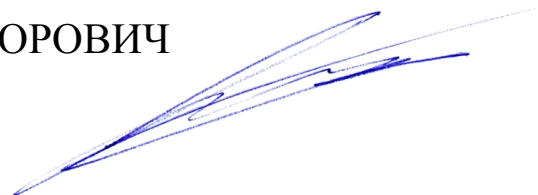


**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”**

КАРХУТ АНДРІЙ ІГОРОВИЧ



УДК 547.874.13+547.874.14+ 547-304.4

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

02.00.03 - органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів-2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету “Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, доцент
Марінцова Наталія Геннадіївна,
Національний університет “Львівська політехніка”,
доцент кафедри технології біологічно активних
сполук, фармації та біотехнології;

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Шермолевич Юрій Григорович,
Інститут органічної хімії НАН України, м.Київ,
заступник директора, завідувач відділу хімії
органічних сполук сірки;

доктор хімічних наук, доцент
Матійчук Василь Степанович,
Львівський Національний університет
імені Івана Франка, м. Львів,
професор кафедри органічної хімії.

Захист відбудеться 6 травня 2019 р. о 16⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” (79013, м. Львів, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету “Львівська політехніка” (79013, Львів-13, вул. Професорська, 1).

Автореферат розісланий 5 квітня 2019 р.

*Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01 д.т.н., проф.*



Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

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

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету “Львівська політехніка” у межах держбюджетної науково-дослідної роботи «Створення нових перспективних біологічно активних сполук на основі сульфуро- і нітрогеновмісних похідних карбоциклічних і гетероциклічних структур» (№ держреєстрації 0116U004138) та міжнародних українсько-французьких проектів М/113-2018 (№ держреєстрації 0118U005109) і М/85-2017 (№ держреєстрації 0117U001618) «Створення сульфуровмісних похідних карбоциклічних та гетероциклічних систем – потенційних антитромботичних субстанцій».

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

- систематизувати інформацію щодо реакцій за участю 1,3,5-триазинового ядра та спряженої з ним азо-групи та інших електронодефіцитних азосполук;
- провести синтез та встановити шляхи взаємодії азо-біс-ціанурхлориду із циклічними та нециклічними 1,3-дієнами та електрононасиченими кратними зв'язками, дослідити механізми реакцій з використанням DFT-моделювання;

- дослідити будову та хімічні властивості одержаних продуктів циклоприєднання та використати їх у подальших перетвореннях, зокрема у реакціях нуклеофільного заміщення атомів хлору;

- провести *in silico* скринінг та вивчити біологічну активність одержаних сполук.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

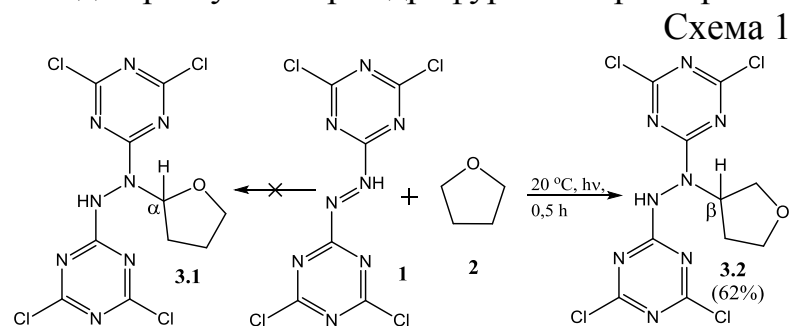
Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи обговорено на II Міжнародній конференції молодих вчених ССТ-2011 (Львів, 2011 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013 р.), XV науковій конференції «Львівські хімічні читання» (Львів, 2015 р.), Міжнародному науковому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

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

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел. Робота викладена на 165 сторінках (без списку літератури), містить 22 таблиці та 38 рисунків. Список використаних джерел нараховує 190 найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

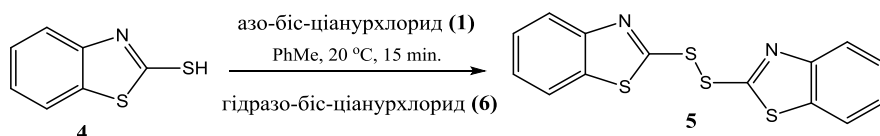
Азо-біс-ціанурхлорид є вискоелектрофільним реагентом, значення індексу глобальної електрофільності якого (4,39) перевищує значення азодикарбонового естеру (DEAD) (2,57) та малеїнового ангідриду (3,11) і наближається до такої активної речовини як 4-нітробензодифуроксан (4,80). Встановлено, що азо-біс-ціанурхлорид **1** швидко реагує з тетрагідрофураном при опроміненні світлом, утворюючи продукт



досліджувана реакція відбувається. Зі спиртами азо-біс-ціанурхлорид реагує значно легше за DEAD з утворенням продуктів дегідрогенізації. З тіолами азо-біс-

ціанурхлорид **1** реагує подібно до DEAD, утворюючи дисульфіди та гідразо-біс-ціанурхлорид **6**, продукти заміщення атомів хлору при цьому не утворюються.

Так, при взаємодії азо-біс-ціанурхлориду **1** з меркапто-бензтіазолом **4** у толуені виділено дисульфід **5** та гідразо-біс-ціанурхлорид **6** (схема 2).



Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-карбодієнами. Дослідження циклоприєднань азо-біс-ціанурхлориду **1** до 2,3-диметил-1,3-бутадієну **7**, 2-метил-1,3-бутадієну **8**, 1,3-бутадієну **9**, циклопентадієну **10**

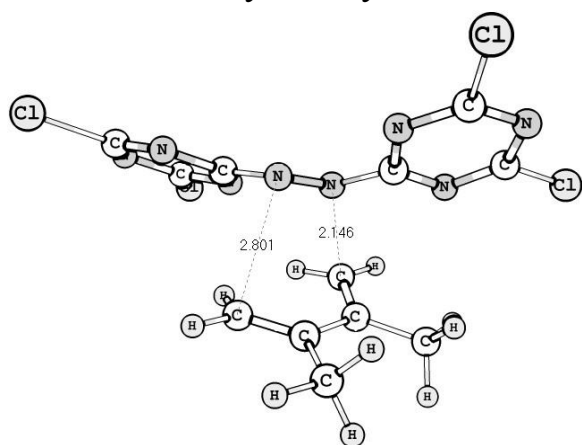


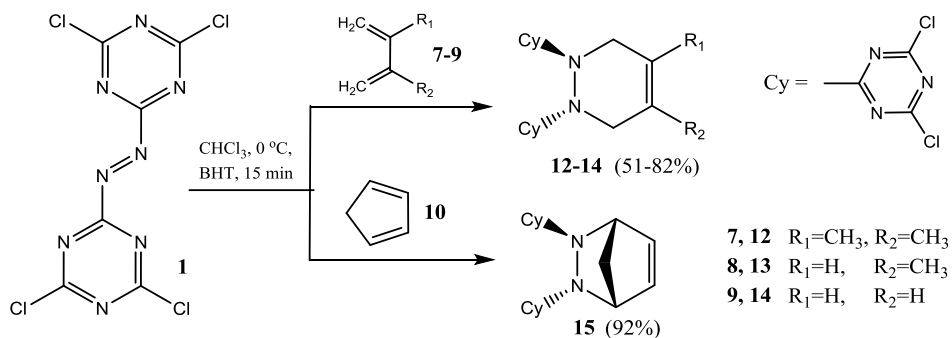
Рис. 1. Перехідний стан взаємодії **1** з **7**

та 1-ацетокси-1,3-бутадієну **11** на рівні B3LYP/6-31G(d) показало великі асиметрії та полярності перехідних станів, які можна пояснити великою різницею індексів глобальної електрофільності реагентів. Наприклад, перенесення заряду у перехідному стані реакції **1** з 2,3-диметилбутадієном **7** становить 0,38 e (рис. 1). Однак, не зважаючи на послідовне утворення двох σ -зв'язків, ІРС скан не виявив жодних цвіттеріонних або бірадикальних інтермедіатів на шляху реакції. Досліджені реакції циклоприєднання можна характеризувати як

асинхронну одностадійну реакцію Дільса-Альдера.

Враховуючи результати DFT розрахунків механізму циклоприєднання, передбачено, що проходження взаємодії у полярних розчинниках повинно прискорити швидкість реакції, дозволити її проведення у більш м'яких умовах та збільшити вихід продукту. Застосування ацетонітрилу, хлороформу або дихлорметану дозволяє значно зменшити час реакції порівняно з бенzenом та толуеном, а також збільшити вихід продуктів. Діоксан не сприяє проходженню реакції, імовірно через своє велике донорне число. Іонол показав високу ефективність в інгібуванні радикальних процесів. Хоча сам іонол здатний взаємодіяти з азо-біс-ціанурхлоридом, швидкість цієї реакції значно менша за швидкість циклоприєднання.

Реакцію азо-біс-ціанурхлориду **1** з дієнами **7-10** проводили при 0 °C у хлороформі в присутності іонолу (схема 3). Встановлено, що в умовах термодинамічного контролю (35-40 °C) у реакції **1** з 1-ацетокси-1,3-бутадієном **11** вичерпуються обидва ізо-



мери (*Z* та *E*) з утворенням одного продукту – 1,2-біс-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідро-піридазин-3-іл ацетату **16** (схема 4).

Будову продуктів **12-16** підтверджено 1H - і ^{13}C -ЯМР, ІЧ та мас-спектроскопією.

На мас-спектрах сполук **12-16**, окрім мас молекулярних іонів самих сполук, спостерігаються також маси молекулярних іонів, які відповідають продуктам гідролізу атомів хлору, що свідчить про швидкий гідроліз

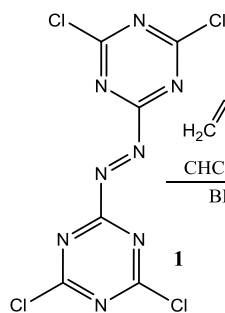


Схема 4

продуктів у даній системі елюентів (вода – ацетонітрил – трифтороцтова кислота). У ¹³C-ЯМР спектрах спостерігаються сигнали магнітно-нееквівалентних карбонів триазинових циклів в області 172-165 м.ч., що свідчить про великий бар'єр обертання триазинових циклів.

Нами також досліджено реакцію азо-біс-ціанурхлориду **1** з 1,3-циклогексадієном **17**, який відомий своєю активністю у взаємодії з електронодефіцитними кратними зв'язками, зокрема з азо-групою, в результаті чого можуть утворюватись як продукти [2+4]-циклоприєднання, так і продукти енових та радикальних реакцій. Реакцію досліджено у різних розчинниках при температурі 0-25 °С, а також вивчено вплив інгібіторів радикальних процесів.

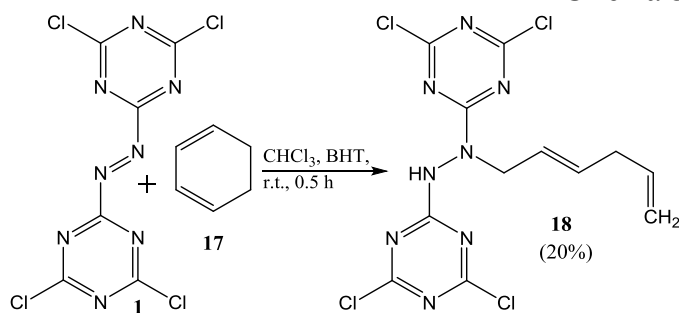


Схема 5

У всіх досліджуваних умовах очікуваного продукту циклоприєднання у реакційній суміші не виявлено, однак спостерігалось утворення сполуки **18** (схема 5). Встановлено, що вихід продукту **18** залежить від присутності у реакційному середовищі донорів гідрогену: найменше утворення у розчинниках, що не мають

рухливих протонів, та при відсутності іонулу. У бензені одержано продукти полімеризації циклогексадієну зі слідами (E)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-діл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину) **18**, додавання іонулу збільшувало вихід **18**. Найбільш повне утворення продукту **18** спостерігалось у присутності іонулу в хлороформі, що пояснюється протонодонорними властивостями останнього.

На мас-спектрі продукту **18** спостерігаються маси молекулярних іонів, що відповідають приєднанню до продукту двох гідрогенів. Це також підтверджується сумою інтегральних інтенсивностей сигналів на ¹H-ЯМР спектрі. Спектр відповідає продукту розкриття циклу 1,3-циклогексадієну з утворенням гекса-1,5-дієнового ланцюга. На спектрі визначено два накладені дублети в області 4,98-5,04 м.ч., які відповідають термінальній =CH₂ групі, дублет 6,9 Гц на 4,53 м.ч., який відповідає метиленовій групі у 1-шому положенні відносно N-N зв'язку, триплет 5,9x2 Гц, 2,80 м.ч. метиленової групи у 4-ому положенні, накладений мультиплет 2H в області 5,85-5,70 м.ч., а також подвоєний триплет 1H 5,53 м.ч. (15,5; 6,9x2 Гц), які відповідають трьом =CH- протонам. Велике значення КССВ останнього свідчить про транс-розташування протонів відносно подвійного зв'язку. Сигнал NH групи спостерігається при 8,33 м.ч. У ¹³C-АПТ спектрі сполуки **18**, окрім сигналів триазинових циклів в області 173-166 м.ч., спостерігаються три піки карбонів –CH=

груп на 135,9 м.ч., 135,2 м.ч. та 122,2 м.ч., термінальна =CH₂ група на 116,1 м.ч., а також дві метиленові групи на 52,2 м.ч. та 36,2 м.ч.

З метою підтвердження участі розчинника у взаємодії, реакцію проводили у дейтерованому хлороформі в аналогічних умовах (схема 6). При цьому час проходження реакції збільшився практично вдвоє, ймовірно через ізотопний ефект. ¹H-ЯМР спектр продукту, одержаного у CDCl₃, помітно «спрощується» порівняно із спектром продукту, одержаного у CHCl₃. На спектрі присутні сигнали лише п'яти протонів, а також незначні домішки продукту **18**.

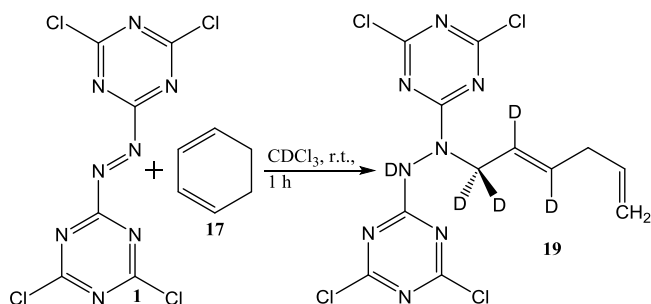


Схема 6 Спостерігаються два накладені дублети кінцевої =CH₂ групи на 4,96-5,05 м.ч. з КССВ 10,1 Гц та 16,9 Гц, мультиплет сусіднього з нею протону –CH= на 5,75-5,90 м.ч. та уширений синглет 2H на 2,16 м.ч. зв'язаної з ним метиленової групи, сигнал якої зміщений відносно недейтерованого продукту на ~0,65 м.ч. Сигнал протону NH

групи на спектрі відсутній. На основі наведеного спектру запропоновано структуру **19**.

Описана взаємодія підтверджує участь розчинника в процесі та опосередковано підтверджує проходження реакції через радикальні інтермедіати, між якими та хлороформом відбувається дейтерообмін. На радикальний початок реакції також вказує її сильне інгібування при додаванні дифенілпікрилгідрозилу (ДФПГ), що, на відміну від іонолу, не є донором гідрогенів. Оскільки вивчення радикальних реакцій азо-біс-ціанурхлориду не було завданням дисертації, дану взаємодію більш детально ми не досліджували.

Дослідження реакцій нуклеофільного заміщення атомів хлору одержаних трициклічних похідних 1,3,5-триазину. Синтез 1,2-біс(4,6-заміщених-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазинів **20-23** заміщенням атомів хлору гідразо-біс-ціанурхлориду **6** O- та N- нуклеофілами з подальшим окисненням одержаних продуктів до азосполук та з наступним їх циклоприєднанням з досліджуваними дієнами виявився незручним підходом. Окиснення заміщених гідразо-біс-ціанурхлоридів вимагає підбору методик у кожному випадку, а активність утворених 4,4',6,6'-заміщених азосполук у реакції Дільса-Альдера зменшується через пониження їх глобальної електрофільності.

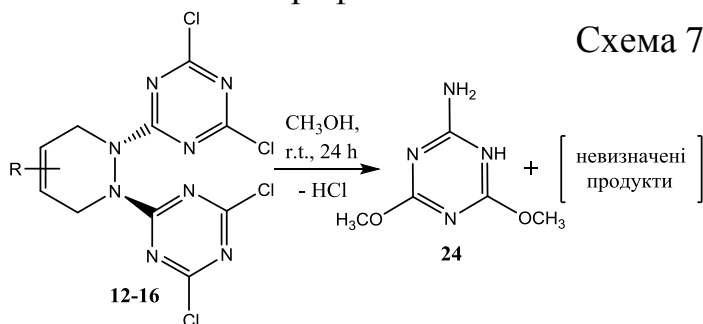


Схема 7

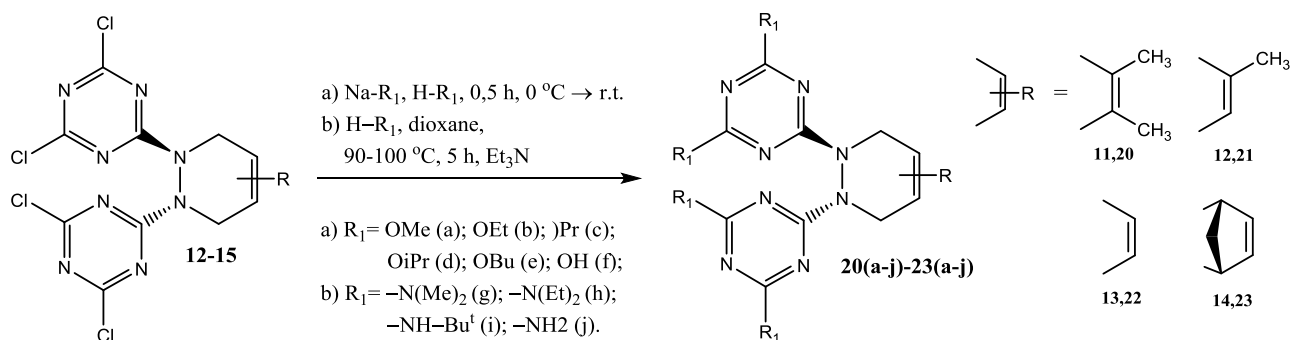
У зв'язку з цим, досліджено вичерпне нуклеофільне заміщення атомів хлору одержаних продуктів **12-16** O- та N-нуклеофілами. Одержати продукти O-заміщення атомів хлору сполук **12-16** в умовах кислого каталізу не вдалось. Реакція з метанолом при кімнатній температурі відбувається з

утворенням 2-аміно-4,6-диметокси-1,3,5-триазину **24**, що свідчить про швидке заміщення атомів хлору та руйнування піридазинового циклу сполук **12-16** за даних умов (схема 7).

2,2',4,4'-Алкокси похідні **20(a-e)** – **23(a-e)** одержано з високими виходами дією невеликого надлишку алкоголятів натрію на сполуки **12-15** у відповідному спирті.

Також одержано ряд тетрагідроксипохідних **20(f)** – **23(f)** в умовах лужного гідролізу (схема 8). Одержати продукти заміщення атомів хлору у сполуці **16** без значного розкладу описаним шляхом не вдалось, більш детально ця реакція нами не вивчалась.

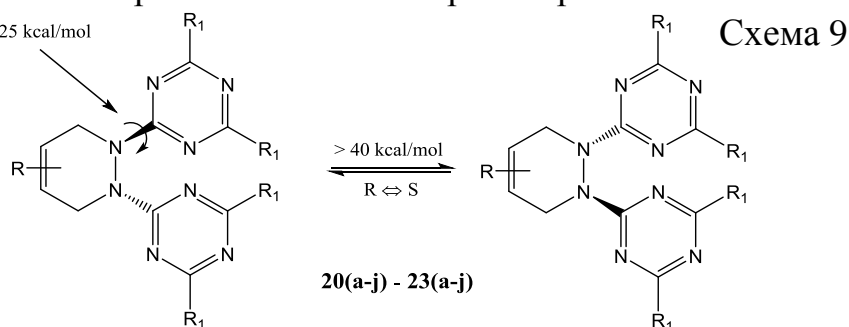
Одержання продуктів N-заміщення **20(g-j)** – **23(g-j)** проводили у висококиплячих розчинниках в присутності основи (триетиламіну, піридину) або надлишку реагуючого аміну. Термічна стійкість одержаних сполук достатня для проведення вичерпного заміщення атомів хлору при температурі до 100°C. Реакцію з леткими амінами проводили використовуючи нагрівання у запаяній ампулі (схема 8).



Будову продуктів **20(a-j)** – **23(a-j)** підтверджено ЯМР, ІЧ- та мас-спектроскопією. У ¹H та ¹³C ЯМР спектрах спостерігаються ознаки ускладненого обертання триазинових циклів. Наприклад, на ¹H-ЯМР спектрі 6,6'-(4,5-диметил-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-диметокси-1,3,5-триазину) **20a** метоксильні групи прописуються у вигляді двох синглетів 6H з Δδ ~0,14 м.ч. Це пояснюється магнітною анізотропією, зумовленою ароматичними триазиновими циклами – аксіальні та латеральні метоксильні групи знаходяться у різному полі. Подібне розщеплення з величиною Δδ ~0,8 м.ч. спостерігається для карбонів триазинових циклів у ¹³C-ЯМР спектрах.

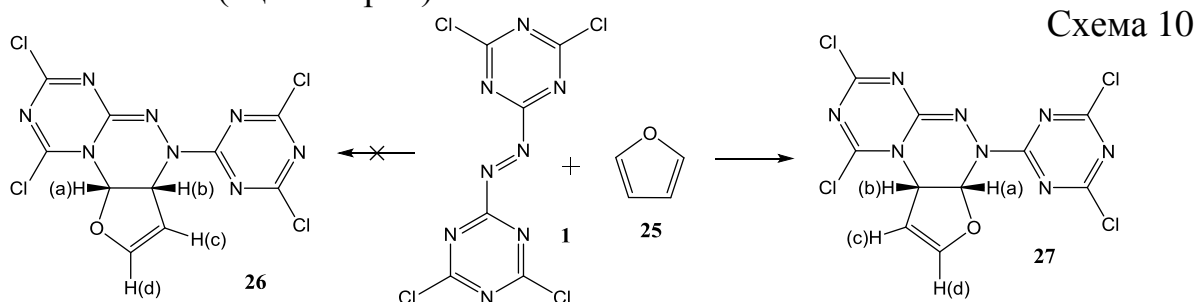
Релаксований координатний скан на B3LYP/6-31G(d) рівні речовин **20(a-j)** – **23(a-j)** показав бар'єр обертання триазинових циклів >25 ккал/моль і бар'єр їх переходу більше 40 ккал/моль (схема 9). Враховуючи вищесказане, можна зробити висновок, що у випадку неоднакових замісників у триазиновому циклі одержані продукти можуть утворювати атропоізмери з повільною інтерконверсією.

З іншого боку, великий бар'єр > 25 kcal/mol скрученого (twisting) переходу триазинових циклів показує, що ці молекули утворюють стабільні енантіомери із спіральною хіральністю, (цей перехід відповідає їх R-S – перетворенням).



Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з фураном. Фуран та його похідні відомі як активні дієни, що можуть вступати у реакцію Дільса-Альдера з електронодефіцитними дієнофілами за м'яких умов. Реакція азо-біс-ціанурхлориду **1** з фураном **25** викликає зацікавленість, оскільки різниця глобальних індексів реакційної здатності реагентів достатньо велика, щоб очікувати сильної полярності реакції або утворення цвіттеріонних інтермедіатів. Встановлено, що взаємодія азо-біс-ціанурхлориду **1** з фураном **25** відбувається з утворенням світло-жовтого кристалічного продукту, нестійкого у кислому середовищі. Нееквівалентність сигналів

усіх протонів у ПМР спектрі виділеного продукту не відповідає очікуваній структурі продукту нормальної реакції Дільса-Альдера, проте мас-спектр виділеної сполуки відповідає масі продукту приєднання до азо-біс-ціанурхлориду **1** однієї молекули фурану **25**. Аналіз одержаних результатів дозволив припустити, що реакція Дільса-Альдера має обернений характер. Для ототожнення одержаної сполуки з одним із можливих регіоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера (схема 10) проведено GIAO моделювання їх ПМР спектрів на B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) рівні у моделі розчинника РСМ (ацетонітрил).



Співставлення сигналів протонів експериментально одержаного та розрахованого спектрів не викликає труднощів, оскільки сигнали протонів утворюють чіткий спіновий ланцюг (позначений $a - b - c - d$) (схема 10, табл. 1, 2). Крім того, зсув сигналу і мале значення константи спин-спінової взаємодії гідрогену в α -положенні вінільної групи (d) обох можливих продуктів **26** та **27** практично не чутливі до змін у структурі молекули, так само, як велике значення КССВ між цис-орієнтованими протонами a та b . Найбільш інформативним виявилось порівняння значень $\Delta\delta$, що дозволило визначити взаємне розташування сигналів, а також мінімізувати систематичну похибку розрахунку (табл. 2).

Таблиця 1

GIAO обчислені та знайдені ^1H зсуви продукту та структур **26 / 27**

| Розташування у спіновій системі | GIAO обчислено, δ , м.ч. | | Знайдено δ , м.ч.(J, Гц) |
|---------------------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|
| | ізомер 25 | ізомер 26 | |
| a | 6,45 | 7,48 | 7,14 д. (8,8) |
| b | 7,09 | 5,77 | 5,70 ш.д. (9,2) |
| c | 5,18 | 5,66 | 5,45 т. (2,5) |
| d | 6,87 | 6,87 | 6,70 д. (2,3) |

Таблиця 2

GIAO обчислені та знайдені ^1H $\Delta\delta$ структур **26 / 27**

| Атоми гідрогену у спіновій системі | GIAO обчислено $\Delta\delta$, м.ч. | | Знайдене $\Delta\delta$, м.ч. |
|------------------------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------------------|
| | ізомер 25 | ізомер 26 | |
| $a - b$ | -0,64 | 1,77 | 1,44 |
| $b - c$ | 1,91 | 0,11 | 0,25 |
| $a - c$ | 1,27 | 1,82 | 1,70 |
| $b - d$ | 0,22 | -1,10 | -1,00 |

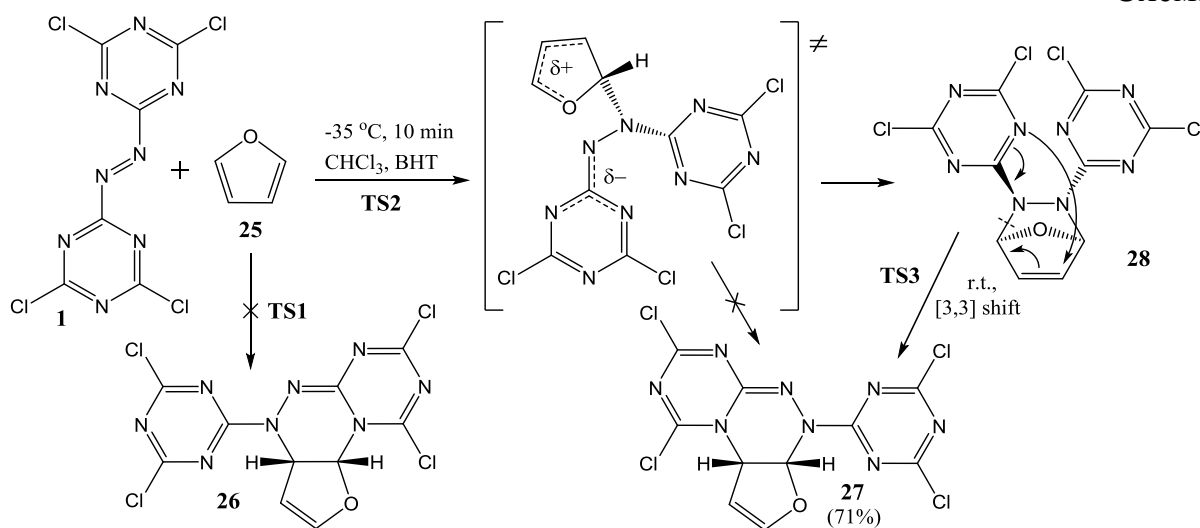
Враховуючи дані одержаного та модельованого спектрів, продукту **27** можна приписати структуру (6a*RS*,9a*SR*)-1,3-дихлоро-6-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-6a,9a-дигідро-6H-фурано[3,2-*e*][1,3,5]три-азино[2,1-*c*][1,2,4]триазину.

УФ спектр підтверджує утворення нової спряженої гетероциклічної структури – [1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4]триазинового фрагменту. Окрім основного максимуму (287 нм), виявлено слабку смугу поглинання у ближньому ультрафіолеті (359 нм), що зумовлює жовтий колір продукту та відповідає $\pi - \pi^*$ переходу утвореного гетероциклу. Одержані значення добре узгоджуються із САМ-B3LYP/LACV3P**++ модельованими значеннями (280 нм та 365 нм відповідно).

При пониженні температури стає помітною двостадійність даної реакції. При -35°C у середовищі DCM азо-біс-ціанурхлорид **1** реагує з фураном **22** за 10 хв з утворенням

стабільного в цих умовах безбарвного продукту **28**, в УФ спектрі якого спостерігається один сильний максимум поглинання при 250 нм. Підвищення температури до кімнатної призводить до перетворення сполуки **28** у продукт **27**. Для встановлення механізму реакції здійснено DFT розрахунок її можливих шляхів (схема 11).

Схема 11



Досліджено перехідні стани та продукти трьох можливих циклоприєднань – нормальної та двох обернених реакцій Дільса-Альдера, а також перехідний стан [3,3] сигматропного перегрупування сполуки **28** у **27**. Знайдені енергетичні профілі реакцій та геометрія перехідного стану [3,3] сигматропного перегрупування представлено на рисунку 2.

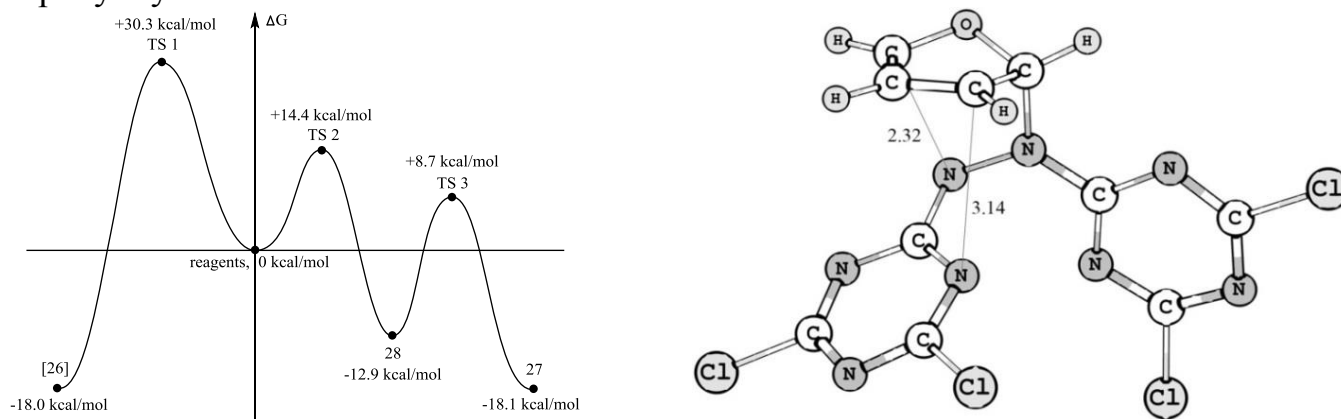
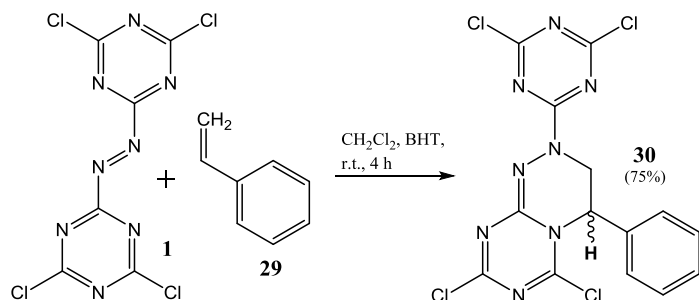


Рис. 2. DFT модельовані енергетичні профілі реакцій та перехідний стан [3,3] сигматропного перегрупування

Розрахунки на M06-2X/6-31G(d,p) рівні вказують на те, що реакція починається з нуклеофільної атаки атомом нітрогену зв'язку N=N у α -положення фурану **25** з утворенням полярного перехідного стану **TS2**. Атака у β -положення (**TS1**) має у два рази більшу ΔG активації, що є закономірним для фурану з огляду на його канонічні форми з найбільшим вкладом. Для перехідного стану **TS2** можливий лише один шлях замикання циклу – з утворенням продукту нормальної реакції Дільса-Альдера **28**, а перехідний стан прямого утворення продукту **27** не існує. Сполука **28** є термодинамічно нестійкою, хоча може існувати при низькій температурі – бар'єр її перегрупування на 7 ккал/моль вищий за бар'єр її утворення. При підвищенні температури відбувається [3,3] сигматропне перегрупування сполуки **28** (перехідний стан перегрупування (**TS3**) зображено на рис. 2) у термодинамічно стійкий продукт **27**, який нами виділено. Запропонований механізм реакції показано на схемі 11.

Дослідження взаємодії азо-біс-ціанурхлориду із стиреном. Моделювання механізму реакції. Стирен відомий своєю різноманітною активністю у реакціях Дільса-Альдера, де може виступати як дієнофілом, так і дієном. При цьому в ролі дієна стирен виступає лише з дуже активними дієнофілами на зразок DEAD та малеїнового ангідриду. Утворені продукти є термодинамічно нестійкими і можуть перегруповуватись за різними шляхами, рушійною силою яких переважно є відновлення ароматичності бензольного циклу.

Схема 12



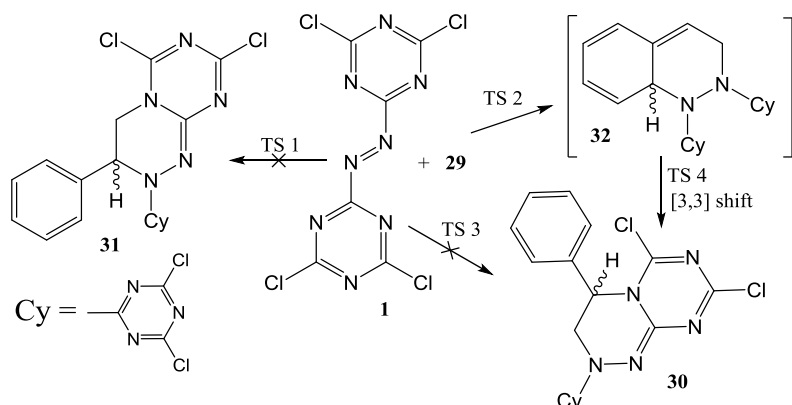
В результаті реакції азо-біс-ціанурхлориду **1** та стирену **29** виділено один із ізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера **30**. Найкращий вихід сполуки **30** одержано у дихлорметані протягом 4 год при кімнатній температурі в присутності іонолу (схема 12).

Продукт є аморфною речовиною, добре розчинною в органічних розчинниках.

У ¹H-ЯМР-спектрі продукту **30**, окрім сигналів п'яти протонів ароматичного ядра, спостерігається характерна AMX система новоутвореного гетероциклу – 6,54 м.ч. (уширений триплет 2x8,1 Гц), що відповідає сигналам протонів групи СН в α-положенні відносно бензольного ядра, двох подвоєних дублетів, які відповідають двом діастереотопним протонам СН₂ групи (5,54 м.ч., 14,6 і 9 Гц та 4,05 м.ч., 14,3 і 7,8 Гц). Уширення триплету 6,54 м.ч. імовірно зумовлено конформаційною нежорсткістю утвореного циклу. Будова одержаного продукту підтверджено розрахунками його ¹H-ЯМР спектру на B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) рівні, найінформативнішим виявився хімічний зсув триплету гідрогену в α-положенні відносно бензольного ядра. Для 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2H-[1,3,5]-триазино[2,1-с][1,2,4]-триазину **30** прогнозований зсув складає 6,31 м.ч., для регіоізомеру **31** – 5,93 м.ч., що узгоджується з термодинамічними розрахунками.

З метою дослідження механізму реакції та встановлення можливості утворення інших ізомерів циклоприєднання проведено DFT розрахунки на M06-2X/6-31G(d,p) рівні. Знайдено три перехідні стани – **TS1** (+28,3 ккал/моль), **TS3** (+24,4 ккал/моль), які ведуть до двох ізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера **31** та **30** відповідно, та **TS2** (+19,4 ккал/моль), який веде до продукту **32** нормальної реакції.

Схема 13 Також знайдено перехідний стан



TS4 (+22,5 ккал/моль відносно **32**) [3,3] сигматропного перегрупування між продуктами **32** та **30**. На відміну від реакції **1** з фураном **25**, у випадку стирену пряме утворення продукту **30** виявилось теоретично можливим, проте енергетично не вигідним через екзо-перехідний стан.

Взаємодія починається з реакції Дільса-Альдера з утворенням продукту **32**, що зазнає [3,3] перегрупування у термодинамічно вигідний продукт **30**. Така

селективність пояснюється вторинною взаємодією між орбіталами π -систем двох молекул – найвигідніший перехідний стан **TS2** відповідає *ендо*-конфігурації.

Взаємодія азо-біс-ціанурхлориду з вінільними похідними. Регіоселективності та механізм реакції. Як було показано вище, фуран у реакції з азо-біс-ціанурхлоридом **1** виконує роль формального електронodefіцитного дієну. Це наштовхнуло на думку про можливість його циклоприєднання в одну стадію з речовинами, що не містять спряженої системи зв'язків. Для дослідження такого перетворення обрано вінілетиловий етер **33** та вінілацетат **34** – реагенти з різною електрофільністю і, відповідно, різною очікуваною реакційною здатністю.

При кімнатній температурі азо-біс-ціанурхлорид **1** реагує з вінілетиловим етером **33** миттєво з утворенням великої кількості побічних продуктів. Проведення досліджуваної взаємодії при низьких температурах -35 – -30 °C дозволяє отримати за 10 хв продукт **35** з виходом 63% (схема 14).

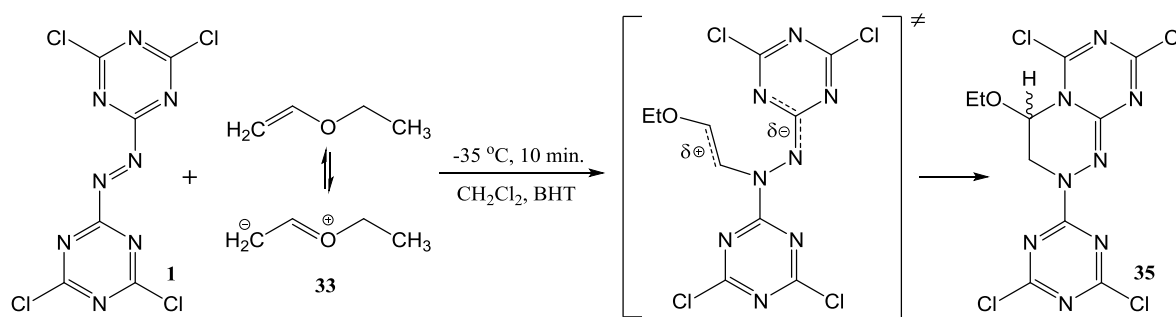


Схема 14

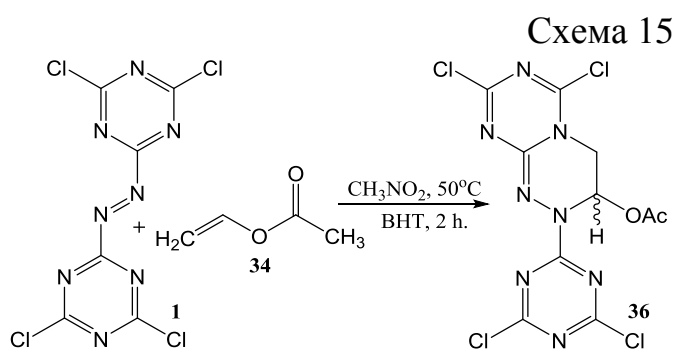


Схема 15

Вінілацетат **34** виявився значно інертнішим щодо дії азоціанурхлориду **1**. За 24 год у хлороформі реакційна суміш знебарвлюється, але продукту циклоприєднання виділити не вдалось. Взаємодія **34** з **1** у дихлорметані при 40 °C відбувається з низьким виходом продукту циклоприєднання.

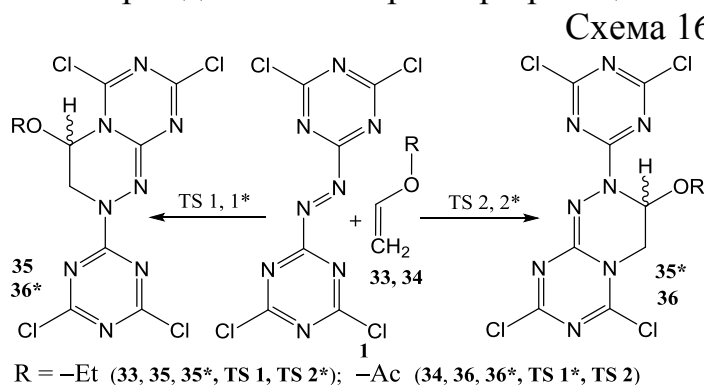
Реакція може бути проведена у діоксані за 3-4 год при кипінні, однак продукт **36** одержується з низьким виходом і вимагає складного виділення. Імовірно, це пов'язано з малим дипольним моментом і відносно великим донорним числом діоксану та відповідно пониженням електрофільних властивостей азо-біс-ціанурхлориду **1**. Іншим фактором є те, що в таких умовах все ж відбувається побічна реакція СН – приєднання зв'язку N=N до діоксану. Натомість, використання нітробензолу та нітрометану дає значно кращі результати, реакція завершується за 1,5-2 год при температурі реакційної суміші 45 - 50 °C з виходом продукту **36** 53%.

В УФ-спектрах обох продуктів спостерігаються смуги поглинання у ближньому ультрафіолеті, що зумовлюють їх світло-жовте забарвлення (324 нм для **35** та 314 нм для **36**). Причини появи цих смуг аналогічні до причини забарвлення продукту **27** циклоприєднання з фураном **25** – π - π^* електронний перехід утвореної спряженої гетероциклічної системи. Крім цих смуг, для сполук було також зареєстровано основні максимуми поглинання на 260 нм та 256 нм відповідно.

У ^1H -ЯМР спектрах продуктів **35** та **36** спостерігається характерна АМХ система $-\text{CH}-\text{CH}_2-$ фрагменту – для сполуки **35** уширений синглет $6,08$ м.ч. що відповідає

сигналу протону у α -положенні відносно алкокси-фрагменту, та двох подвоєних дублетів, які відповідають двом діастереотопним протонам метиленової групи (5,10 м.ч., 13,7 і 2,1 Гц та 3,32 м.ч. 14,1 і 1,2 Гц), для **36** – подвоєний дублет α -гідрогену (6,65 м.ч., 5,6 та 3,3 Гц) та два подвоєних дублети діастереотопних гідрогенів метиленової групи – 5,02 м.ч. (10,2 та 6,1 Гц) та 4,54 м.ч. (10,1 та 3,6 Гц). Одержані спектри узгоджуються з B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) модельованими.

Термодинамічні параметри реакцій вивчено на M06-2X/6-31G(d,p) рівні.



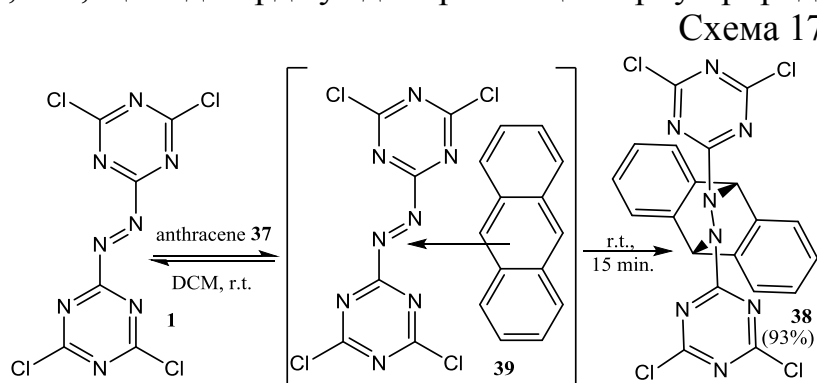
Перехідний стан утворення регіоізомеру **35** (TS 1) на ~ 4 ккал/моль більш вигідний за утворення ізомеру **35*** (TS 2*), енергія продукту **35** також на ~ 5 ккал/моль нижча за **36*** – його утворення вигідне як кінетично, так і термодинамічно (схема 16). У результаті реакції азо-біс-ціанурхлориду **1** та вінілацетату **34** одержано регіоізомер **36**.

Термодинамічні розрахунки показали, що перехідний стан утворення регіоізомеру **36** (TS 2) вигідніший на 1,7 ккал/моль. Така селективність імовірно зумовлена вторинною взаємодією між π -орбіталами карбонільної групи та триазинового циклу, що є максимальною для геометрії TS 2 та понижує його енергію подібно до пониження енергії в *ендо*-перехідних станах реакцій Дільса-Альдера.

Реакційна здатність антрацену у реакціях циклоприєднання. Дослідження взаємодії з азо-біс-ціанурхлоридом. Незважаючи на свою ароматичність, антрацен **36** проявляє властивості дієну у реакціях Дільса-Альдера з багатьма речовинами. Ці реакції широко використовуються в органічному синтезі, наприклад, для введення різноманітних функціональних груп на периферію дендримерів та у «клік»-хімії.

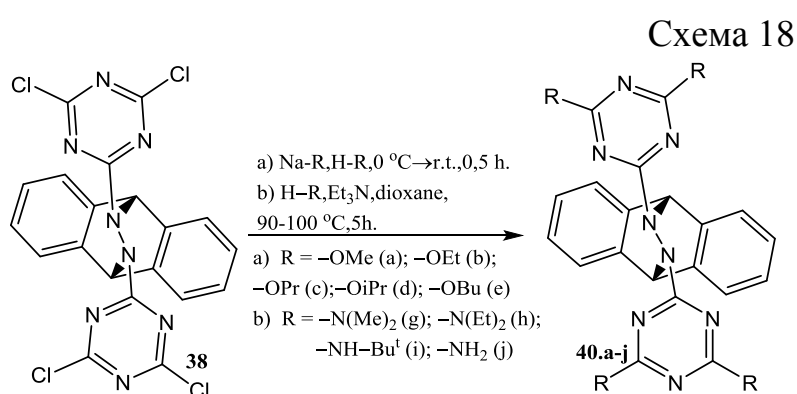
Взаємодія азо-біс-ціанурхлориду **1** з антраценом **37** відбувалася в дихлорметані при кімнатній температурі, вихід 11,12-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацену **38** становив 93%. Не зважаючи на низьку розчинність антрацену, реакція проходить легко на його поверхні з утворенням інтермедіату із зеленим забарвленням. Моделювання на M06-2X/6-31+G(d,p) рівні показало, що реакція починається з безбар'єрного утворення проміжного компланарного донорно-акцепторного комплексу **39** з ΔG -2,2 ккал/моль (в дихлорметані) відносно реагентів (схема 17). Моделюване перенесення заряду складає 0,10 e, що підтверджує донорно-акцепторну природу цього інтермедіату (частково

аніонний азо-біс-ціанурхлорид та частково катіонний антрацен). За допомогою УФ-спектроскопії зареєстровано найбільш довгохвильову смугу поглинання (689 нм) комплексу: її довжина хвилі добре узгоджується із значенням, одержаним з TDDFT моделювання (676 нм), вона відповідає ВЗМО-НВМО переносу електрона (антрацен \rightarrow азо-біс-ціанурхлорид).



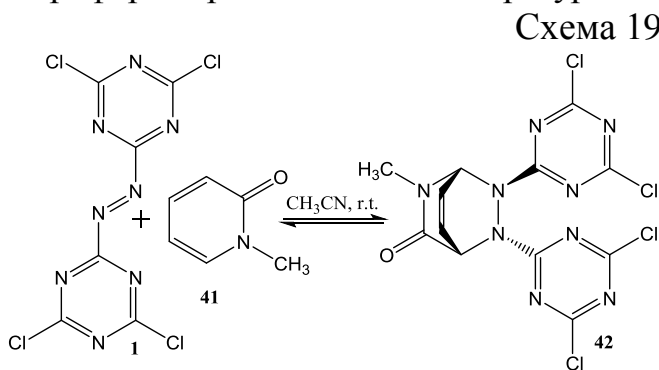
Геометрія перехідного стану свідчить про синхронну одностадійну реакцію Дільса-Альдера з симетричним перехідним станом: обидві відстані між атомами С – N у перехідному стані складають 2.19 Å. Реакція має значну полярність – її перехідний стан супроводжується переносом заряду 0,56 e.

Хімічні властивості сполуки **38** виявились подібними до описаних вище продуктів реакції Дільса-Альдера. Утворений каркас є стабільним у нейтральному та лужному середовищі, але руйнується при низькому рН; серед продуктів кислого гідролізу ідентифіковано антрацен та 2-аміно-4,6-дигідрокси-1,3,5-триазин.



Шляхом дії на сполуку **38** алкогелятами натрію у відповідному спирті або інертному розчиннику одержано ряд продуктів О-нуклеофільного заміщення чотирьох атомів хлору **40(a-e)**, дією ряду амінів у присутності триетиламіну або надлишку реагуючого аміну – ряд продуктів N-заміщення **40(g-j)** (схема 18).

Взаємодія азо-біс-ціанурхлориду з N-метилпіридоном. N-метилпіридон **41** виявляє властивості дієну у реакції з багатьма дієнофілами, в тому числі з 1,4-нафтохіноном. При проведенні реакції азо-біс-ціанурхлориду **1** з N-метилпіридоном у хлороформі при кімнатній температурі спостерігалось утворення світло-жовтого осаду.



ІЧ спектр осаду добре узгоджувався з модельованим для очікуваної структури **42**, а у РХ-МС спостерігались сигнали молекулярних іонів, що відповідають продукту циклоприєднання, однак хімічні зсуви та КССВ у ¹H-ЯМР спектрі не відповідали будові **42**.

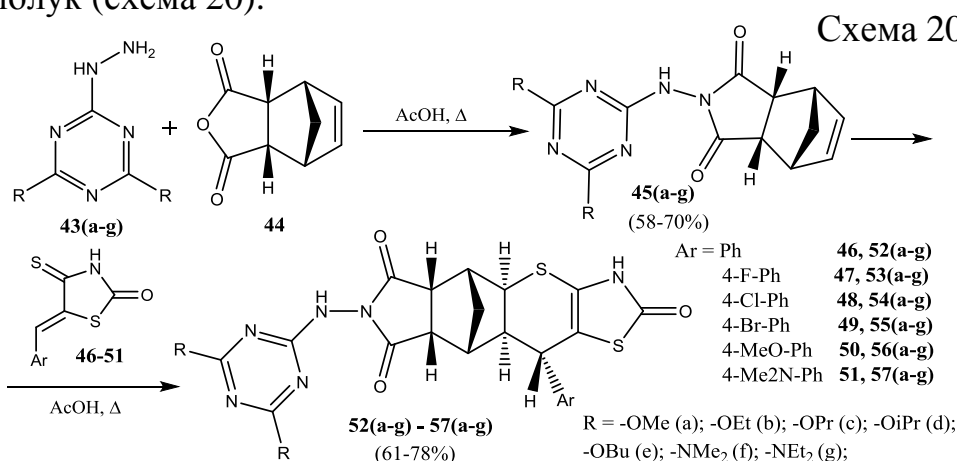
Для контролю за проходженням реакції записано серію ¹H-ЯМР спектрів реакційної суміші через 0-300 с після змішування реагентів у ацетонітрилі. Спостерігалось поступове зміщення сигналів, що, ймовірно, свідчить про перебіг рівноважної реакції Дільса-Альдера у розчині (схема 19). Іншим можливим поясненням може бути утворення відносно стабільного комплексу з переносом заряду. У зв'язку з низькою стійкістю продукту цю реакція більш детально не вивчали.

Синтез 9-арил-6,13,15-тріоксо-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло-[9.5.1.0^{2,10}.0^{12,16}]-гептадец-4(8)-ен-14-іл]-2-аміно-(4,6-заміщених)-1,3,5-триазинів. 5-Арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідони відомі як дієнофіли, які здатні вступати у циклоприєднання з електронодефіцитними дієнами. Ці реакції часто проходять регіо- та стереоселективно з утворенням продуктів, які володіють різноманітною біологічною активністю. Одержані нами раніше похідні 4-тіоксотіазолідонів з 4,6-дихлоро-1,3,5-триазиновим фрагментом проявили протипухлинну та протимікробну активність у дослідженнях *in vitro*, отже синтез нових гетероциклічних систем такого типу є цікавим з точки зору пошуку нових біологічно активних сполук.

Першим шляхом одержання тризановмісних арилтіазолідонів, що досліджувався нами, була реакція азо-біс-ціанурхлориду **1** та ряду 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів **46-51**. Однак, виділити продукти циклоприєднання **1** до ряду **46-51** нам не вдалось. Натомість, при нагріванні у бензені або толуені з невисоким виходом виділено лише відповідні 5-арил-метиліден-4-оксо-2-тіазолідони. Імовірно, це можна пояснити можливістю тіон-тіольної таутомерії з наступним проходженням реакції Міхаеля з утвореним тіолом та руйнуванням утвореного продукту під дією вологи або кисню. З огляду на це, було вирішено продовжити роботу по синтезу 9-арил-6,13,15-тріоксо-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло-[9.5.1.0^{2,10}.0^{12,16}]-гептадец-4(8)-ен-14-іл]-2-аміно-(4,6-заміщених)-1,3,5-триазинів, у яких лінкером між тіазолідоновим та 1,3,5-триазиновим фрагментом є норборненове ядро.

Сполуки **43(a-g)** одержували виходячи з ціанурхлориду через стадії заміщення двох атомів хлору O- та N- нуклеофілами нагріванням до 50-55 °С в присутності гідрокарбонату натрію у відповідному спирті – для O-заміщених сполук, та дією двох еквівалентів відповідного аміну в присутності триетиламіну при 50-60 °С – для одержання N-заміщених сполук (схема 20).

Заміщення третього атому хлору проводили дією надлишку гідразингідрату. Утворені гідразини **43(a-g)** легко конденсуються з ендіковим ангідридом з утворенням продуктів N,N-циклоконденсації **45(a-g)** при кип'ятінні в оцтовій кислоті, або у етанолі в



присутності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти (схема 20).

Реакція Дільса-Альдера між сполуками **45(a-g)** та 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами **46-51** проходить стереоселективно з утворенням конфігурації типу **52-57**. Як показали M06-2X/6-31G(d,p) розрахунки, це, з однієї сторони, пов'язано з термодинамічно вигідним (>7.0 ккал/моль) Z-розташуванням арильного замісника в сполуках **46-51**, а з іншої сторони, стеричною відкритістю норборненового фрагменту до атаки лише з одного боку площини подвійного зв'язку (вигіднішою на ~1.7 ккал/моль).

Дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

Віртуальний біологічний скринінг одержаних сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми PASS. Широкого прогнозованого спектру активності виявлено не було, що, мабуть, пов'язано з відсутністю у навчальній вибірці програми подібних структур. Однак цікавим результатом є виявлення потенційної активності сполук щодо збільшення експресії гену HMGCS2.

Антимікробну активність синтезованих речовин вивчали *in vitro* методом дифузії речовини в агар з використанням таких штамів мікроорганізмів, як бактерії *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, а також гриби *Aspergillus niger* і *Candida tenuis*. Результати оцінювали за діаметром зон пригнічення росту мікроорганізмів.

Встановлено, що вираженою активністю щодо *Mycobacterium luteum* володіє сполука **15**. Активність по відношенню до *Candida tenuis* та *Aspergillus niger* відмічено для сполук **13**, **14** і **16**. Сполука **23a** показала найвищу активність відносно всього спектру досліджуваних мікроорганізмів, за винятком *Escherichia coli*. В результаті мікробіологічних досліджень синтезованих сполук **20(g-j)** – **23(g-j)** (амінозаміщених похідних сполук **12-15**) виявлено сполуку **23j** з вираженою активністю щодо *Staphylococcus aureus*.

Протимікробні концентрації синтезованих гетероциклічних похідних 1,3,5-триазину **52(a-j)** – **57(a-j)** визначали методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі відносно зазначених вище тест-мікроорганізмів. Дослідження показало, що сполуки **20a**, **21a**, **21c**, **21d**, **21g**, **22j**, **23a**, **52a**, **52d**, **53b**, **53g**, **54a**, **55d**, **56d** є бактеріо- та фунгістатичними щодо обраних мікроорганізмів, та виявляють бактерицидну дію по відношенню до *Staphylococcus aureus*, зокрема продукт **23a** проявив активність при низьких значеннях МБСК 7,81мкг/мл та МБцК 62.5мкг/мл.

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

4. Вперше досліджено реакцію азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину з циклогексан-1,3-дієном. Встановлено, що взаємодія відбувається з розкриттям циклу циклогексادیєну з приєднанням азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину та двох атомів гідрогену і утворенням продукту з гекса-2,5-дієновим ланцюгом – (*E*)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину). Проведення реакції у дейтерованому хлороформі підтвердило участь розчинника як донора атомів гідрогену.

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

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

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

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

3. Synthesis of new schiff bases and polycyclic fused thiopyranothiazoles containing 4,6-dichloro-1,3,5-triazine moiety / S.V. Polovkovych, **A.I. Karkhut**, N.G. Marintsova

[et al.] / Journal of Heterocyclic Chemistry – 2013. – №50. – P. 1419-1424. *Внесок дисертанта: апробація методик синтезу, синтез ряду сполук, аналіз спектральних результатів, підготовка частини статті до публікації.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційна робота присвячена експериментальним та DFT дослідженням реакційної здатності азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину у реакції Дільса-Альдера та синтезу на його основі нових нітрогеновмісних гетероциклів, дослідженню їх модифікації та вивченню біологічної активності одержаних сполук. Встановлено шляхи взаємодії азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину з рядом 1,3-дієнів з утворенням відповідних піридазинів, а також з антраценом по мезо положеннях з утворенням 11,12-триазино-9,10-епідіазаноантрацену. Досліджено заміщення атомів хлору одержаних сполук О- та N-нуклеофілами. Вперше показано реакційну здатність азо-біс-ціанурхлориду як електронodefіцитного дієну в оберненій реакції Дільса-Альдера. Визначено, що реакція азо-біс-ціанурхлориду з фураном та стиреном відбувається у дві стадії: з початковим утворенням продукту нормальної реакції Дільса-Альдера та наступним [3,3] сигматропним перегрупованням. Показано, що при взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з вінільними сполуками утворення продукту оберненої реакції Дільса-Альдера відбувається в одну стадію. Вперше показано, що реакція азо-біс-ціанурхлориду з циклогекса-1,3-дієном відбувається з утворенням продукту з гекса-2,5-дієновим ланцюгом – (Е)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазин).

За результатами скринінгу антимікробної активності виявлено ряд сполук, що володіють активністю по відношенню до *Mycobacterium luteum*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* та *Candida tenuis*. Жодна з синтезованих сполук не показала активність щодо *Escherichia coli*.

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

АННОТАЦИЯ

Кархут А.И. Азо-бис-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин в реакции Дильса-Альдера. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет «Львовская политехника», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2019.

Диссертация посвящена экспериментальным и DFT исследованием реакционной способности азо-бис-4,6-дихлоро-1,3,5-триазина в реакции Дильса-Альдера и синтезу на его основе новых азотсодержащих гетероциклов, исследованию их модификации и изучению биологической активности полученных соединений. Установлено пути взаимодействия азо-бис-4,6-дихлоро-1,3,5-триазина с рядом 1,3-диенов с образованием соответствующих пиридазинов, а также с антраценом по мезо положениям с образованием 11,12-триазин-9,10-эпидиазаноантрацена. Исследовано замещение атомов хлора полученных соединений O- и N- нуклеофилами. Впервые показано реакционную способность азо-бис-цианурхлорида как электронодефицитного диена в обращенной реакции Дильса-Альдера. Установлено, что реакция азо-бис-цианурхлорида с фураном и стиролом происходит в две стадии: с начальным образованием продукта нормальной реакции Дильса-Альдера и последующей [3,3] сигматропной перегруппировкой. Показано, что при взаимодействии азо-бис-цианурхлорида с винильными соединениями образование продукта обратной реакции Дильса-Альдера происходит в одну стадию. Впервые показано, что реакция азо-бис-цианурхлорида с циклогекса-1,3-диеном происходит с образованием продукта с гекса-2,5-диеновой цепью – (E)-6,6'-(1-(гекса-2,5-диен-1-ил)гидразин-1,2-диил)бис(2,4-дихлоро-1,3,5-триазин).

По результатам скрининга антимикробной активности выявлен ряд соединений, обладающих активностью в отношении *Mycobacterium luteum*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* и *Candida tenuis*. Активность в отношении *Escherichia coli* не показало ни одно из ряда синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1,3,5-триазин, азо-бис-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин, антрацен, фуран, стирен, [4+2]-циклоприсоединение, полярная реакция Дильса-Альдера, региоселективность, DFT расчеты, биологическая активность.

SUMMARY

A.I. Karkhut. Azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine in the Diels-Alder reaction. – On the right of manuscript.

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

Dissertation is devoted to the experimental and DFT studies of the reactivity of azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine in the Diels-Alder reaction and the synthesis of new nitrogen-containing heterocycles on its basis, and the investigation of modifications and biological activity of the resulting compounds.

The Diels-Alder reactions between azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and a series of 1,3-dienes giving the corresponding 6,6'-(3,4,5-substituted-3,6-dihydropyridazine-1,2-diyl)bis(2,4-dichloro-1,3,5-triazines), as well as with anthracene at meso positions forming 11,12-triazine-9,10-epidiazanoanthracene were investigated experimentally and by the analysis of DFT calculations on B3LYP/6-31G(d,p) level. It was shown that the cycloadditions takes place by an asynchronous concerted mechanism. In the reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine with cyclohexane-1,3-diene the expected product of the Diels-Alder reaction is not formed, instead of joining azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and disclosing of the cyclohexadiene cycle with the addition of two hydrogen atoms. In this case, a hexa-2,5-diene chain product is formed – (E)-6,6'-(1-(hexa-2,5-diene-1-yl)hydrazine-1,2-diyl)bis(2,4-dichloro-1,3,5-triazine). The addition of two atoms of the hydrogen is confirmed

by ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy and by the LC-MS data, which showed an increase of the product mass by two units relative to the sum of the mass of reagents. In the case of interaction between azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene, an intermediate formation of an unstable colored charge-transfer complex was detected. The complex was characterized by UV spectroscopy, its structure was modeled on M06-2X/6-31+G(d,p) level. The chemical properties of the obtained Diels-Alder reaction products were studied and substitution of chlorine atoms of the obtained compounds with O- and N-nucleophiles was investigated.

The reactivity of azo-bis-cyanuric chloride as an electron-deficient diene in an inverse electron demand (IED) Diels-Alder reaction was shown for the first time. In the study of its interaction with furan, experimentally and on M06-2X/6-31G(d,p) level it was found that the reaction takes place in two stages, with the initial formation of a product of the NED Diels-Alder reaction (2,3-bis(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-7-oxa-2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-5-ene) and its subsequent [3,3] sigmatropic rearrangement in one of the formal IED Diels-Alder reaction regioisomers, (6a*RS*,9a*SR*)-1,3-dichloro-6-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-6a,9a-dihydro-6*H*-furo[3,2-*e*][1,3,5]triazino[2,1-*c*][1,2,4] triazine. In the interaction of azo-bis-cyanuric chloride with vinyl compounds, the formation of the product of the IED Diels-Alder reaction takes place in one step. As a result of the reaction of azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine with styrene, one of the IED Diels-Alder reaction regioisomers was isolated – 6,8-dichloro-2-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,3,5]triazino[2,1-*c*][1,2,4]triazine. The reaction of azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and 1-methylpyridine-2-(1*H*)-one in a solution was found to be equilibrium, the unstable cycloaddition product can be isolated by reacting in solvents in which it is insoluble. It was found, that the product of [4+2] cycloaddition of azo-bis-4,6-dichloro-1,3,5-triazine and a number of 5-aryl-methylidene-4-thioxo-2-thiazolidones cannot be obtained; instead, only the products of 5-aryl-methylidene-4-thioxo-2-thiazolidones oxidation were isolated. In this regard, was continued the work on the use of the norbornenic moiety as a linker between 5-aryl-methylidene-4-thioxo-2-thiazolidone and 1,3,5-triazine fragment. Thus, a number of compounds were synthesized by the Diels-Alder reaction of 2-((4,6-substituted-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanozindole-1,3(2*H*)-edions with a number of 5-aryl-methylidene-4-thioxo-2-thiazolidones.

According to the results of the screening of antimicrobial activity, a number of compounds with activity against *Mycobacterium luteum*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* and *Candida tenuis* have been detected. Any from the series of the synthesized compounds was not characterized by the activity against *Escherichia coli*.

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