплекса физико-химических методов анализа установлена структура продукта [135]. В молекуле амидинотиомочевины имеется четыре N-

нуклеофильных центра, поэтому она может вступать в конденсацию Биджинелли аналогично тиомочевине [136-137] или гуанидинам [138-139]. В результате можно ожидать образования продуктов **A-E** или их смесей. Для выбора оптимальных условий проведения реакции был проведен мониторинг на примере взаимодействия амидинотиомочевины, бензальдегида и этилацетоацетата. Было установлено, что в большинстве случаев происходит образование продуктов **A**. Выбор условий основан на литературных данных [134]. Было найдено, что при кипячении смеси амидинотиомочевины, дикарбонильного соединения и арилальдегида в присутствии каталитических количеств HCl достигается наибольший выход продукта **XXVI a** (таблица 2.27). Реакции проводили до полного расходования амидинотиомочевины, ход реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии.

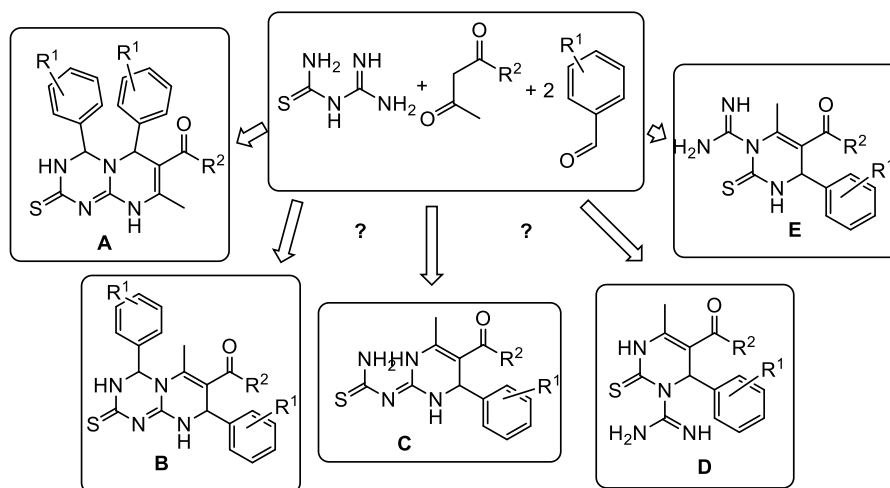
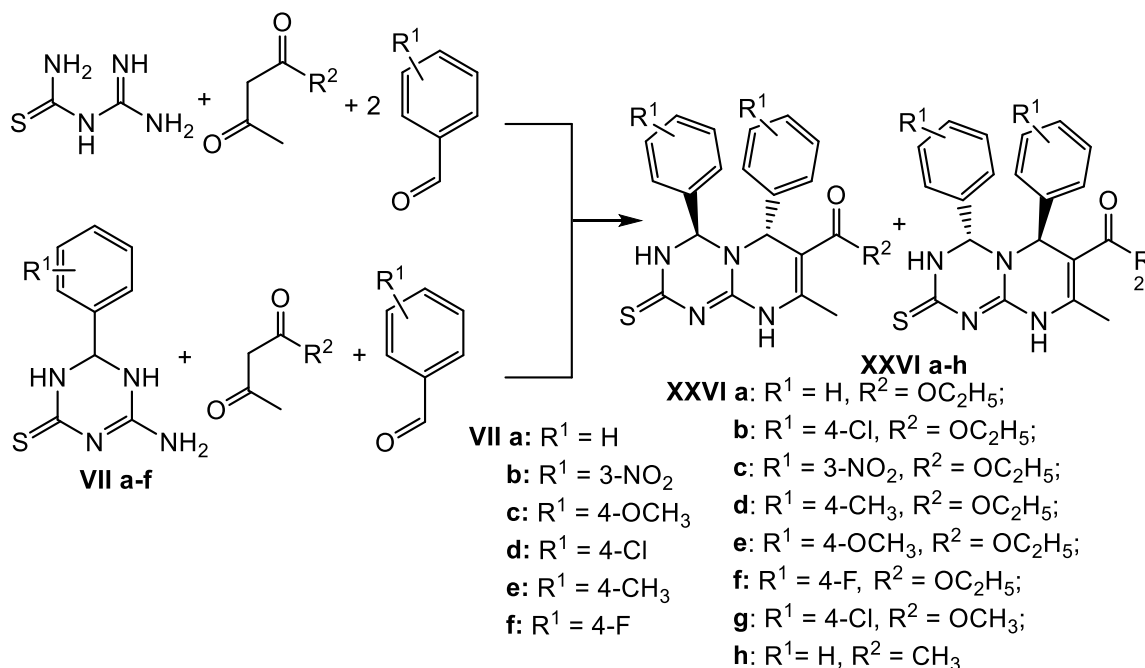


Таблица 2.27 Данные мониторинга условий реакции Биджинелли с участием амидинотиомочевины на примере синтеза соединения **XXVI a**

Условия реакции	Время реакции, ч	Выход, %
Ацетон / I ₂	8	25
Этанол / HCl	8	40
Ацетон / сульфаминовая кислота	8	15
ДМФА	1	Продукты не идентифицированы
ДМФА / микроволновая активация	1	Продукты не идентифицированы
Этанол / InCl ₃	8	22
Этанол / FeCl ₃	10	16
Этанол / триметилхлорсилан	10	18

Как видно из таблицы 2.27, когда реакцию проводили в ацетонитриле с каталитическим количеством йода или в ацетоне в присутствии каталитических количеств сульфаминовой кислоты, выходы соединения **XXVI a** низкие. При использовании ДМФА в качестве растворителя, в том числе и при микроволновом облучении образовывалась трудноразделимая смесь продуктов. Было также обнаружено, что без вышеуказанных катализаторов реакция не протекает или протекает с образованием большого количества неидентифицируемых побочных продуктов. Использование кислот Льюиса (InCl_3 и FeCl_3) в качестве катализатора приводит к образованию продукта с меньшим выходом за то же время. Необходимо отметить, что в этих условиях в больших количествах согласно данным ВЭЖХ-МС-анализа образуется триазин **VII a**. Далее, в выбранных условиях: кипячением смеси амидинотиомочевины, β -кетозфира (β -дикетона) и арилальдегидов в этаноле в присутствии каталитических количеств HCl – был синтезирован ряд новых 4,6-диарил-8-метил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов **XXVI a-h**. Показано, что замена соляной кислоты на триметилхлорсилан не приводит к увеличению выхода продукта.



Было обнаружено, что реакция протекает диастереоселективно с участием двух молекул альдегида и образованием в результате пары *R,R*- и *S,S*-энантимеров соединений **XXVI a-h**. Образование последних подтверждено с помощью комплекса физико-химических методов, в частности: на хроматограммах (рис. 2.40-2.41), полученных методом ВЭЖХ-МС анализа, зафиксирован только один пик в ЯМР-спектрах (рис. 2.42-2.43) присутствует один набор сигналов. В спектрах ЯМР ^1H продуктов **XXVI a-h** присутствуют сигналы протонов двух ароматических систем, а также двух СН-протонов триазинового и пиримидинового циклов и двух протонов NH-групп.

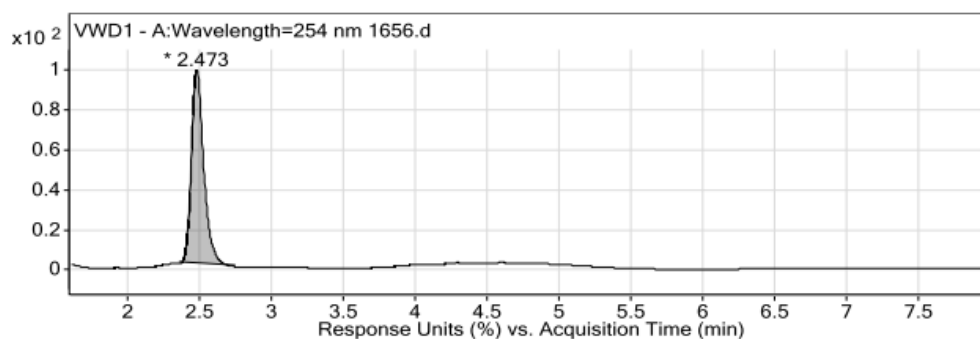


Рис. 2.40 Хроматограмма этилового эфира 6-метил-4,8-ди-(4-метилфенил)-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овых кислоты **XXVI d**

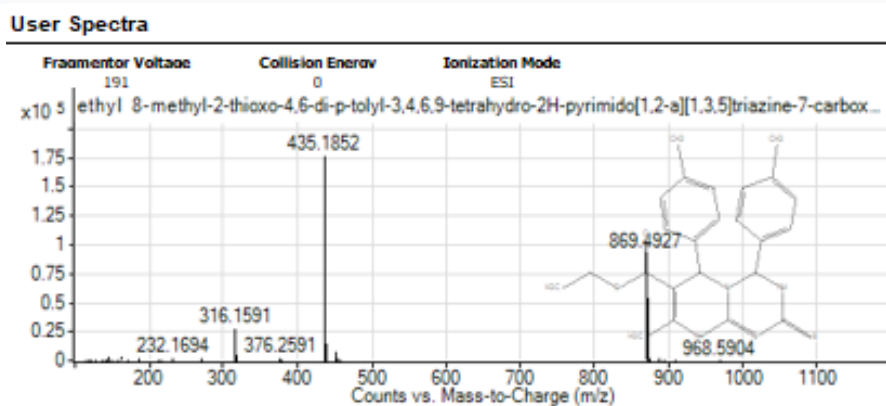


Рис. 2.41 Масс-спектр этилового эфира 6-метил-4,8-ди-(4-метилфенил)-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овой кислоты **XXVI d**

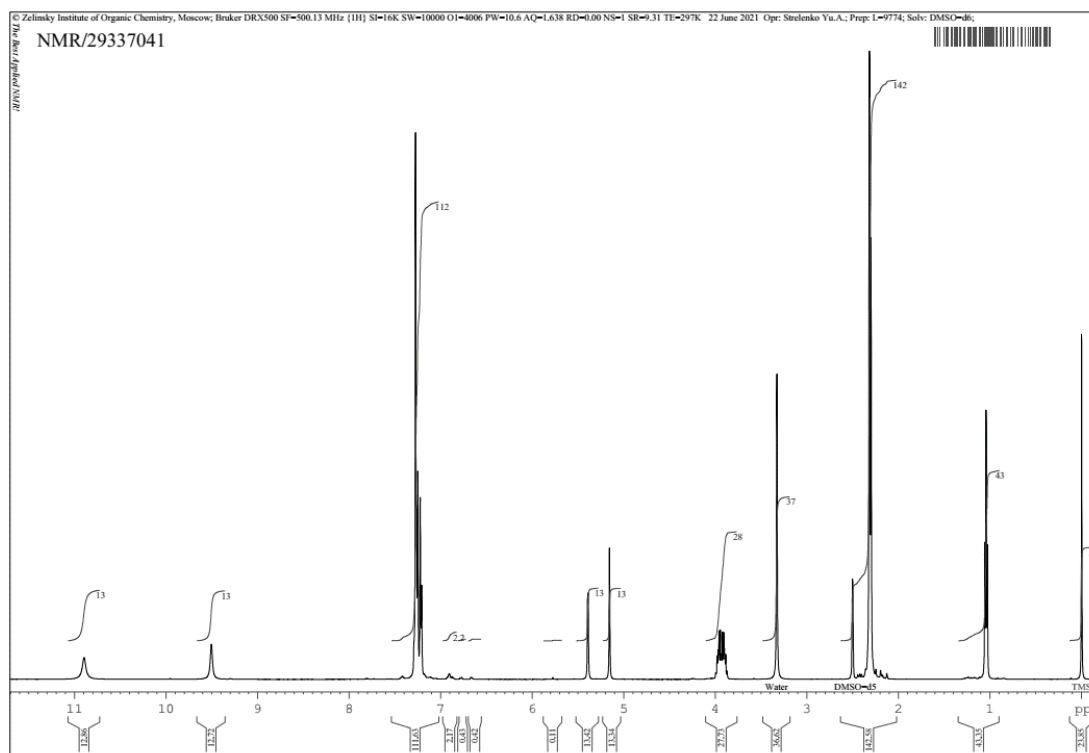


Рис. 2.42 Спектр ЯМР ^1H этилового эфира 6-метил-4,8-ди-(4-метилфенил)-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овой кислоты **XXVIId**

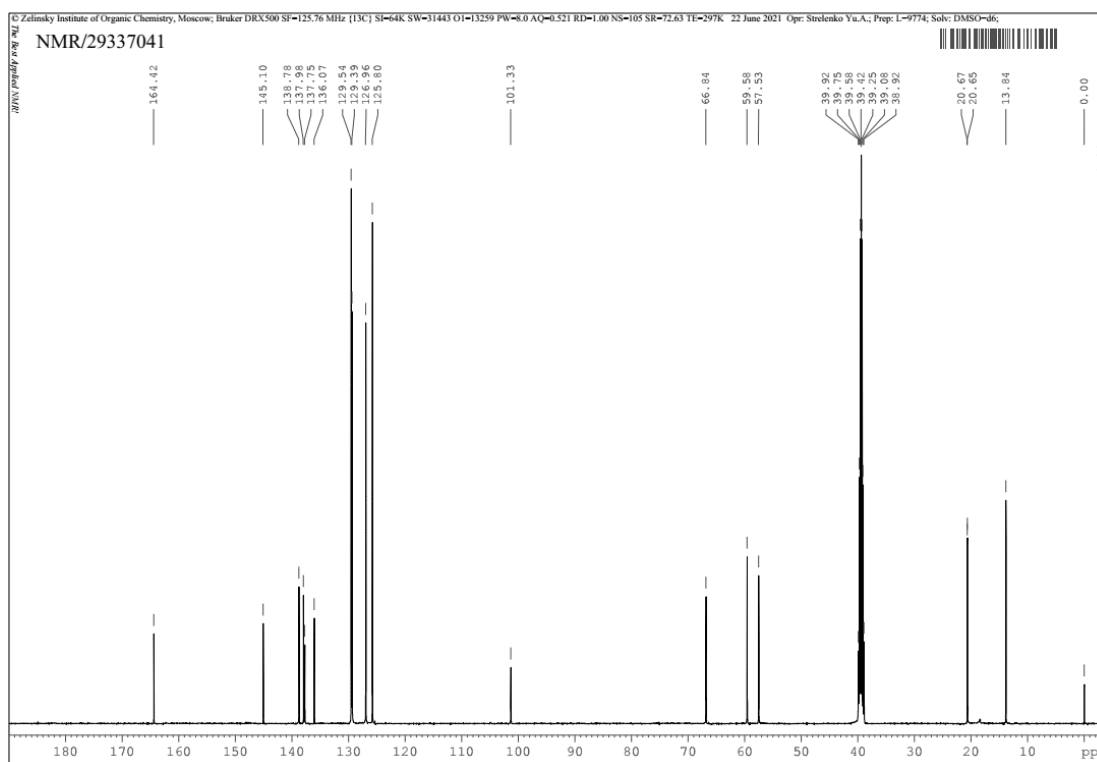


Рис. 2.43 Спектр ЯМР ^{13}C этилового эфира 6-метил-4,8-ди-(4-метилфенил)-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овой кислоты **XXVIId**

Структура **XXVI b** была однозначно доказана методом рентгено-структурного анализа (рисунок 2.44).

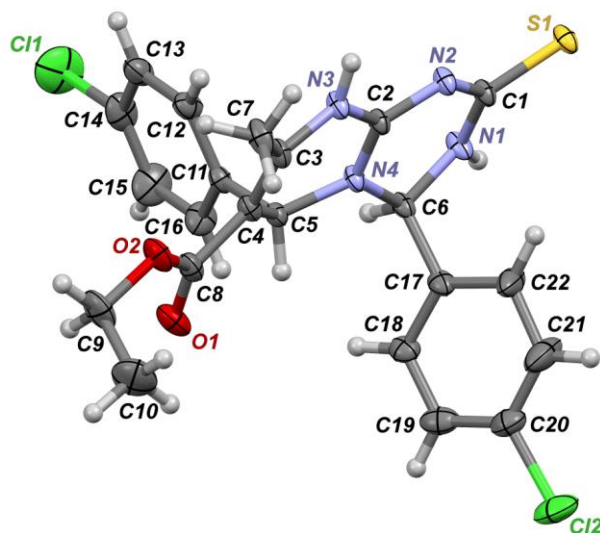


Рис. 2.44 Данные РСА для соединения **XXVI b**

Данные РСА получены при 100 К на дифрактометре Bruker Quest D8, оснащенный зонным детектором Photon-III, с использованием монохроматизированного графитом Mo K α -излучения и метода φ - и ω -сканирования. Данные были обработаны программой SAINT [140] и были полуэмпирически скорректированы методами мультисканирования с помощью SADABS [141]. Структура была определена прямыми методами с использованием SHELXT [142] и уточнена методом наименьших квадратов с полной матрицей на F² с использованием SHELXL-2018 [143]. Все атомы, кроме водорода, были уточнены с использованием параметров анизотропного смещения. Расположение атомов водорода у азота (H1N, H3N, H5N и H7N) было найдено по карте разности электронной плотности; эти атомы были уточнены с учетом индивидуальных параметров изотропного смещения. Все остальные атомы водорода были размещены в идеальных расчетных положениях (расстояние C-H = 0,950 Å для ароматических, 0,980 Å для метиловых, 0,990 Å для метиленовых и 1,000 Å для третичных атомов водорода) и уточнены как атомы с относительными параметрами изотропного смещения, принятыми как

$U_{iso}(H)=1.5U_{eq}(C)$ для метильных групп и $U_{iso}(H)=1.2U_{eq}(C)$ в остальных случаях. Для метильных групп была применена модель вращающейся группы. Кристаллические пустоты содержали не только неупорядоченную молекулу ДМСО, но и две неэквивалентные сильно неупорядоченные неизвестные молекулы растворителя, которые могли включать только легкие атомы (C/H/O/N). Эти молекулы были удалены методом SQUEEZE [144], реализованным в программе PLATON [145]. Для молекулярной графики использовались программный пакет SHELXTL [140] и программа Mercury [141]. Данные представлены в таблицах 2.28-2.30.

Таблица 2.28 Общие данные PCA для соединения **XXVI b**

Empirical formula	C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ N ₄ O _{2.5} S _{1.5}
Formula weight	514.44
Temperature (K)	100(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	Cc
Unit cell dimensions	
a (Å)	9.5012(2)
b (Å)	33.0912(6)
c (Å)	18.3200(4)
β (°)	97.5320(10)
Volume (Å ³)	5710.2(2)
Z	8
Calculated density (g/cm ³)	1.197
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.363
F(000)	2136
Crystal size (mm)	0.59×0.32×0.28
θ range for data collection (°)	2.243-36.000
Index ranges	-15≤h≤15, -54≤k≤54, -30≤l≤30
Reflections	
collected	212367
independent [R _{int}]	27007 [0.0398]
observed (I>2σ(I))	23055
Completeness to θ _{full} / θ _{max}	1.000 / 1.000
Max. / min. transmission	0.6499 / 0.5825
Data / restraints / parameters	27007 / 92 / 720
Goodness-of-fit on F ²	1.014
Final R1 / wR2 indices (I>2σ(I))	0.0537 / 0.1294

Final R1 / wR2 indices (all data)	0.0667 / 0.1399
Absolute structure parameter	0.08(4)
$\Delta\rho(\bar{e})_{\max} / \Delta\rho(\bar{e})_{\min} (\bar{e}\cdot\text{\AA}^{-3})$	0.960 / -0.826
CCDC deposition number	2203889

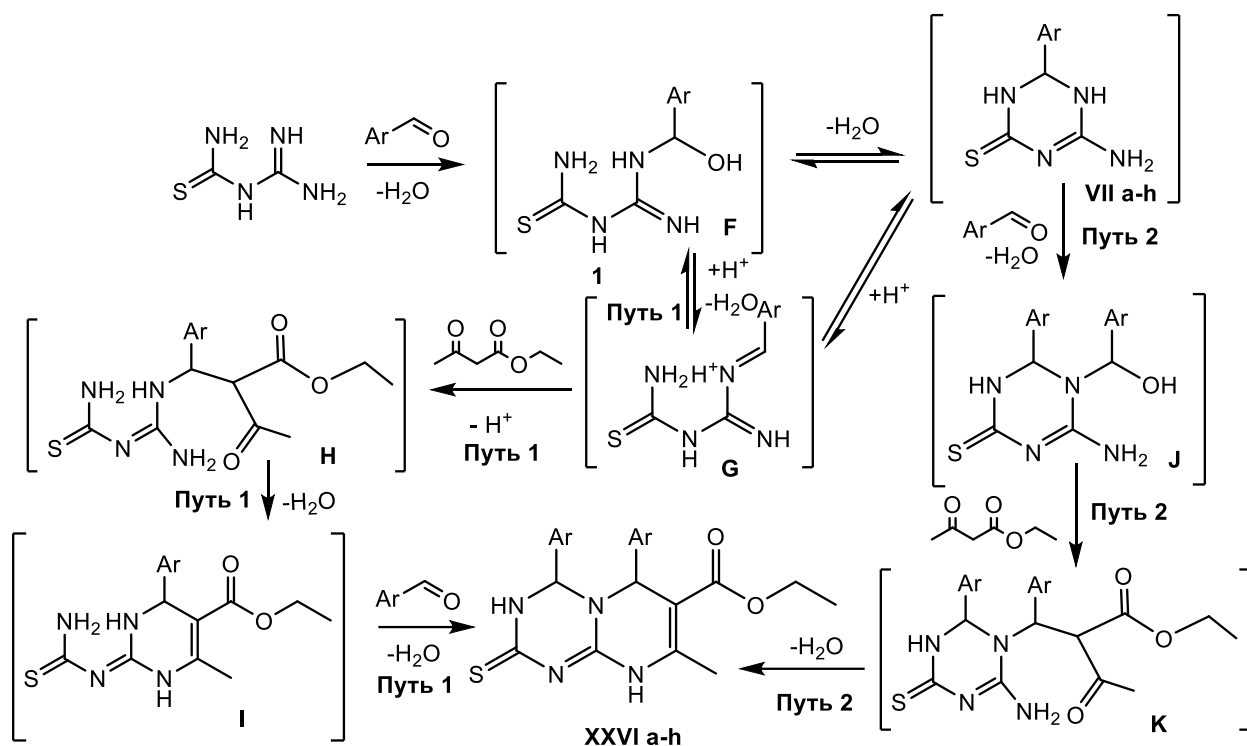
Таблица 2.29 Длина связей (Å) для соединения XXVI b

Cl(1)-C(14)	1.739(3)	C(21A)-C(22A)	1.391(6)	C(33)-C(34A)	1.414(4)
S(1)-C(1)	1.693(2)	Cl(2B)-C(20B)	1.749(4)	C(34A)-C(35A)	1.394(6)
O(1)-C(8)	1.216(3)	C(18B)-C(19B)	1.401(6)	C(35A)-C(36A)	1.371(7)
O(2)-C(8)	1.341(3)	C(19B)-C(20B)	1.370(7)	C(36A)-C(37A)	1.389(6)
O(2)-C(9)	1.448(3)	C(20B)-C(21B)	1.372(6)	C(36A)-Cl(3A)	1.741(4)
N(1)-C(1)	1.342(3)	C(21B)-C(22B)	1.394(6)	C(37A)-C(38A)	1.404(6)
N(1)-C(6)	1.447(3)	S(2)-C(23)	1.697(2)	C(34B)-C(35B)	1.392(6)
N(2)-C(2)	1.334(3)	N(5)-C(23)	1.340(3)	C(35B)-C(36B)	1.371(7)
N(2)-C(1)	1.356(3)	N(5)-C(28)	1.450(3)	C(36B)-C(37B)	1.384(6)
N(3)-C(2)	1.350(3)	N(6)-C(24)	1.335(3)	C(36B)-Cl(3B)	1.740(4)
N(3)-C(3)	1.390(3)	N(6)-C(23)	1.359(3)	C(37B)-C(38B)	1.397(6)
N(4)-C(2)	1.336(3)	N(7)-C(24)	1.353(3)	C(39)-C(44A)	1.313(5)
N(4)-C(6)	1.462(3)	N(7)-C(25)	1.388(3)	C(39)-C(44B)	1.316(5)
N(4)-C(5)	1.486(3)	N(8)-C(24)	1.335(3)	C(39)-C(40A)	1.457(4)
C(3)-C(4)	1.352(3)	N(8)-C(28)	1.467(3)	C(39)-C(40B)	1.506(5)
C(3)-C(7)	1.507(3)	N(8)-C(27)	1.474(3)	C(40A)-C(41A)	1.389(5)
C(4)-C(8)	1.476(3)	C(25)-C(26)	1.346(3)	C(41A)-C(42A)	1.376(5)
C(4)-C(5)	1.506(3)	C(25)-C(29)	1.502(3)	C(42A)-C(43A)	1.379(6)
C(5)-C(11)	1.519(3)	C(26)-C(30B)	1.492(4)	C(42A)-Cl(4A)	1.725(4)
C(6)-C(17)	1.519(3)	C(26)-C(30A)	1.511(4)	C(43A)-C(44A)	1.386(5)
C(9)-C(10)	1.472(6)	C(26)-C(27)	1.516(3)	C(40B)-C(41B)	1.402(6)
C(11)-C(16)	1.392(3)	C(27)-C(33)	1.518(4)	C(41B)-C(42B)	1.378(5)
C(11)-C(12)	1.402(4)	C(28)-C(39)	1.500(4)	C(42B)-C(43B)	1.379(6)
C(12)-C(13)	1.387(4)	C(30A)-O(3A)	1.209(5)	C(42B)-Cl(4B)	1.725(4)
C(13)-C(14)	1.377(4)	C(30A)-O(4A)	1.338(4)	C(43B)-C(44B)	1.390(6)
C(14)-C(15)	1.383(5)	O(4A)-C(31A)	1.462(5)	S(3A)-O(5A)	1.265(5)
C(15)-C(16)	1.395(4)	C(31A)-C(32A)	1.468(7)	S(3A)-C(52A)	1.619(6)
C(17)-C(18A)	1.380(4)	C(30B)-O(3B)	1.203(5)	S(3A)-C(51A)	1.822(7)
C(17)-C(22A)	1.386(5)	C(30B)-O(4B)	1.328(4)	S(3B)-O(5B)	1.253(5)
C(17)-C(18B)	1.387(5)	O(4B)-C(31B)	1.461(5)	S(3B)-C(52B)	1.622(6)
C(17)-C(22B)	1.399(5)	C(31B)-C(32B)	1.469(7)	S(3B)-C(51B)	1.822(8)
Cl(2A)-C(20A)	1.750(4)	C(33)-C(38B)	1.387(5)	S(3C)-O(5C)	1.260(6)
C(18A)-C(19A)	1.399(5)	C(33)-C(38A)	1.409(5)	S(3C)-C(52C)	1.623(7)
C(19A)-C(20A)	1.371(6)	C(33)-C(34B)	1.412(4)	S(3C)-C(51C)	1.821(8)
C(20A)-C(21A)	1.372(6)				

Таблица 2.30 Параметры связей с водородом (Å и °) для соединения XXVI b

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...N(6)#1	0.88(4)	1.99(4)	2.854(3)	166(6)
N(3)-H(3N)...S(2)	0.89(3)	2.41(3)	3.2968(19)	174(4)
N(5)-H(5N)...N(2)	0.90(3)	1.94(3)	2.804(3)	163(4)
N(7)-H(7N)...S(1)#2	0.92(3)	2.41(3)	3.3242(19)	176(4)

На сегодняшний день нет единого мнения о возможном механизме протекания реакции Биджинелли. Основным отличием между разными вариантами является изменение последовательности стадий многостадийного трехкомпонентного взаимодействия. В нашем случае наиболее вероятный вариант, по-видимому, включает первоначальное нуклеофильное присоединение аминогруппы амидинотиомочевины к арилальдегиду с образованием N1-(1-гидроксибензил)амидинотиомочевины **F**.



Далее, по-видимому, процесс может протекать двумя путями. Первый включает образование N1-бензилиденамидинотиомочевины **G** и последующую реакцию промежуточного соединения **G** с этил ацетоацетатом с образованием нового промежуточного соединения **H**, которое в условиях реакции подвергается циклизации с образованием этилового эфира 2-тиоуреидо-6-метил-4-фенил-4,5-дигидропиримидин-5-кислоты **I**. Последний взаимодействует с другой молекулой арилальдегида с образованием конечных пиримидотриазинов **XXVI a-h**. При реализации второго пути промежуточное соединение **F** подвергается внутримолекулярной циклизации, в результате чего образуется дигидротриазин

VII, экзоциклическая аминогруппа которого атакует вторую молекулу арилальдегида, давая промежуточное соединение **J**. Последнее реагирует с ацетоуксусным эфиром с образованием нового промежуточного соединения **K**. Конечной стадией процесса является внутримолекулярная циклизация соединения **K** с замыканием пиримидинового цикла и образованием пиримидотриазинов **XXVI a-h**. Второй путь менее вероятен, об этом свидетельствует несколько фактов, которые будут представлены далее.

Важно отметить, что дигидротриазины **VII** могут претерпевать раскрытие цикла в кислой среде с образованием интермедиата **G** или интермедиата **F** под действием воды. Далее реализуется путь 1. На наш взгляд именно такой вариант наблюдается при синтезе пиримидотриазинов **XXVI a-h** из соответствующих арилдигидротриазинов **VII**. Об этом свидетельствует снижение выходов продуктов **XXVI a-h** при использовании арилдигидротриазинов **VII** в качестве исходных соединений. При реализации пути 2 выход продуктов должен был быть выше, так как при этом сокращается количество стадий в реакции. Вторым фактом, свидетельствующим в пользу данного вывода – образование в больших количествах помимо соединений **XXVI** дигидротриазинов **VII** при использовании в качестве катализаторов кислот Льюиса и триметилсилилхлорида, которые не содержат воды и являются более слабыми кислотами, чем соляная кислота. Наконец, в результате ВЭЖХ-МС-мониторинга реакционной массы при реализации взаимодействия амидинотиомочевины, бензальдегида и ацетоуксусного эфира в смеси были идентифицированы только интермедиаты **I** и дигидротриазины **VII**.

Таким образом, нами разработан диастереоселективный метод синтеза производных пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазина, основанный на реакции Биджинелли, с участием амидинотиомочевины, арилальдегидов и этил (или метил) ацетоацетата (ацетилацетона). Структура соединений **XXVI a-h**

подтверждена данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C -спектроскопии, ВЭЖХ-МС-анализа и рентгено-структурного анализа [135].

Полученные продукты представляют собой кристаллические вещества белого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде и ограниченно растворимые в ацетоне, спиртах и хлороформе. Физико-химические характеристики и данные элементного анализа соединений **XXVIa-h** представлены в таблице 2.31. Описание ЯМР-спектров – в таблице 2.32-2.33.

Таблица 2.31 Характеристики соединений **XXVIa-h**.

Соед.	Бруто-формула	М г/моль	Элементный состав вычислено/найдено (%)			Темпера тура плавлен ия, °С	Выход, % 1 метод/ 2 метод
			С	Н	N		
XXVIa	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	406,50	$\frac{65,00}{65,01}$	$\frac{5,46}{5,45}$	$\frac{13,78}{13,77}$	165-168	37/33
XXVIb	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	475,39	$\frac{55,58}{55,57}$	$\frac{4,24}{4,23}$	$\frac{11,79}{11,77}$	190-192	36/32
XXVIc	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$	496,50	$\frac{53,22}{53,20}$	$\frac{4,06}{4,05}$	$\frac{16,93}{16,94}$	220-224	42/31
XXVI d	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	434,56	$\frac{66,33}{66,31}$	$\frac{6,03}{6,01}$	$\frac{12,89}{12,88}$	186-188	41/29
XXVIe	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	466,56	$\frac{61,79}{61,78}$	$\frac{5,62}{5,60}$	$\frac{12,01}{12,00}$	189-191	39/30
XXVI f	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	442,48	$\frac{59,72}{59,71}$	$\frac{4,56}{4,55}$	$\frac{12,66}{12,64}$	187-189	45/34
XXVI g	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	461,36	$\frac{54,67}{54,66}$	$\frac{3,93}{3,91}$	$\frac{12,14}{12,15}$	189-191	36/31
XXVI h	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$	376,48	$\frac{67,00}{67,01}$	$\frac{5,35}{5,36}$	$\frac{14,88}{14,87}$	162-164	35/29

Таблица 2.32 Описание спектров ЯМР ^1H соединений **XXVIa-h**.

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
XXVIa	1.05 (3H, т., J=7.1 Гц, OCH_2CH_3); 2.32 (3H, с., CH_3); 3.90-4.01 (2H, м., OCH_2CH_3); 5.28 (1H, с., СН пиримидин); 5.50 (1H, д., J=3.5 Гц, СН триазин); 7.35-7.95 (10H, м, 10CH аром.), 9.55 (1H, уш. с., NH); 10.92 (1H, уш. с., NH).
XXVIb	1.06 (3H, т., J =7.1 Гц, OCH_2CH_3); 2.33 (3H, с., CH_3); 3.88-4.05 (2H, м., OCH_2CH_3); 5.33 (1H, с., СН пиримидин); 5.59 (1H, д., J=3.5 Гц, СН триазин); 7.33-7.58 (8H, м., 8CH аром.), 9.70 (1H, уш. с., NH); 11.02 (1H, уш. с., NH).
XXVIc	1.07 (3H, т., J =7.2 Гц, OCH_2CH_3); 2.36 (3H, с., CH_3); 3.91-4.06 (2H, м., OCH_2CH_3); 5.69 (1H, с., СН пиримидин); 5.96 (1H, д., J=4.0 Гц, СН триазин); 7.72-7.83 (4H, м., 4CH аром.), 8.20-8.31 (4H, м., 4CH аром.), 9.90 (1H, уш. с., NH); 11.18 (1H, уш. с., NH)

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
XXVI d	1.04 (3H, т., J=7.1 Гц, OCH ₂ CH ₃); 2.30 (3H, с., CH ₃); 2.31 (3H, с., CH ₃); 2.32 (3H, с., CH ₃); 3.87-3.98 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 5.17 (1H, с., СН пиримидин); 5.39 (1H, д., J=3.4 Гц, СН триазин); 7.21-7.29 (8H, м., 8СН аром.), 9.50 (1H, уш., NH); 10.90 (1H, уш. с., NH)
XXVI e	1.05 (3H, т., J=7.1 Гц, OCH ₂ CH ₃); 2.32 (3H, с., CH ₃); 3.76 (3H, с., OCH ₃); 3.78 (3H, с., OCH ₃); 3.87-4.01 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 5.12 (1H, с., СН пиримидин); 5.39 (1H, с., СН триазин); 6.96 (2H, д., J=8.5 Гц, СН аром.); 7.02 (2H, д., J=8.5 Гц, СН аром.); 7.28-7.33 (4H, м., 4СН аром.), 9.45 (1H, уш. с., NH); 10.88 (1H, уш. с., NH)
XXVI f	1.04 (3H, т., J=7.0 Гц, OCH ₂ CH ₃); 2.31 (3H, с., CH ₃); 3.87-3.99 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 5.28 (1H, с., СН пиримидин); 5.55 (1H, д., J=3.5 Гц, СН триазин); 7.21-7.43 (8H, м., 8СН аром.), 9.62 (1H, уш. с., NH); 11.00 (1H, уш. с., NH)
XXVI g	2.31 (3H, с., CH ₃); 3.52 (3H, с., OCH ₃); 5.36 (1H, с., СН пиримидин); 5.62 (1H, д., J=3.3 Гц, СН триазин); 7.33-7.57 (8H, м., 8СН аром.), 9.69 (1H, уш. с., NH); 11.01 (1H, уш. с., NH)
XXVI h	2.18 (3H, с., CH ₃); 2.38 (3H, с., CH ₃); 5.49 (1H, с., СН пиримидин); 5.70 (1H, с., СН триазин); 7.42-7.59 (10H, м., 10СН, аром.), 9.80 (1H, уш. С., NH); 10.96 (1H, уш. с., NH)

Таблица 2.33 Описание спектров ЯМР ¹³C соединений **XXVI a-h**.

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
XXVI a	13.8; 18.5; 57.8; 59.6; 67.0; 101.4; 125.8 (x4); 126.9 (x2); 128.5; 128.9 (x2); 129.0 (x2); 129.2; 139.0; 140.7; 145.3; 164.4.
XXVI b	14.6; 19.4; 57.9; 60.4; 67.0; 102.0; 128.4 (x4); 129.5 (x2); 129.6 (x2); 129.8 (x2); 133.1; 134.5; 138.5; 140.4; 146.0; 165.0.
XXVI c	13.8; 18.9; 57.2; 59.9; 66.0; 101.4; 121.1; 122.1; 123.5; 123.6; 130.8 (x2); 131.6 (x2); 133.1 (x2); 141.0; 143.0; 145.6; 147.7; 148.0; 164.2.
XXVI d	13.8; 18.5; 20.6; 20.7; 57.5; 59.6; 66.8; 101.3; 125.8 (x2); 127.0 (x2); 129.4 (x2); 129.5 (x4); 136.1; 137.8; 138.0; 138.8, 145.1, 164.4.
XXVI e	13.9; 18.7; 55.0; 55.2; 57.2; 59.6; 66.6; 101.5; 114.2 (x2); 114.4 (x4); 127.3 (x2); 128.4 (x2); 131.0 (x2); 132.7 (x2); 145.0; 164.4.
XXVI f	13.8; 18.6; 57.1; 59.7; 66.3; 101.5; 115.7 (x2) (J = 21.5 Hz); 115.9 (x2) (J = 21.8 Hz); 116.3 (J = 22.2 Hz); 128.0 (x2) (J = 8.6 Hz); 129.1 (x2) (J = 8.4 Hz); 132.3 (J = 10.2 Hz); 135.2; 137.0; 145.3; 162.0 (J = 245.0 Hz); 162.4 (J = 245.8 Hz); 164.3.
XXVI g	25.4; 51.1; 57.1; 66.3; 101.1; 127.5 (x2); 127.7 (x2); 128.7 (x2); 128.9 (x2); 129.0 (x2); 133.1; 133.8; 137.8; 139.6; 145.3; 164.8.
XXVI h	19.7; 30.7; 56.6; 66.4; 112.2; 127.6 (x2); 128.0; 128.4; 128.7; 128.8 (x2); 128.9; 129.0; 129.4; 133.0; 133.7; 138.0; 139.4; 145.3; 193.8.

Таким образом, разработан общий диастереоселективный метод синтеза производных пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазина, основанный на реакции Биджинелли, с участием амидинотиомочевины, арилальдегидов и этил (или

метил) ацетоацетата (ацетилацетона), и предложен наиболее вероятный маршрут образования продуктов [135].

2.3 Исследование биологической активности синтезированных соединений

2.3.1 Исследование биологической активности синтезированных соединений *in silico*

В целях поиска возможностей практического использования полученных соединений осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS, разработанной в ИБМХ РАМН (г. Москва, <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>). Компьютерное прогнозирование было осуществлено для всех полученных соединений. Виды биологической активности, предсказанные с вероятностью, превышающей 75%, приведены в таблице 2.34.

Таблица 2.34 Результаты виртуального скрининга *in silico* синтезированных соединений

Соединение	Вид биологической активности	Значение Pa	Значение Pi
Ia	Ингибитор фактора свертывания крови Limulus C	0,874	0,003
	Ингибитор пептидил-дипептидазы Dcp	0,832	0,008
Ib	Лечение фобических расстройств	0,890	0,007
	Агонист имидазолиновых рецепторов	0,871	0,002
	Ингибитор аргинин-2-монооксигеназы	0,826	0,007
Ic	Ингибитор фактора свертывания крови Limulus C	0,764	0,007
	Агонист имидазолиновых рецепторов	0,730	0,004
	Ингибитор омптина	0,741	0,015
Id	Ингибитор фактора свертывания крови Limulus C	0,777	0,006
	Ингибитор CDP-глицерин-глицерофосфотрансферазы	0,749	0,042
	Ингибитор омптина	0,716	0,018
IIIa	Лечение острых неврологических расстройств	0,758	0,013
IIIc	Лечение острых неврологических расстройств	0,753	0,013
IVa	Усилитель экспрессии HMGCS2	0,774	0,006
	Ингибитор проницаемости мембран	0,730	0,027
IVb	Усилитель экспрессии HMGCS2	0,849	0,004
	Ингибитор mTOR	0,781	0,002
	Лечение фобических расстройств	0,759	0,050
Va	Противоишемическое, церебральное	0,851	0,009

	Ингибитор рРНК (аденозин-2'-О-)-метилтрансферазы	0,711	0,001
Vb	Противоишемическое, церебральное	0,847	0,010
	Усилитель экспрессии HMGCS2	0,772	0,006
Vc	Противоишемическое, церебральное	0,829	0,011
VI	Ингибитор НАДФН-пероксидазы	0,811	0,011
	Ингибитор монооксигеназы альбендазола	0,781	0,003
	Ингибитор АДФ-тимидинкиназы	0,715	0,013
VIIa	Ингибитор птериндезаминазы	0,741	0,008
	Ингибитор АДФ-тимидинкиназы	0,714	0,013
VIIId	Ингибитор хлоридпероксидазы	0,721	0,008
VIIe	Ингибитор птериндезаминазы	0,708	0,011
VIII	Ингибитор СДР-глицерин-глицерофосфотрансферазы	0,824	0,025
	Ингибитор проопиомеланокортинпревращающего фермента	0,727	0,024
	Ингибитор инсулина	0,704	0,008
Xg	Ингибитор инсулина	0,706	0,008
XI	Ингибитор хлоридпероксидазы	0,701	0,010
XII	Ингибитор лакказы	0,787	0,004
XIII	Ингибитор проницаемости мембран	0,704	0,037
XIV	Ингибитор циклинзависимой киназы 6	0,719	0,002
XVIa	ноотропный	0,721	0,035
XVIb	Усилитель экспрессии HMGCS2	0,784	0,005
	Лечение фобических расстройств	0,783	0,040
XIXa	Противоишемическое, церебральное	0,879	0,006
	ингибитор рРНК (аденозин-2'-О-)-метилтрансферазы	0,793	0,001
	Усилитель экспрессии HMGCS2	0,768	0,006
XIXb	Противоишемическое, церебральное	0,864	0,008
	Лечение острых неврологических расстройств	0,746	0,014
XXa	Противоишемическое, церебральное	0,776	0,017
XXb	Противоишемическое, церебральное	0,791	0,015
XXIVa	Антибластомное средство	0,837	0,003
	Ингибитор хлоридпероксидазы	0,701	0,010
XXIVb	Антибластомное средство	0,762	0,003
XXIVc	Антинеопластический усилитель	0,747	0,004
XXIVe	Antineoplastic enhancer	0,718	0,004
XXVIh	Антинеопластический усилитель	0,729	0,004

Виртуальный скрининг биологической активности показал, что синтезированные соединения с высокой вероятностью являются ингибиторами

ряда ферментов и могут проявлять противораковую, ноотропную, антиасматическую и другие виды активности.

2.3.2 Исследование токсичности синтезированных соединений *in silico*

В рамках данной исследовательской работы был проведён виртуальный скрининг токсичности с помощью веб-сервера для прогнозирования токсичности химических веществ ProTox-II (https://tox-new.charite.de/protox_II/). Компьютерное прогнозирование было осуществлено для всех полученных соединений. Значения класса токсичности, LD₅₀ и logP, а также виды проявляемой токсичности, предсказанные с вероятностью больше 50%, приведены в таблице 2.35.

Таблица 2.35 Результаты виртуального прогноза токсичности

Соединение	Класс токсичности	LD50, мг/кг	LogP	Наиболее вероятная токсичность	Вероятность
Ia	3	250	1,12	-	-
Ib	6	6250	-0,04	-	-
Ic	3	250	1,45	-	-
Id	4	400	2,21	-	-
IIa	4	800	1,61	-	-
IIb	4	800	2,38	Мутагенность	0,51
IIIa	4	800	2,42	Канцерогенность	0,72
				Мутагенность	0,87
IIIb	4	800	2,00	Канцерогенность	0,56
				Мутагенность	0,51
IIIc	4	800	2,81	Канцерогенность	0,58
				Мутагенность	0,87
IIIд	4	800	2,69	Мутагенность	0,54
IVa	5	4000	1,09	-	-
IVb	5	3000	-0,06	-	-
IVc	5	4000	1,42	Канцерогенность	0,58
				Мутагенность	0,55
IVd	4	1600	2,18	Мутагенность	0,59
Va	5	4000	1,38	-	-
Vb	4	1000	0,23	-	-
Vc	5	4000	2,08	Канцерогенность	0,53

				Мутагенность	0,58
VI	5	3161	0,32	Гепатотоксичность	0,72
VIIa	4	520	1,27	Гепатотоксичность	0,60
VIIb	4	1800	1,70	Гепатотоксичность	0,54
				Канцерогенность	0,57
				Мутагенность	0,67
VIIc	4	535	1,28	Гепатотоксичность	0,57
VIIId	4	375	1,92	Гепатотоксичность	0,55
VIIe	4	520	1,58	Гепатотоксичность	0,58
VIIIf	4	1800	1,41	Гепатотоксичность	0,57
VIII	3	200	-0,22	Канцерогенность	0,50
Xa	3	250	-0,12	Иммунотоксичность	0,61
Xb	4	1000	0,27	Канцерогенность	0,51
				Иммунотоксичность	0,94
Xc	4	1000	0,66	Канцерогенность	0,51
				Иммунотоксичность	0,98
Xd	4	2000	1,48	Канцерогенность	0,52
				Иммунотоксичность	0,75
Xe	4	1600	0,68	Иммунотоксичность	0,98
Xf	4	1000	0,80	Канцерогенность	0,52
				Иммунотоксичность	0,76
Xg	4	1000	0,26	Канцерогенность	0,52
				Иммунотоксичность	0,60
Xh	4	500	0,06	Канцерогенность	0,54
				Иммунотоксичность	0,92
XI	4	1800	0,51	Гепатотоксичность	0,59
				Канцерогенность	0,63
XII	4	550	1,39	Канцерогенность	0,50
XIII	5	3000	0,38	Канцерогенность	0,58
XIV	5	3000	0,07	Гепатотоксичность	0,59
				Канцерогенность	0,58
XV	3	92	2,39	Гепатотоксичность	0,58
				Канцерогенность	0,52
XVIa	5	4000	2,25	-	-
XVIb	4	2000	1,1	-	-
XVIc	5	4000	2,96	Канцерогенность	0,50
				Мутагенность	0,57
XVIId	4	1502	3,35	-	-
XVIIa	4	2000	4,62	Мутагенность	0,58
XVIIb	4	2000	5,01	Мутагенность	0,50
XIXa	4	1186	0,66	-	-

XIXb	4	500	2,52	Канцерогенность	0,58
				Мутагенность	0,56
				Канцерогенность	0,53
XXa	5	2400	2,64	Канцерогенность	0,57
XXb	4	500	4,5	Мутагенность	0,52
				Канцерогенность	0,53
				Канцерогенность	0,53
XXIIa	4	500	5,12	Гепатотоксичность	0,51
XXIIb	4	500	5,12	-	-
XXIIc	4	500	7,14	Иммунотоксичность	0,86
XXIIIa	4	500	4,78	-	-
XXIIIb	4	800	4,48	Гепатотоксичность	0,65
XXIIIc	4	324	6,92	Канцерогенность	0,55
XXIVa	4	2850	2,47	Гепатотоксичность	0,55
				Канцерогенность	0,60
XXIVb	4	2850	2,9	Мутагенность	0,85
				Гепатотоксичность	0,50
				Канцерогенность	0,52
XXIVc	4	1000	1,73	Гепатотоксичность	0,50
				-	-
XXIVd	3	1000	2,39	Гепатотоксичность	0,51
XXIVe	4	1000	2,04	-	-
XXVIa	4	1000	3,44	Гепатотоксичность	0,50
XXVIb	4	785	4,75	Мутагенность	0,61
XXVIc	3	105	4,31	Гепатотоксичность	0,50
				Гепатотоксичность	0,50
XXVI d	4	1000	4,06	Гепатотоксичность	0,51
XXVIe	4	785	3,46	Гепатотоксичность	0,58
XXVIf	4	785	3,72	Мутагенность	0,51
XXVIh	4	1644	3,47	-	-
				-	-

Можно сделать вывод, что полученные гибридные 1,3,5-триазины преимущественно относятся к IV-V классу токсичности и имеют высокие прогнозируемые значения LD₅₀. Некоторые соединения могут проявлять канцерогенную и мутагенную активность и гепатотоксичность, но вероятность этого не высокая.

2.3.3 Исследование антибактериальной активности по отношению к культурам *E. coli* и *S. aureus*

В литературе представлены работы по целенаправленному поиску гибридных триазинов с антибактериальной активностью [118-119].

Среди гибридных молекул, имеющих 1,3,5-триазиновый цикл и линейно связанный гетероциклический фрагмент и обладающих антибактериальным действием можно выделить: - производные бензтиазола и кумарина [147-148]; - производные тиазола [96,149-151]; - производные хинолина [97, 120-124]; - производные фталимида [98]; - производные пиразола и морфолина [152-155]; - производные тиазина [99]; - производные тиадиазола [100]; - производные индола и 1,2,4-триазина [101]; - производные бензимидазола [156].

Среди гибридных молекул, имеющих 1,3,5-триазиновый цикл, конденсированный с дополнительным гетероциклическим, и обладающих антибактериальным действием можно выделить: - производные тиенопиримидотриазинов, тиенотриазинов [102]; - производные тиазолотриазинов [104]. Среди производных пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов встречаются вещества, обладающие антибактериальной активностью [49].

В связи с этим нами было исследовано антибактериальное действие для синтезированных соединений [109, 115-116, 128-130, 135]. За проведенные исследования автор выражает благодарность группе медико-биологического факультета под руководством д.б.н., проф. Холявка Марины Геннадьевны.

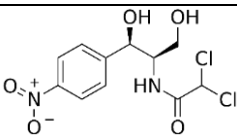
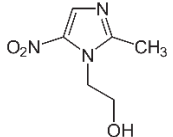
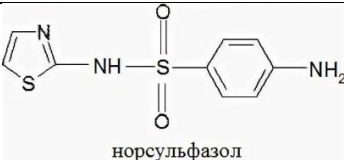
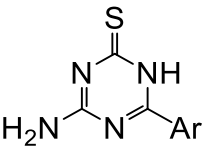
Для исследования антимикробной активности различных соединений по отношению к культурам *E. coli* и *S. aureus* применяли *in vitro* микрометод двукратных серийных разведений в жидкой среде.

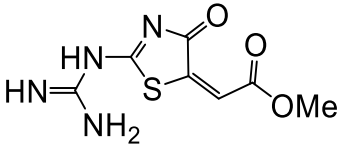
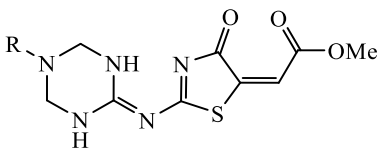
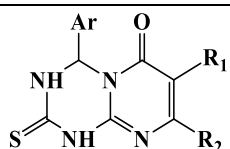
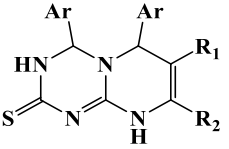
При приготовлении рабочего раствора навеску исследуемого вещества массой 2 мг растворяли в 3,9 мл ДМСО. Из полученного раствора с концентрацией 512 мкг/мл готовили разведением объемом по 200 мкл с

убывающими в геометрической прогрессии с коэффициентом 2 концентрациями от 512 до 0,25 мкг/мл.

Суспензию живых клеток патогена готовили методом прямого суспендирования в стерильной среде LB. Суспензии *E. coli* и *S. aureus* вносили по 100 мкл в лунки планшета с подготовленными растворами исследуемых веществ. После инкубации в течение суток при температуре 37 °С добавляли по 20-80 мкл 0,01% раствора резазурина и устанавливали минимальную ингибирующую концентрацию по изменению окраски как величину наименьшей концентрации исследуемого вещества, предотвращающей видимый рост бактерии. В розовый цвет окрашиваются живые клетки, в синий – мертвые [157]. Результаты испытаний приведены в таблице 2.36.

Таблица 2.36 Результаты антибактериальных испытаний

Шифр	Структура	<i>E. Coli</i>	<i>S. aureus</i>
		Концентрация, мкг/мл	
Левомецетин		128	256
Метронидазол		128	256
Норсульфазол	 норсульфазол	128	256
VII			
VIIa	Ar=C ₆ H ₅	256	256
VIIc	Ar= 4-OCH ₃ C ₆ H ₅	256	256
VII d	Ar= 4-ClC ₆ H ₅	256	256

VIII		256	256
X			
Xa	R= изопропил	256	256
Xb	R= бутил	256	256
Xc	R= пентил	256	256
Xd	R = 4-OCH ₃ C ₆ H ₅	256	256
Xe	R = 2-OCH ₃ C ₆ H ₅	256	256
Xf	R= циклогексил	256	256
XXIV			
XXIVa	Ar=-C ₆ H ₅ ; R ₁ =H; R ₂ =-CH ₃	256	256
XXIVb	Ar=3-NO ₂ C ₆ H ₅ ; R ₁ =H; R ₂ =-CH ₃	256	256
XXIVc	Ar=-C ₆ H ₅ ; R ₁ =-COOC ₂ H ₅ ; R ₂ =H	256	256
XXIVd	Ar=2-ClC ₆ H ₅ ; R ₁ =-COOC ₂ H ₅ ; R ₂ =H	256	256
XXIVe	Ar=4-CH ₃ C ₆ H ₅ ; R ₁ =-COOC ₂ H ₅ ; R ₂ =H	256	256
XXVI			
XXVIa	Ar=C ₆ H ₅ ; R ₁ =-COOC ₂ H ₅ ; R ₂ =CH ₃	256	128
XXVIb	Ar=4-ClC ₆ H ₅ ; R ₁ =-COOC ₂ H ₅ ; R ₂ =CH ₃	256	256
XXVIc	Ar=3-NO ₂ C ₆ H ₅ ; R ₁ =-COOC ₂ H ₅ ; R ₂ =CH ₃	256	256
XXVI d	Ar=4-CH ₃ C ₆ H ₅ ; R ₁ =-COOC ₂ H ₅ ; R ₂ =CH ₃	256	256
XXVIe	Ar=4-OCH ₃ C ₆ H ₅ ; R ₁ =-COOC ₂ H ₅ ; R ₂ =CH ₃	256	256
XXVI f	Ar=4-FC ₆ H ₅ ; R ₁ =-COOC ₂ H ₅ ; R ₂ =CH ₃	256	256
XXVI h	Ar=C ₆ H ₅ ; R ₁ =-COCH ₃ ; R ₂ =CH ₃	256	256

Как видно из таблицы 2.35 синтезированные соединения демонстрируют активность в отношении золотистого стафилококка сравнимую с внедренными в практику антибиотиками.

2.3.4 Исследование антикоагулянтной активности на примере ингибирования тромбина, факторов свертывания Ха и XIa

Для 1,3,5-триазинов, имеющих в своей структуре дополнительный хинолиновый цикл было проведено исследование антикоагулянтной активности на панели факторов свертывания крови. Выбор именно этих соединений обусловлен доказанной антикоагулянтной активностью соединений, содержащих гидрохинолиновый каркас [158-160], а также тем, что хинолиновый цикл входит в структуру внедренных в практику антикоагулянтов. Осуществлен первичный скрининг *in vitro* с целью определения относительной ингибирующей активности в отношении тромбина и факторов свертывания Ха и XIa (Таблица 2.37). Антикоагулянтную активность исследовали в Центре коллективного пользования ЦТП ФХФ РАН «Современные методы экспериментальной биофизики». Для исследования ингибирования тромбина и факторов свертывания Ха и XIa различными соединениями измеряли кинетику гидролиза специфичных по отношению к каждому из этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых веществ. В случае фактора Ха использовали специфичный низкомолекулярный хромогенный субстрат S2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA•2HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA), для фактора XIa субстрат S2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA•HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA), для тромбина был использован субстрат Tos-Gly-Pro-Arg-NH-Ph [36].

Как оказалось, соединения не проявляют ингибирующей активности в отношении тромбина и фактора XIa, однако триазины **XXIII** умеренно ингибируют фактор Ха, а триазин **XXIIIa** является эффективным ингибитором фактора Ха [125, 126]. То есть исследуемая матрица является перспективной платформой для создания селективных ингибиторов фактора Ха за счет оптимизации ее структуры.

Таким образом, синтезированные соединения являются перспективными платформами для получения комбинаторных библиотек биологически активных веществ ряда 1,3,5-триазина.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

Контроль за ходом реакций, качественный и количественный анализ реакционных смесей, определение индивидуальности и установление структуры полученных соединений осуществлялись методами тонкослойной хроматографии (ТСХ), масс-спектрометрии, хромато-масс-спектрометрии, ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, элементного анализа.

ТСХ проводилась на пластинах Silufol UV-254 (Merck), элюенты – индивидуальные органические растворители (бензол, хлороформ, этилацетат, ацетон, этанол) и их смеси в различных соотношениях, проявитель – УФ-лампа, пары иода.

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборах Bruker AC (250-400 МГц) в ДМСО- d_6 относительно тетраметилсилана (ТМС). Спектры ЯМР ^{13}C сняты на приборе Bruker WM250 в ДМСО- d_5 относительно ТМС. Масс-спектры снимались на приборе LKB 9000 с вводом вещества в ионный источник, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. ИК-спектры регистрировали на ИК-спектрометре Vertex 70 с использованием приставки НПВО Platinum ATR («Bruker»).

Хромато-масс-спектрометрический анализ был выполнен на приборном комплексе Agilent Technologies 7890B GC System с масс-селективным детектором Agilent Technologies 5977A MSD. Температура узла ввода пробы – 280 °С, аналитического интерфейса — 150/230 °С.

N-карбамимидоилпиперидин-1-карбоксимидамид (Ia),

N-карбамимидоилморфолин-4-карбоксимидамид (Ib)

0,01 моль морфолина (пиперидина) растворяли в 50 мл изопропилового спирта. Затем небольшими порциями прилили эквимольное количество HCl. Выпавший после длительного выдерживания осадок отфильтровали, промыли ацетоном. Эквимольные количества полученного гидрохлорида морфолина

(пиперидина) и дициандиамида кипятили в бутаноле 5-8 часов. Бутанол удаляли на ротационном испарителе. К гидрохлориду морфолил(пиперидинил)бигуанида добавили раствор метилата натрия в метаноле. Выпавший осадок хлорида натрия отфильтровали. Метанол отогнали на роторном испарителе. Осадок высушили. Выход 60-69%.

N-карбамидоиндолин-1-карбоксимидамид (Ic),

N-карбамимидоил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксимидамид (Id)

Смесь эквимольных количеств дициандиамида соответствующего амина и соляной кислоты в изопропиловом спирте кипятили 5-7 часов. Выпавший осадок гидрохлорида бигуанида отфильтровывали и высушивали. Затем обрабатывали избытком NaOH (концентрированный раствор) и доводили до кипения, выпавший осадок отфильтровывали и высушили. Выход 61-70%.

4-(индолин-1-ил)-6-фенил-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин (IIa),

4-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)-6-фенил-1,6-дигидро-

[1,3,5]триазин-2-иламин (IIb)

Смесь 0,01 моль бигуанидов **I c-d** и 0,01 моль бензальдегида кипятили в метаноле в присутствии каталитических количеств метилата натрия в течение 6 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход 45-48%.

4-(индолин-1-ил)-6-(3-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-амин (IIIa),

4-(индолин-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-амин (IIIb), 4-(3,4-

дигидрохинолин-1(2H)-ил)-6-(3-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-амин (IIIc),

4-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-6-(*p*-толил)-1,3,5-триазин-2-амин (IIIд)

Смесь 0,01 моль бигуанида **I c-d** и 0,01 моль соответствующего арилальдегида кипятили в метаноле в присутствии каталитических количеств метилата натрия в течение 6-10 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход 35-70%.

4-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (IVa),

4-(3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (IVb),

4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (IVc),

4-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (IVd)

Смесь 0,01 моль соответствующего бигуанида **I a-d** и 0,011 моль диметилацетата N,N-диметилформамида кипятили в изопропиловом спирте в течение 3-5 часов. Выпавший по охлаждению осадок отфильтровали, промывали изопропиловым спиртом и высушили. Выход 52-85%.

4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиол (Va),

4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиол (Vb),

4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиол (Vc)

К раствору 0,01 моль КОН в этаноле добавили 0,01 моль соответствующего бигуанида **I a-c**) и 0,011 моль сероуглерода. Смесь кипятили 8-12 часов. Реакционную массу вылили в воду и прилили HCl до слабокислой среды. Выпавший осадок отфильтровали и высушили. Выход 46-81%.

4-амино-1,3,5-триазин-2-тиол (VI)

Смесь 0,01 моль амидинотиомочевины и 0,011 моль диметилацетата N,N-диметилформамида кипятили в изопропиловом спирте в течение 8 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом и высушивали на воздухе. Выход 85%.

4-амино-6-фенил-1,3,5-триазин-2-тиол (VIIa), 4-амино-6-(3-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-тиол (VIIb), 4-амино-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-тиол (VIIc), 4-амино-6-(4-хлорфенил)-1,3,5-триазин-2-тиол (VIId), 4-амино-6-(*p*-толил)-1,3,5-триазин-2-тиол (VIIe), 4-амино-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-тиол (VIIf)

Смесь 0,01 моль амидинотиомочевины и 0,01 моль соответствующего арилальдегида кипятили в изопропиловом спирте в течение 6-8 часов. Выпавший по охлаждению осадок отфильтровывали, промывали горячим хлороформом и высушивали. Выход 46-68%.

(2Z)-[2[(диаминометилен)амино]-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетат VIII

Смесь амидинотиомочевины (0,01 моль) и диметил ацетилендикарбоксилата (0,01 моль) в присутствии каталитического количества *p*-TsOH (5 моль %) выдерживали при комнатной температуре при перемешивании в метаноле в течение 2 часов. Полученный осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из метанола.

Метил (Z)-2-(2-((5-изопропил-1,3,5-триазиан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетат (Xa), метил (Z)-2-(2-((5-бутил-1,3,5-триазиан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетат (Xb), метил (Z)-2-(2-((5-пентил-1,3,5-триазиан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетат (Xc), метил (Z)-2-(2-((5-(4-метоксибензил)-1,3,5-триазиан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетат (Xd), метил (Z)-2-(2-((5-(2-метоксибензил)-1,3,5-триазиан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетат (Xe), метил (Z)-2-(2-((5-циклогексил-1,3,5-триазиан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетат (Xf), метил (Z)-2-(4-оксо-2-((5-(пиридин-3-илметил)-1,3,5-триазиан-2-илиден)амино)тиазол-5(4H)-илиден)ацетат (Xg), метил (Z)-2-(2-((5-(фуран-2-илметил)-1,3,5-триазиан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетат (Xh)

Смесь метил (2Z)-[2[(диаминометилен)амино]-4-оксотиазол-5(4H)-илиден]ацетата VIII (0,001 моль), первичного алифатического амина (0,001 моль), и формальдегида (37%) (0,002 моль) нагревали в изопропиловом спирте в течение 3-5 ч. Осадок, образовавшийся после охлаждения до комнатной температуры, отфильтровали и высушили. Выход 39-60%.

4-Метил-6-оксопиримидин-2-илтиомочевина (XI)

Горячий раствор амидинотиомочевины (0,001 моль) в смеси диоксан/диметилформамид в соотношении 2 : 1 добавляли к горячему раствору

ацетоуксусного эфира (0,001 моль) в этом же растворителе, смесь кипятили в течение 7-8 часов. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, к остатку добавляли 100 мл изопропилового спирта. Полученный осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом и высушивали. Выход 82%.

Этил 4-метил-2-тиуреидопиримидин-5-карбоксилат (XII)

Горячий раствор амидинотиомочевины (0,001 моль) в диоксане добавляли к горячему раствору этоксиметиленацетоуксусного эфира (0,001 моль) в смеси диоксан/диметилформамид в соотношении 2 : 1, смесь кипятили в течение 7-8 часов. Выливали реакционную массу в 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, к осадку добавляли ацетон, кипятили и отфильтровывали горячим. Полученный осадок высушивали. Выход 74%.

Этил 6-оксо-2-тиуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (XIII)

Горячий раствор амидинотиомочевины (0,001 моль) в диоксане добавляли к горячему раствору диэтил этоксиметиленмалоната (0,001 моль) в смеси диоксан/диметилформамид в соотношении 2 : 1, смесь кипятили в течение 7-8 часов. Выливали реакционную массу в 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, к осадку добавляли ацетон, кипятили и отфильтровывали горячим. Полученный осадок высушивали. Выход 64%.

6-Оксо-4-(4-хлорфенил)-5-циано-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-илиотиомочевина (XV)

Смесь 0,001 моль амидинотиомочевины и 0,00105 моль этил 3-(4-хлорфенил)-2-цианоакрилата кипятили в диоксане в течение 10 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали горячим ацетоном и высушивали на воздухе. Выход 41%.

N-(4-(Пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)бензамид (XVIa), N-(4-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)бензамид (XVIb), N-(4-(индолин-1-ил)-1,3,5-

**триазин-2-ил)бензамид (XVIc), N-(4-(3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3,5-
триазин-2-ил)бензамид (XVIId)**

Смесь 0,001 моль 1,3,5-триазина **IVa-d** и 0,0011 моль бензоилхлорида в минимальном количестве пиридина кипятили 5 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывая изопропиловым спиртом, затем перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт-диоксан. Выход 65-83%.

N-фенилкарбонил-N-[4-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-бензамид (XVI' b), N-фенилкарбонил-N-[4-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-бензамид (XVI'c)

Смесь 0,001 моль 1,3,5-триазина **IVa-d** и 0,0022 моль бензоилхлорида в минимальном количестве пиридина кипятили 5 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывая изопропиловым спиртом, затем перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт-диоксан. Выход 51-58%.

N-(4-(индолин-1-ил)-6-фенил-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-ил)бензамид (XVIIa), N-(4-(3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-6-фенил-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-ил)бензамид (XVIIb)

Смесь 0,01 моль 4-фенилдигидро-1,3,5-триазина (**IIa-b**) и 0,0011 моль бензоилхлорида в минимальном количестве пиридина кипятили 5 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывая изопропиловым спиртом, затем перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт-диоксан. Выход 65-83%.

4-(метилтио)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-амин (XIXa), 4-(индолин-1-ил)-6-(метилтио)-1,3,5-триазин-2-амин (XIXb), 2-[4-амино-6-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-илтио)-N-фенилацетамид (XXa), 2-((4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-N-(м-толил)ацетамид (XXb)

К раствору 0,01 моль соответствующего 4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиола (**Vb-c**) в метаноле прилили 0,0105 моль метилата натрия. Метанол отогнали на роторном испарителе. Образовавшуюся натриевую соль растворили в

диметилацетамиде. Добавили 0,01 моль соответствующего алкилятора (йодистого метила или хлорацетанилида). Реакционную массу перемешивали в течение 8-12 ч, вылили в воду. Выпавший осадок отфильтровали и высушили. Затем перекристаллизовали из смеси изопропиловый спирт-диоксан. Выход 35-61%.

2-[(4-амино-6-(индолин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио]-1-(4-(4-хлорфенил)-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (XXIIa), 2-((4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(2,2,4,7-тетраметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (XXIIb), 2-((4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(4-(4-хлорфенил)-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (XXIIc), 2-[(4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио]-1-(4-(4-хлорфенил)-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (XXIIId), 2-((4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(2,2,4,7-тетраметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (XXIIe), 2-((4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(4-(4-хлорфенил)-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (XXIIIf), 2-((4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(4-(4-хлорфенил)-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (XXIIg), 2-((4-амино-6-фенил-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(2,2,4-триметил-4-фенил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (XXIIh)

К раствору 0,01 моль 4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиола (V, VI или VII) в метаноле прилили 0,0105 моль метилата натрия. Метанол отогнали на ротаторном испарителе. Образовавшуюся натриевую соль растворили в диметилацетамиде, добавили 0,01 моль соответствующего N-хлорацетилгидрохинолина. Реакционную массу перемешивали в течение 8-12 ч, вылили в воду. Выпавший осадок отфильтровали и высушили. Затем перекристаллизовали из смеси изопропиловый спирт-диоксан. Выход 46-73%.

8-метил-4-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он (XXIVa), 8-метил-4-(3-нитрофенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-

тетрагидро-6*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (XXIVb), этил 6-оксо-4-фенил-2-тиоксо-1,3,4,6-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXIVc), этил 6-оксо-4-(2-хлорфенил)-2-тиоксо-1,3,4,6-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXIVd), этил 6-оксо-2-тиоксо-4-(*p*-толил)-1,3,4,6-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXIVe)

1 метод: 0,001 моль (6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевины XI или XIII и 0,0012 моль соответствующего арилкарбальдегида кипятили в смеси изопропанол/диметилформаид в соотношении 1:2 в течение 12-16 часов. Остывшую реакционную массу выливали в 100 мл холодной дистиллированной воды, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси диоксан/ДМФА. Выход 44-81%

2 метод: 0,001 моль 4-амино-6-арил-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-тиола VII и 0,00105 моль ацетоуксусного эфира (или диэтил этоксиметиленмалоната) кипятили в смеси изопропанол/диметилформаид в соотношении 1:2 в течение 10-12 часов. Остывшую реакционную массу выливали в 100 мл холодной дистиллированной воды, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси диоксан/ДМФА. Выход 49-73%

Этил 4,6-дифенил-8-метил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXVIa), этил 4,6-бис(4-хлорфенил)-8-метил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXVIb), этил 4,6-бис(3-нитрофенил)-8-метил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXVIc), этил 8-метил-2-тиоксо-4,6-ди-(*p*-толил)-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXVIId), этил 4,6-бис(4-метоксифенил)-8-метил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXVIe), этил 4,6-бис(4-фторфенил)-8-метил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-

a)[1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXVI_f), метил 4,6-бис(4-хлорфенил)-8-метил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилат (XXVI_g), 1-(8-метил-4,6-дифенил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-ил)этан-1-он (XXVI_h)

1 метод: Смесь 0,0025 моль амидинотиомочевины, 0,0025 моль этилацетоацетата (метилацетоацетата или ацетилацетона), 0,005 моль арилальдегида, 0,01 мл HCl (37%) в 5 мл этанола выдерживали при нагревании в течение 8-10 ч. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол/диметилфориамид в соотношении 2:1. Выход 35-45%

2 метод: Смесь 0,0025 моль 6-амино-4-арил-3,4-дигидро-1,3,5-триазин-2(1H)-тиона, 0,0025 моль этилацетоацетата (метилацетоацетата или ацетилацетона), 0,0025 моль арилальдегида, 0,01 мл HCl (37%) в 5 мл этанола выдерживали при нагревании в течение 8-10 ч. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол/диметилфориамид в соотношении 2:1. Выход 29-33%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что разработка методов синтеза новых гибридных 1,3,5-триазинов с дополнительным гетероциклическим фрагментом, линейно связанным или конденсированным с основным циклом, является перспективным направлением для синтеза биологически-активных соединений, обладающих широким спектром биологической активности.

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

1) Установлено, что реакция N,N-дизамещенных бигуанидинов, в которых концевой атом азота включен в алифатический цикл пиперидина, морфолина, индолина или тетрагидрохинолина с моноэлектрофильными реагентами: арилальдегидами, диметилацеталем N,N-диметилформамида, сероуглеродом приводит к замыканию 1,3,5-триазинового цикла, содержащего реакционноспособные амино- или меркаптогруппу. Найдено, что в реакции с бензальдегидом образуются дигидро-1,3,5-триазины, в то время как с замещенными арилальдегидами протекает дальнейшая ароматизация с образованием 1,3,5-триазинов.

2) На примере метил (2Z)-[2[(диаминометилен)амино]-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетата показано, что тиазол-2-илгуанидины, полученные на основе амидинотиомочевины, в условиях реакции Манниха с аминами и двукратным избытком формальдегида приводят к образованию N-1,3,5-триазиан-2-илиден-N-1,3-тиазол-2-аминов, представляющих интерес как потенциальные физиологически активные соединения. Найдено, что пиримидин-2-илтиомочевины в этих условиях в реакцию формирования 1,3,5-триазинового цикла не вступают.

3) Найдено, что в реакции ацилирования амино-1,3,5-триазинов протекают в достаточно жестких условиях – при нагревании в пиридине в течение 2-5 часов. В случае введения в реакцию гидрированных аминотриазинов процесс протекает селективно по экзоциклической аминогруппе.

4) Показано, что в реакциях алкилирования 4-амино-1,3,5-триазин-2-тиолов участвует только меркаптогруппа. Использование *N*-хлорацетилпроизводных гидрохинолинов в качестве алкиляторов позволяет ввести в молекулу продуктов дополнительный фармакофорный фрагмент.

5) Доказано, что реакции 4-оксопиримидин-2-илтиомочевин с арилальдегидами и 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионов с ацетоуксусным эфиром или этоксиметиленмалоновым эфирам протекают региоселективно с образованием 4-арил-2-тиоксо-3,4-дигидро-1*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6(2*H*)-онов.

6) Найдено, что с максимальным выходом реакции Биджинелли с участием амидинотиомочевины или 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионов, арилальдегида и β-кетозфира (β-дикетона) притекает при кипячении смеси исходных реагентов в этаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. Показано, что при использовании амидинотиомочевины в качестве нуклеофильного реагента в реакции участвует две молекулы арилальдегида. Установлено, что процессы протекают диастереоселективно с образованием пары *R,R*- и *S,S*-энантиомеров 8-метил-4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов.

7) Для некоторых полученных соединений экспериментально установлена ингибирующая активность по отношению к фактору свертывания крови Ха, а также антимикробная активность по отношению к культурам *E. coli* и *S. aureu*.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с поиском новых сфер применения синтезированных соединений, в том числе в качестве биологически активных соединений, а также с использованием разработанных методик для получения комбинаторных библиотек 1,3,5-триазинов, содержащих заданные заместители, с широким спектром практически полезных свойств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крыльский Д. В. Неожиданные циклизации в ряду арилбигуанидов / Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев, М. М. Либерман, Ю. А. Ковыгин // Вестник Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2004. – № 2. – С. 38-39.
2. Крыльский Д. В. Арилбигуаниды в синтезе триазинсодержащих гетероциклов / Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев, М. М. Либерман, А. С. Соловьев // Вестник Воронеж. гос. ун-та. Сер. Хим. Био. Фар. – 2003. – № 2. – С. 38-40.
3. Pascal D. Regioselective synthesis of imidazo[1,2-a][1,3,5]triazines and 3,4-dihydroimidazo[1,2-a][1,3,5]triazines from [1,3,5]triazin-2,4-diamines / D. Pascal, G. Christiane, C. Huixiong // Tetrahedron – 2013. – Vol. 69. – P. 3867-3871.
4. The computer-aided discovery of novel family of the 5-HT₆ serotonin receptor ligands among derivatives of 4-benzyl-1,3,5-triazine / Dorota Łażewska [et al] // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 135. – P. 117-124.
5. Синтез N-замещенных 2,4-диамино-1,3,5-триазинов, содержащих пиридилные радикалы / Кошелев В. Н. [и др.] // Журнал органической химии. – 1995. – Т. 32. вып. 2. – С. 291-294.
6. Синтез и свойства производных сим-триазина. 7. Синтез пиридилзамещенных 2-амино- и 2,4-диамино-сим-триазинов / В. И. Келарев [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1988. – №5. – С. 674-680.
7. Синтез и свойства производных сим-триазина. 9. Синтез 2-амино- и 2,4-диамино-сим-триазинов, содержащих фурановые фрагменты / В. И. Келарев [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1992. – № 9. – С. 1250-1256.
8. Hybrid Molecules Composed of 2,4-Diamino-1,3,5-triazines and 2-Imino-Coumarins and Coumarins. Synthesis and Cytotoxic Properties / A. Makowska, [et al] // Molecules. – 2018. – Vol. 23. – № 7. – 16 с.
9. Ruthenium-catalyzed synthesis of tri-substituted 1,3,5-triazines from alcohols and biguanides / M. Zeng [et al.] // New Journal of Chemistry. – 2016. – Vol. 40. – № 10. – P. 8225-8228.

10. Chaurasia S. R. Graphene oxide as a carbo-catalyst for the synthesis of tri-substituted 1,3,5-triazines using biguanides and alcohols / S. R. Chaurasia, R. Dange, B. M. Bhanage // *Catalysis Communications*. – 2020. – Vol. 137. – P. 105933.
11. Ruthenium-catalyzed synthesis of arylethyl 1,3,5-triazines from arylallyl alcohols and biguanides / M. Zeng [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – Vol. 16. – № 33. – P. 6140-6145.
12. Vanderhoek R. Bis(dimetilamino)-s-triazinyl anti-inflammatory agents / R. Vanderhoek, G. Allen, J. A. Settepani // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16. – № 11. – P. 1305-1311.
13. Copper-catalyzed synthesis of substituted 2,4-diamino-1,3,5-triazines from 1, 1-dibromoalkenes and biguanides / C. Zhang [et al.] // *Organic letters*. – 2017. – Vol. 19. – № 15. – P. 3947-3949.
14. Visible-light-promoted [5+ 1] annulation initiated by electron-donor–acceptor complexes: synthesis of perfluoroalkyl-s-triazines / R. Wang [et al.] // *Organic letters*. – 2019. – Vol. 21. – № 9. – P. 3072-3076.
15. Reaction of Biguanides and Related Compounds. XIV. Cyclization of Amidinothioureas with Some Carbonyl Compounds / M. Furukawa [et al.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1978. – Vol. 26. – № 1. – P. 314-317.
16. Кружилин А. А. Синтез новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе производных амидинотиомочевины : дисс. канд. хим. наук / А. А. Кружилин ; Воронежский государственный университет – Воронеж, 2019. – 146 с.
17. 3,4-Dihydro-1,3,5-triazin-2(1H)-ones as the first dual BACE-1/ GSK-3 β fragment hits against Alzheimer's disease / F. Prati [et. al.] // *ACS Chem. Neuroscience* – 2015. – Vol. 6. – № 10. – P. 1665-1682
18. A preparation method of trifluoroethylene compound: пат. CN113149917 Китай: МПК C07D251/16; A61P35/00 / L.Y. Rong; заявитель и патентообладатель

Zhejiang University of Technology. – № 202110479051.7; заявл. 30.04.2021; опубл. 23.07.2021. – 7 с.

19. New fluoro intermediates for herbicidal sulfonylureas / G. Hamprecht [et. al.] // Society of Chemical Industry. Pestic Sci. – 1999. – Vol. 55. – P. 566-614.

20. Herbicidal Azines: пат. WO2014064094 (A1): МПК А01N43/66; А01N43/68; С07С279/18; С07D251/42; С07D251/48 / Newton T. W.; заявитель и патентообладатель BASF SE – No WO2013EP72055; заявл. 22.10.2013; опубл. 01.05.2014. – 136 с.

21. Biswas S. One-Step Synthesis of 2-Amino-(5H)-pyrimido[5,4-b]indoles, Substituted 2-(1,3,5-triazin-2-yl)-1H-indoles, and 1, 3, 5-Triazines from Aldehydes / S. Biswas, S. Batra // European Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 2012. – № 18. – P. 3492-3499.

22. An efficient ruthenium-catalyzed dehydrogenative synthesis of 2,4,6-triaryl-1,3,5-triazines from aryl methanols and amidines / F. Xie [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2014. – Vol. 12. – № 17. – P. 2761-2768.

23. Transition Metal-Free sp³ C–H Functionalization of Arylacetic Acids for the Synthesis of 1,3,5-Triazines / S. D. Pardeshi [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 2018. – № 18. – P. 2098-2102.

24. Copper-catalyzed oxidative C (sp³)–H functionalization for facile synthesis of 1,2,4-triazoles and 1,3,5-triazines from amidines / H. Huang [et al.] // Organic letters. – 2015. – Vol. 17. – № 12. – P. 2894-2897.

25. Tiwari A. R. Polythene glycol (PEG) as a reusable solvent system for the synthesis of 1,3,5-triazines via aerobic oxidative tandem cyclization of benzylamines and N-substituted benzylamines with amidines under transition metal-free conditions / A. R. Tiwari, B. M. Bhanage // Green Chemistry. – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 144-149.

26. Design and synthesis of 2-amino-6-(1H, 3H-benzo [de] isochromen-6-yl)-1, 3, 5-triazines as novel Hsp90 inhibitors / A. Suda [et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2014. – Vol. 22. – № 2. – P. 892-905.

27. Methods and compositions involving miRNA and miRNA inhibitor molecules: пат. EP 2 197 858 Европа : МПК C07D251/54; C07D401/12; C07D403/12; C07D251/70; C07D403/04; C07D405/12; A61K31/53; A61P3/06; A61P35/00 / H.G. Cheon, K-R. Kom, S.D. Rhee, W.H Jung, J.C. Lee; заявитель и патентообладатель HanAll Biopharma Co. – № 087935623; заявл. 28.08.2008; опубл 02.07.2014. – 28 с.
28. A novel metformin derivative, HL010183, inhibits proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells / M. Koh [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21. – P. 2305–2313.
29. Takagi K. Reactions of triacetylmethane with monosubstituted hydrazines and amidine analogues. Syntheses of 4-acetyl-3,5-dimethylpyrazole amidinohydrazone and 1,3,5-triazine derivatives / K. Takagi, A. Bajnati, M. Hubert-Habart // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 1990. – Vol. 27. – № 6. – P. 1565-1568.
30. Solution- and solid-phase synthesis of combinatorial libraries of trisubstituted 1,3,5-triazines / T. Masquelin [et al.] // *Heterocycles* – 1998. – Vol. 48. – P. 2489-2505.
31. 3. Dolzhenko V. A. Synthetic routes towards pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazines (Review). / V. A. Dolzhenko // *Heterocycles*. – 2011. – Vol. 83. – № 7. – P. 1489-1525.
32. Потапов А. Ю. Трехкомпонентная конденсация 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо-[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламинов с формалином и первичными аминами / А. Ю. Потапов, А. С. Шестаков, В. Н. Вережников, Х. С. Шихалиев // *Журнал органической химии*. – 2011. – Т. 47, вып. 7. – С. 1057-1059.
33. Шихалиев Х. С. 2-Аминобензимидазол в трехкомпонентной реакции циклизации с формальдегидом и первичными аминами / Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, Д. В. Крыльский // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2007. – № 2. – С.355-356.
34. Hydroxy- and aminomethylation of 1-methyl-2-amino-4-imidazolinone / S. M. Ramsh [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1991. – Vol. 27. – P. 601-603.
35. 1,2,3,4-Tetrahydro-6H-s-triazino[1,2-a]pyrimidin-6-ones - with fungicidal activity,

prepd from 2-amino-pyrimidines: пат. DE2452893(A1)/ Kay Ian Trevor; заявитель и патентообладатель – Imperial Chemical Industries Ltd – № DE19742452893; заявл. 07.11.1973; опубл 07.11.1974. – 18 с.

36. Synthesis and biological testing of 3-phenyloctahydropyrimido [1,2-a]-s-triazine derivatives / L. Lucry [et al.] // Journal of heterocyclic chemistry. – 2002. – Vol. 39. – № 4. – P. 663-670.

37. Волков В. С. Аминокислоты как катализаторы реакции связывания формальдегида с адениновым остатком в составе полиадениловой кислоты / В. С. Волков, Г. А. Иванова, А. М. Поверенный, Е. Д. Свердлов // Биоорганическая химия. – 1987. – Т. 13. – № 6. – С. 805-809.

38. Takahashi H. Formaldehyde-mediated modification of natural deoxyguanosine with amines: one-pot cyclization as a molecular model for genotoxicity / H. Takahashi, Y. Hashimoto // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2001. – Vol. 11. – № 5. – P. 729-731.

39. Hosmane R. S. Chemical modification of nucleic acid components: reactions of cytosine, cytidine, isocytosine, and adenine with methyl N-cyanomethanimidate / R. S. Hosmane, N. J. Leonard // The Journal of Organic Chemistry. – 1981. – Vol. 46. – № 7. – P. 1457-1465.

40. Annelation of guanosine by reaction with methyl N-cyanomethanimidate and sodium methoxide to give a tricyclic, fluorescent analog of adenosine / Y. S. Agasimundin [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1985. – Vol. 50. – № 14. – P. 2468-2474.

41. Synthesis and structure of a fluorescent, tricyclic analogue of 2'-deoxy-adenosine and of a prodrug by N-annelation of 2'-deoxyguanosine and 9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]guanine (acyclovir), respectively / S. Kumar [et al.] // Heterocycles (Sendai). – 1988. – Vol. 27. – № 12. – P. 2891-2901.

42. Kamal A. B. A one-pot synthesis of ring-fused 1,3,5-triazine-2,4(3H)-diones: Reactions with chlorocarbonyl isocyanate / A. Kamal, P. B. Sattur // Synthesis. – 1985.

– Vol. 1985. – № 09. – P. 892-893.

43. X-Ray Structure Determination and NMR Characterization of Some Fused Heterocycles with a 1,3,5-Triazine-2,4(*1H,3H*)-dione Ring. Reaction of 2-Amino-4(3H)-pyrimidinone with Chloroformyl Isocyanate / M. Sawada [et al.] // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1988. – Vol. 61. – № 6. – P. 2217-2219.

44. Kumar S. Nucleoside annelating agents: structures and electrophilic behavior of the products formed with N-chlorocarbonyl isocyanate / S. Kumar, N. J. Leonard // The Journal of Organic Chemistry. – 1988. – Vol. 53. – № 17. – P. 3959-3967.

45. Fused heterocyclic ring systems from amino-and thioxo-pyrimidine derivatives / M. R. Mahmoud [et al.] // Indian journal of chemistry. Sect. B: Organic chemistry, including medical chemistry. – 1996. – Vol. 35. – № 9. – P. 915-919.

46. 4-(Pyridin-4-yl)-1H-[1,3,5]triazin-2-one derivatives as GSK3-beta inhibitors for the treatment of neurodegenerative diseases пат. EP20080290617 / Lochead, Alistair; Saady, Mourad; Yaiche, Philippe; заявитель и патентообладатель – Sanofi-Aventis, ; Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation– № EP20080290617 ; заявл. 26.06.2008; опубл 26.06.2008. – 21 с.

47. Synthesis of some 2-(heteroaryl-amino)benzimidazoles and their cyclization with phosgene / R. Bossio [et al.] // Journal of heterocyclic chemistry. – 1985. – Vol. 22. – № 4. – P. 1147-1148.

48. Waly M. A. Syntheses and characterization of the pyrimido[1,2-][1,3,5]triazin-2(1H)-thione as a new ring system and antibacterial agent / M. A. Waly, M. I. Abou Dohara // Polish journal of chemistry. – 2009. – Vol. 83. – № 9. – P. 1601-1607.

49. Synthesis and heterocyclizations of 3,4-dihydroquinazolin-2-ylguanidine in the search of new anticancer agents / A. Dolzhenko [et al.] // Heterocycles. – 2009. – Vol. 78. – № 7. – P. 1761-1775.

50. 4-Amino-2,8-dimethyl-6H-pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6-one / N. Sachdeva [et al.] // Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2010. – Vol. 66. –

№ 8. – P. o2050-o2050.

51. Sachdeva N. Regioselective synthesis of pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6-ones via reaction of 1-(6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)guanidines with triethylorthoacetate: observation of an unexpected rearrangement / N. Sachdeva, A. V. Dolzhenko, W. K. Chui // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – Vol. 10. – № 23. – P. 4586-4596.

52. Lalezari I. The synthesis of 7,8-dihydroimidazo[1,2-e]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines, 8,9-dihydro-7*H*-pyrimido[1,2-e] pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines and 7,8,9,10-tetrahydro[1,3]diazepino[1,2-e]pyrazolo[1,5-a]triazines / I. Lalezari, S. Sadeghi-Milani // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1978. – Vol. 15. – № 1. – P. 171-173.

53. 2-Amino-4-(4-bromophenyl)-8-trifluoromethyl-3,4-dihydropyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6 (5*H*)-one / A. V. Dolzhenko [et al.] // *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. – 2009. – Vol. 65. – № 4. – P. o684-o684.

54. Гетероциклические системы на основе производных гуанидина и его структурных аналогов / Д.В. Крыльский [и др.] .- Воронеж : Воронеж. гос. ун-т, 2006 . – 200 с. – Тираж 200. 12,5 п.л. - ISBN 5-9273-1044-3.

55. Структура и амид-амидная таутомерия 4-гидроксипиримидинов. Метод ЯМР ¹³C в определении таутомерного состава / Г.М. Хейфец [и др.] // *Журнал органической химии*. – 2000. – Т. 36, вып. 9. – С. 1411-1424.

56. Квантово-химическое исследование пиримидин-4-онов. 2. Устойчивость в газовой фазе таутомеров пиримидин-2,4-диона, 2-тиоксо-, 2-селеноксо-, 2-амино- и 2-ацетиламинопиримидин-4-онов, а также их 6-метил- и 6-фенилзамещенных / М.Х. Мамарахмонов [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 2003. – № 10. – С. 1517-1524.

57. An efficient synthesis of 2,4,7-trisubstituted pyrimido [1,2-a][1,3,5]triazin-6-ones / N. Sachdeva [et al.] // *New Journal of Chemistry*. – 2015. – Vol. 39. – № 6. – P. 4796-4804.

58. Dolzhenko A. V. Simple synthesis of 2-amino-4-(het)aryl-4,6-dihydro-1(3)(11)*H*-

[1,3,5]triazino[2,1-b]quinazolin-6-ones [1] / A. V. Dolzhenko, W. K. Chui // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2008. – Vol. 45. – № 1. – P. 173-176.

59. Shaw J. T. Fused s-triazino heterocycles. I. s-triazino [2, 1-b] quinazolinones and s-triazino [1, 2-c] quinazolinone / J. T. Shaw, D. M. Taylor, F. J. Corbett, J. D. Ballentine // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1972. – Vol. 9. – № 1. – P. 125-130.

60. 5,6,8,8B,9-Pentaazanaphth[3,2,1-d,e]anthracene derivatives пат. EP20080290617 / Winter, Roland A. E. ; Villani, Thomas J; заявитель и патентообладатель – Ciba-Geigy Corporation – № US19730336573 ; заявл. 28.02.1973; опубл 27.05.1975. – 3 с.

61. 2,4-Diamino-6,8-dioxo-8H-pyrimido (1,2A)s-triazines - used as insecticides, prepd. from melamine deriv and malonate пат. DE19742450119/ Hoegerle, Karl; Ulrich. Brechbuehler, Hans; заявитель и патентообладатель – Ciba-Geigy Ag – № DE19742450119 ; заявл. 22.10.1974; опубл 30.04.1975. – 17 с.

62. Murty M. S. R. Synthesis of novel 3-carboethoxy-6-methyl-4-oxo-4H-pyrimido [1', 2': 5, 6]-[1, 3, 5] triazino [1, 2-a] benzimidazoles / M. S. R. Murty, T. Ramalingam, P. B. Sattur // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 1990. – Vol. 27. – № 4. – P. 949-950.

63. Dolzhenko A. V. Synthesis of ethyl 6-aryl-4-oxo-4, 6-dihydro-1 (12)(13) h-pyrimido-[2', 1': 4, 5][1, 3, 5] triazino [1, 2-a] benzimidazole-3-carboxylates / A. V. Dolzhenko, W. K. Chui, A. V. Dolzhenko // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2006. – Vol. 43. – № 6. – P. 1513-1521.

64. Ubeid M. T. An efficient, one-pot three-component synthesis of 4H-thiazolo [3,2-a][1,3,5] triazin-6-one derivatives / M. T. Ubeid, H. K. Thabet, S. A. El-Feky // *Heterocyclic Communications*. – 2016. – Vol. 22. – № 1. – P. 43-47.

65. Solov'eva-Yavits S. Y. Investigation of the reactivities and tautomerism of azolidines. 40. 2-iminothiazolidin-4-one in the mannich reaction / S. Y. Solov'eva-Yavits, S. M. Ramsh, A. I. Ginak // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1981. – Vol. 17. – P. 340-343.

66. Solov'eva S. Y. Investigation of the reactivities and tautomerism of azolidines. 41. "Anomalous" products of aminomethylation of 2-iminothiazolidin-4-one with aqueous formaldehyde and primary amines / S. Y. Solov'eva, S. M. Ramsh, A. I. Ginak // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1983. – Vol. 19. – P. 961-966.
67. Ramsh S. M. Heterophase N-aminomethylation of 5-arylidenepseudothiohydantoin by arylamines and aqueous formaldehyde in aromatic solvents: Effect of substituents in the heterocyclic substrate and the aryl amine on the efficiency of the process / S. M. Ramsh, N. L. Medvedskiy, S. O. Uryupov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2006. – Vol. 42. – № 7. – P. 948-954.
68. Forsberg J. H. Lanthanide(III) ion catalyzed reaction of ammonia and nitriles: Synthesis of 2,4,6-trisubstituted-s-triazines / J. H. Forsberg, V.T. Spaziano, S. P. Klump, K. M. Sanders // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1988. – Vol. 25. – № 3. – P. 767–770.
69. Tiwari A. R. iEDDA Reaction of the Molecular Iodine-Catalyzed Synthesis of 1,3,5-Triazines via Functionalization of the sp³ C–H Bond of Acetophenones with Amidines: An Experimental Investigation and DFT Study / A. R. Tiwari, S. R. Nath, K. A. Joshi, B. M. Bhanage // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82. – P. 13239–13249.
70. Reaction of 4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with guanidine. Synthesis of new 1,3,5-triazine derivatives / N. M. Chernov [et al.] // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85. – № 11. – P. 2578-2582.
71. Xu X. A Novel Straightforward Synthesis of 2,4-Disubstituted-1,3,5-triazines via Aerobic Copper-Catalyzed Cyclization of Amidines with DMF / X. Xu, M. Zhang, H. Jiang, J. Zheng, Y. Li // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16. – № 13. – P. 3540-3543.
72. Visible-Light-Mediated Generation of Nitrogen-Centered Radicals: Metal-Free Hydroimination and Iminohydroxylation Cyclization Reactions / J. Davies [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – Vol. 54. – P. 14017–14021.

73. Neunhoeffer H. Cycloadditionen mit Azabenzolen, X. Cycloadditionen mit 1, 3, 5-Triazinen / Neunhoeffer H., Bachmann M. // *Chemische Berichts Jahrg.* – 1975. – Vol. 108. – № 12. – P. 3877-3882.
74. Boger D. L. Diels-alder reactions of azadienes / D. L. Boger // *Tetrahedron.* – 1983. – Vol. 39. – № 18. – P. 2869-2939.
75. Shinde R. S. Synthesis and studies of novel piperidine-substituted triazine derivatives as potential anti-inflammatory and antimicrobial agents / R. S. Shinde, S. D. Salunke // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2015. – Vol. 7. – № 7. – P. 704-714.
76. Aryl-1, 3, 5-triazine derivatives as histamine H4 receptor ligands / D. Łażewska [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. – Vol. 83. – P. 534-546.
77. Synthesis and antiviral activity of benzimidazolyl-and triazolyl-1,3,5-triazines / A. R. Maarouf [et al.] // *Medicinal Chemistry Research.* – 2012. – Vol. 21. – P. 703-710.
78. Synthesis and antiviral activity of benzyl-substituted imidazo[1,5-a]-1,3,5-triazine(5,8-diaza-7,9-dideazapurine) derivatives / B. Golankiewicz [et al.] // *Journal of medicinal chemistry.* – 1995. – Vol. 38. – № 18. – P. 3558-3565.
79. Synthesis and antiviral activity of 1,3,5-triazine derivatives / Q. Wang [et al.] // *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements.* – 2003. – Vol. 14. – № 6. – P. 542-545.
80. 4-Aminoquinoline-1,3,5-triazine: Design, synthesis, in vitro antimalarial activity and docking studies / H. R. Bhat [et al.] // *New Journal of Chemistry.* – 2013. – Vol. 37. – № 9. – P. 2654-2662.
81. Syntheses of 2,4,6-trisubstituted triazines as antimalarial agents / A. Agarwal [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2005. – Vol. 15. – № 3. – P. 531-533.
82. Thermal cycloaddition of 1,3,5-triazine with enamines: regiospecific pyrimidine annulation / D. L. Boger [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1982. – Vol. 47. – P. 2673-2675.

83. Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-substituted 3-(3, 5-dimethylbenzyl) triazine derivatives / N. Sakakibara [et al.] // *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 24. – № 2. – P. 62-71.
84. Synthesis of a novel class of some 1, 3, 5-triazine derivatives and their anti-HIV activity / S. D. Desai [et al.] // *International Journal of Drug Design and Discovery*. – 2011. – Vol. 2. – P. 361-368.
85. Synthesis, evaluation and structure–activity relationships of triazine dimers as novel antiviral agents / Venkatraj M. [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2012. – Vol. 22. – № 23. – P. 7174-7178.
86. Synthesis and biological evaluation of piperidine-substituted triazine derivatives as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / X. Chen [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2012. – Vol. 51. – P. 60-66.
87. Development of cyanopyridine-triazine hybrids as lead multitarget anti-Alzheimer agents / M. Maqbool [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 24. – № 12. – P. 2777-2788.
88. Cardioprotective effect of novel sulphonamides-1,3,5-triazine conjugates against ischaemic–reperfusion injury via selective inhibition of MMP-9 / X. Z. Zheng [et al.] // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2016. – Vol. 88. – № 5. – P. 756-765.
89. Carbonic anhydrase inhibitors: novel sulfonamides incorporating 1,3,5-triazine moieties as inhibitors of the cytosolic and tumour-associated carbonic anhydrase isozymes I, II and IX / V. Garaj [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2005. – Vol. 15. – № 12. – P. 3102-3108.
90. Synthesis of new 1,3,5-triazine-based 2-pyrazolines as potential anticancer agents / L. M. Moreno [et al.] // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23. – № 8. – P. 1956.
91. Sączewski F. Synthesis, structure and anticancer activity of novel alkenyl-1, 3, 5-triazine derivatives / F. Sączewski, A. Bułakowska // *European journal of medicinal chemistry*. – 2006. – Vol. 41. – № 5. – P. 611-615.

92. Synthesis, evaluation and docking study of 1, 3, 5-triazine derivatives as cytotoxic agents against lung cancer / M. F. Balahaa [et al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2016. – Vol. 6. – № 4. – P. 028-045.
93. Saczewski F. Synthesis and Cytotoxic Activity of Imidazo [1, 2-a]-1, 3, 5-triazine Analogues of 6-Mercaptopurine / F. Saczewski, M. Maruszak, P. J. Bednarski // *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 341. – № 2. – P. 121-125.
94. New Palladium (II), Platinum (II) and Silver (I) complexes of 2-amino-4, 6-dithio-1, 3, 5-triazine; synthesis, characterization and DNA binding properties / A. M. Ismail [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – Vol. 1200. – N.P. 127088.
95. Development of 4-aminoquinoline-1, 3, 5-triazine conjugates as potent antibacterial agent through facile synthetic route / H. R. Bhat [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2013. – Vol. 22. – P. 5056-5065.
96. Gahtori P. Design, synthesis and SAR exploration of hybrid 4-chlorophenylthiazolyl-s-triazine as potential antimicrobial agents / P. Gahtori, S. K. Ghosh // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 27. – № 2. – P. 281-293.
97. Patel R. V. Fluorinated s-triazinyl piperazines as antimicrobial agents / R. V. Patel, P. Kumari, K. H. Chikhaliya // *Zeitschrift für Naturforschung C*. – 2011. – Vol. 66. – № 7-8. – P. 345-352.
98. Asadi P. Novel N- α -amino acid spacer-conjugated phthalimide-triazine derivatives: synthesis, antimicrobial and molecular docking studies / P. Asadi, E. Khodamoradi, G. Khodarahmi, A. Jahanian-Najafabadi, H. Marvi, S. Dehghan Khalili // *Amino Acids*. – 2023. – Vol. 55. – № 3. – P. 337-348.
99. Singh U. P. Design, synthesis, antibacterial activity, and molecular docking studies of novel hybrid 1,3-thiazine-1,3,5-triazine derivatives as potential bacterial translation inhibitor / U.P. Singh, M. Pathak, V. Dubey, H. R. Bhat, P. Gahtori, R. K. Singh // *Chemical biology & drug design*. – 2012. – Vol. 80. – № 4. – P. 572-583.

100. Design, Facile Synthesis, and Antibacterial Activity of Hybrid 1,3,4- thiadiazole-1,3,5-triazine Derivatives Tethered via –S– Bridge / V. Dubey [et al] // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2012. – Vol. 80. – P.598–604.
101. Synthesis and biological evaluation of new [1,2,4] triazino [5,6-b] indol-3-ylthio-1,3,5-triazines and [1,2,4]triazino[5,6-b]indol-3-ylthiopyrimidines against *Leishmania donovani* / L. Gupta [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 45. – № 6. – P. 2359-2365.
102. Hemdan M. M. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Thieno [2, 3-d]-pyrimidine, Thieno [2', 3': 4, 5] pyrimido [1, 2-a][1, 3, 5] triazine, Thieno [2, 3-d]-1, 3-thiazine and 1, 2, 4-Triazole Systems / M. M. Hemdan, H. K. Abd El-Mawgoude // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2015. – Vol. 63. – № 10. – P. 812-818.
103. Younis M. H. Design, synthesis and anti-*Mycobacterium tuberculosis* evaluation of new thiazolidin-4-one and thiazolo [3, 2-a][1, 3, 5] triazine derivatives / M. H. Younis, E. R. Mohammed, A. R. Mohamed, M. M. Abdel-Aziz, H. H. Georgey, N. M. A. Gawad // *Bioorganic Chemistry*. – 2022. – Vol. 124. – P. 105807.
104. Synthesis and pharmacological activity of triazolo[1,5-a]triazine derivatives inhibiting eosinophilia / F. Akahoshi [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1998. – Vol. 41. – № 16. – P. 2985-2993.
105. Shah M. H. Synthesis and diuretic activity of 2-amino-4-arylamino-6-mercapto-s-triazines and related derivatives / M. H. Shah, C. V. Deliwala, U. K. Sheth // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1968. – Vol. 11. – № 6. – P. 1167-1171.
106. Schalit S. New Dihydrotriazines benefit chemotherapy. / S. Schalit, R.A. Cutler // *J. Organization. Chem.* – 1959. – Vol. 24. – № 3. – P. 573-577.
107. Phenoxypropoxybiguanides, a precursor to the DHFR-inhibiting antimalarial drug diaminotriazine. / Jensen N.P. [et al.]. // *J. Med. Chem.* –2001. – Vol. 44. – № 23. – P. 3925-3931.
108. Reaction of triacetylmethane with monosubstituted hydrazine and amidine analogues. Synthesis of 4-acetyl- 3,5-dimethylpyrazole amidinohydrazone and 1,3,5-

triazine derivatives. / Takagi K., Bajnati A., Hubert-Habart M. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – Vol. 27. – № 7. – P. 1565-1568.

109. Синтез и антибактериальная активность серии новых гидрированных 1,3,5-триазин-2(1H)-тионов / До Ван Куи [и др.] // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств : сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2022». – Воронеж, 2022. – С. 169-173.

110. Шестаков А. С. Синтез производных 2-иминоимидазолидин-4-она циклизацией 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-арилгуанидинов с этилбромацетатом, диметилацетилендикарбоксилатом и малеиновым ангидридом / А. С. Шестаков, О. Е. Сидоренко, Х. С. Шихалиев // *Известия академии наук. Серия химическая.* – 2007. – Т. 7. – С. 1372-1278.

111. Miyamoto Y. Synthesis of nitrogen-containing heterocycles 6. Formation and structures of imidazolinones and related compounds through cyclization of diaminomethylenehydrazones with dimethyl acetylenedicarboxylate / Y. Miyamoto, C. Yamazaki // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 1994. – Vol. 31. – № 6. – P. 1445-1448.

112. Darehkordi A. Preparation of heterocyclic compounds by reaction of dimethyl and diethyl acetylene dicarboxylate (DMAD, DEAD) with thiosemicarbazone derivatives / A. Darehkordi, K. Saidi, M. R. Islami // *Arkivoc.* – 2007. – Vol. 1. – P. 180-188.

113. El-Shaieb K. M. Facile Synthesis of Thiazole, Thiazine and Isoindole Derivatives via EDA Approach and Conventional Methods / K. M. El-Shaieb, M. A. Ameen, F. F. Abdel-latif, A. H. Mohamed // *Zeitschrift für Naturforschung B.* – 2013. – Vol. 68. – № 8. – P. 905-912.

114. El-Sheref E. M., Brown A. B. Utility of acetylenedicarboxylate in organic synthesis / El-Sheref E. M., Brown A. B. // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2017. – Vol. 54. – № 2. – P. 825-843.

115. Synthesis and some reactions of 5-carbomethoxymethylidene-4-oxo-1,3-thiazol-2-ylguanidine / N. V. Stolpovskaya, Do Van Quy [et al.] // *Arkivoc.* – 2022. – V. ii. – P. 130-139.
116. Гибридные триазолы на основе реакции амидинотиомочевин с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты: синтез и антибактериальная активность / Ю. В. Асеева, До Ван Куи [и др.] // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств : сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2022». – Воронеж, 2022. – С. 25-30.
117. Синтез замещенных аминопиримидинов – новых перспективных ингибиторов тирозиновых киназ / Н. В. Столповская [и др.] // *Журнал органической химии.* – 2019. – Т. 55, № 9. - P. 1406-1414.
118. Hybrid molecules based on 1,3,5-triazine as potential therapeutics: A focused review / P. Prasher [et al.] // *Drug development research.* – 2020. – Vol. 81. – № 7. – P. 837-858.
119. 1,3,5-Triazine: A versatile pharmacophore with diverse biological activities / S. Singh [et al.] // *Archiv der Pharmazie.* – 2021. – Vol. 354. – № 6. – P. 2000363.
120. Manohar S. Synthesis of 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole and 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole-1,3,5-triazine Hybrids as Potential Antimalarial Agents / S. Manohar, S. I. Khan, D. S. Rawat // *Chemical Biology & Drug Design.* – 2011. – Vol. 78. – № 1. – P. 124-136.
121. Synthesis, antimalarial activity and molecular docking of hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine derivatives / H. R. Bhat [et al.] // *Experimental parasitology.* – 2015. – Vol. 157. – P. 59-67.
122. 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. R. Bhat [et al.] // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2015. – Vol. 86. – № 3. – P. 265-271.

123. In vitro antimalarial activity and molecular docking analysis of 4-aminoquinoline-clubbed 1,3,5-triazine derivatives / H. R. Bhat [et al.] // *Letters in applied microbiology*. – 2012. – Vol. 54. – № 5. – P. 483-486.

124. Patel R. V. A new class of 2-(4-cyanophenylamino)-4-(6-bromo-4-quinolinyloxy)-6-piperazinyl (piperidinyl)-1,3,5-triazine analogues with antimicrobial/antimycobacterial activity / R. V. Patel, P. Kumari, D. P. Rajani, K. H. Chikhalia // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 27. – № 3. – P. 370-379.

125. Синтез новых гибридных молекул с фрагментами 1,3,5-триазина и гидрохинолина / До Ван Куи [и др.] // *Известия высших учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология»*. – 2023. – V. 66, N. 4. – С. 17-26.

126. До Ван Куи. Синтез новых гибридных производных 1,3,5-триазина, содержащих гидрохинолиновый цикл/ До Ван Куи, Фунг Тхи Чинь, Н. В. Столповская, Х. С. Шихалиев // VII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности». – Донецк, 2023. – С. 149-152.

127. Pyrimidotriazine derivatives as selective inhibitors of HBV capsid assembly / M. Toyama [et al.] // *Virus research*. – 2019. – Vol. 271. – P. 197677.

128. An Efficient Synthesis of Novel 4-Aryl-2-thioхo-3,4-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6(2H)-ones and Their Antibacterial Activity / Do Van Quy [et al.] // *Molbank*. – 2022. – V. 2022. – Paper number M1417

129. Эффективный синтез 8-метил-4-арил-2-тиоксо-3,4-дигидро-1H-пиримидо[1,2-а][1,3,5] триазин-6(2H)-онов / Ю. В. Асеева, До Ван Куи [и др.] // Сборник материалов Весенней школы-конференции ХимРар по медицинской химии : (МедХимРар-21). – Химки, 2021. – С. 58.

130. Эффективный синтез 7-карбэтокси-4-арил-2-тиоксо-3,4-дигидро-1H-пиримидо [1,2-а][1,3,5]триазин-6(2H)-онов / До Ван Куи [и др.] // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений : сборник тезисов 5-й Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2021. – С. 19-20.
131. Oziminski W. P. Quantum-chemical study on the relative stability of sildenafil tautomers / W. P. Oziminski, I. Wiśniewski // Structural Chemistry. – 2021. – Vol. 32. – № 5. – P. 1733-1743.
132. 4-Amino-1,3-thiazine or oxazine derivative: пат. US2012258961 (A1): A61K31/536 (EP, US); A61K31/54 (EP, US); A61K31/541 (EP, US); A61K31/5415 (EP, US); A61P25/28 (EP); A61P43/00 (EP); C07D265/20 (EP, US); C07D279/06 (EP, US); C07D279/16 (EP, US); C07D413/12 (EP, US); C07D417/12 (EP, US)/ Suzuki S., Kooriyama Y.; заявитель и патентообладатель SHIONOGI & CO; заявл. 24.12.2009; опубли. 11.10.2011. – 53 с.
133. First example of the ring-opening transformation of thiazolidines to iminothiols on gold surface / A. G. Majouga [et al.] // Mendeleev Communications. – 2009. – Vol. 2. – № 19. – P. 92-93.
134. Facts, Presumptions, and Myths on the Solvent-Free and Catalyst-Free Biginelli Reaction. What is Catalysis for / H. G. O. Alvim [et al.] // J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 79. – P. 3383-3397.
135. Diastereoselective synthesis of pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazines based on the Biginelli reaction / Do Van Quy [et al.] // Tetrahedron. – 2023. – Vol. 134. – P. 133298.
136. Mashhoori M. S. Polymeric imidazolium ionic liquid-tagged manganese Schiff base complex: An efficient catalyst for the Biginelli reaction / M. S. Mashhoori, R. Sandaroos, A. Zeraatkar Moghaddam Polymeric // Research on Chemical Intermediates. – 2020. – Vol. 46. – P. 4939-4954.

137. Aminoazoles in the three-component synthesis of 7-substituted 6-ethoxycarbonyl-5-methyl-4, 7-dihydroazolo[1,5-a] pyrimidines / O. V. Fedorova [et al.] // Russian chemical bulletin. – 2003. – Vol. 52. – P. 1768-1769.
138. One pot synthesis of micromolar BACE-1 inhibitors based on the dihydropyrimidinone scaffold and their thia and imino analogues / J. Bais [et al.] // Molecules. – 2020. – Vol. 25. – № 18. – P. 4152.
139. Green catalyst Cu (II)-enzyme-mediated eco-friendly synthesis of 2-pyrimidinamines as potential larvicides against Culex quinquefasciatus mosquito and toxicity investigation against non-target aquatic species / S. K. Chidambaram [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2021. – Vol. 109. – P. 104697.
140. Bruker S. Bruker, APEX-III; v8. 34A, 2013 Bruker AXS Inc //Madison, WI, USA. – 2019.
141. Comparison of Silver and Molybdenum Microfocus X-ray Sources for Single-Crystal Structure Determination / L. Krause [et al.] // J. Appl. Crystallogr. – 2015. – 48. – P. 3-10.
142. Sheldrick G. M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination/ G. M. Sheldrick // Acta Cryst. – 2015. – Vol. 71. – P. 3-8.
143. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // Acta Cryst. – 2015. – Vol. C71. – P. 3-8.
144. Spek A. L. PLATON SQUEEZE: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors / A. L Spek // Acta Cryst. – 2015. – Vol. C71. – P. 9-18.
145. Spek A. L. Structure validation in chemical crystallography / Spek A. L. // Acta Cryst. – 2009. – Vol. D65. – P. 148-155,
146. Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction / C. F. Macrae [et al.] // J. Appl. Cryst. – 2020. – Vol. 53. – P. 226-235.

147. Molecular modeling and biological investigation of novel s-triazine linked benzothiazole and coumarin hybrids as antimicrobial and antimycobacterial agents / A. R. Zala [et al.] // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. – 2023. – P. 1-12.
148. Patel D. Microwave-assisted synthesis of coumarin based 1,3,5-triazinyl piperazines and piperidines and their antimicrobial activities / D. Patel, R. Patel, P. Kumari, N. Patel // *Acta Pol. Pharm.* – 2012. – Vol. 69. – P. 879-891.
149. Antimalarial evaluation and docking studies of hybrid phenylthiazolyl-1,3,5-triazine derivatives: a novel and potential antifolate lead for Pf-DHFR-TS inhibition / P. Gahtori [et al.] // *Experimental parasitology*. – 2012. – Vol. 130. – № 3. – P. 292-299.
150. Discovery of novel 1, 3, 5-triazines as potent antibacterial agent against urinary tract infection-causing clinical isolates of *Escherichia coli* via inhibition of DNA Gyrase / Q. Xia [et al.] // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2023. – Vol. 101. – № 2. – P. 271-277.
151. Singh U. P. Hybrid phenylthiazole and 1,3,5-triazine target cytosolic leucyl-tRNA synthetase for antifungal action as revealed by molecular docking studies / U. P. Singh, H. R. Bhat, P. Gahtori, R. K. Singh // *In Silico Pharmacology*. – 2013. – Vol. 1. – P. 1-9.
152. Soliman S. M. Fe (III) Complexes Based on Mono-and Bis-pyrazolyl-s-triazine Ligands: Synthesis, Molecular Structure, Hirshfeld, and Antimicrobial Evaluations / S. M. Soliman, H. H. Al-Rasheed, J. H. Albering, A. El-Faham // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – № 23. – P. 5750.
153. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Bis-morpholine Triazine Quaternary Ammonium Salts / A. Morandini [et al.] // *ChemMedChem*. – 2021. – Vol. 16. – № 20. – P. 3172-3176.
154. Singh B. Structure-guided discovery of 1,3,5-triazine–pyrazole conjugates as antibacterial and antibiofilm agent against pathogens causing human diseases with

- favorable metabolic fate / B. Singh, H. R. Bhat, M. K. Kumawat, U. P. Singh // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2014. – Vol. 24. – № 15. – P. 3321-3325.
155. In silico study, synthesis, and evaluation of the antimalarial activity of hybrid dimethoxy pyrazole 1,3,5-triazine derivatives / P. Gogoi [et al.] // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2021. – Vol. 35. – №. 3. – P. e22682.
156. Synthesis of novel tripodal-benzimidazole from 2,4,6-tris (p-formylphenoxy)-1, 3, 5-triazine: structural, electrochemical and antimicrobial studies / Z. E. Кос [et al.] // *Journal of hazardous materials*. – 2010. – Vol. 183. – № 1-3. – P. 251-255.
157. Liu D. A rapid biochemical test for measuring chemical toxicity // *Bull. Environ. Contam. Toxic.* – 1981. – Vol. 26. – № 1. – P. 145 – 149.
158. New blood coagulation factor XIIa inhibitors: Molecular modeling, synthesis, and experimental confirmation / A. Tashchilova [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – № 4. – P. 1234.
159. Синтез и исследование новых ингибиторов факторов свертывания крови Ха и XIa ряда 2H-пиранохинолин-2-онов / А.Ю. Потапов [и др.] // *Известия Академии наук. Сер. химическая*. – 2021. – Т. 70. – № 3. – С. 492-497.
160. Synthesis, Docking, and In Vitro Anticoagulant Activity Assay of Hybrid Derivatives of Pyrrolo [3, 2, 1-ij] Quinolin-2 (1 H)-one as New Inhibitors of Factor Ха and Factor XIa / N. Novichikhina [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – №. 8. – P. 1889.
161. Picozzi M. Effects of protons on the thrombin-fibrinogen interaction. / Picozzi M., Landolfi R., De Cristofaro R. // *European Journal of Biochemistry*. – 1994. – Vol. 219. – P. 1013-1021.