

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Факультет природничо-географічних і точних наук
Кафедра хімії та фармації

Освітньо-професійна програма:

Хімія, медична та фармацевтична хімія

Спеціальність: *102 Хімія*

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На здобуття освітнього ступеня магістр

**«ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН З ГЕРБИЦИДІВ, ЩО
МАЮТЬ КІЛЬЦЕ 1,3,5-ТРИАЗИНУ»**

студентки **Коросько Яни Володимирівни**

Науковий керівник: **Москаленко О. В.**, к.х.н., доцент

Рецензенти: доцент Національного університету
«Чернігівський колегіум» ім. Т.Г. Шевченка, к.фарм.н.

Янченко В.О.;

завідувач кафедри життєдіяльності і природокористування
відокремленого підрозділу Національного університету
біоресурсів і природокористування України «Ніжинський
агротехнічний інститут», к.б.н., доцент **Семеніхін А.В.**

Допущено до захисту

Завідувач кафедри хімії та фармації

«14» грудня 2020 р. _____/В.В.Суховєєв/

Зміст

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИМ-ТРИАЗИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ. МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ	
1. 1. Фізико-хімічні властивості та реакційна здатність 1,3,5-триазину та його похідних.....	7
1.2. Напрями синтезу речовин з похідних 1,3,5-триазинів.....	15
1. 3. Біологічні властивості похідних 1,3,5-триазинів.....	17
1. 4. Токсичність похідних 1,3,5-триазинів	20
1.5. Заключення. Постановка задачі.....	22
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	
2.1. Матеріали.....	23
2.2. Методи досліджень	23
РОЗДІЛ 3. ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН, ЩО МАЮТЬ КІЛЬЦЕ 1,3,5-ТРИАЗИНІВ	
3.1. Одержання 6-хлор-N ₂ ,N ₄ -діетил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (1)	25
3.2. Синтез біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-тіолу.....	25
3.3. Синтез 2- {[4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-фенілацетаміду	26
3.4. Синтез 3- {[4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-1-(4-метоксифеніл)тіокарбаміду.....	26
3.5. Дослідження біологічної активності синтезованих сполук.....	27
РОЗДІЛ 4. ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ ПРИ РОБОТІ З ВИХІДНИМИ РЕЧОВИНАМИ	
4.1. Техніка безпеки при роботі з бенzenом	29
4.2. Техніка безпеки при роботі з етанолом	29
4.3. Техніка безпеки при роботі з ацетонітрилом.....	29
4.4. Техніка безпеки при роботі з симазином.....	30
4.5. Техніка безпеки при роботі з гідразином	30
4.6. Техніка безпеки при роботі з тіосечовиною.....	30
4.7. Техніка безпеки при роботі з ізопропанолом.....	31

ВИСНОВКИ.....	32
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	34

ВСТУП

Актуальність теми. Гербіциди – це хімічні препарати, що містять біологічно-активні речовини із різним періодом розкладу в ґрунті та навколишньому середовищі може бути різними, а залишки окремих активних речовин можуть зберігатися у ґрунті впродовж декількох років, впливаючи негативно на наступні культури у сівозміні. Це явище має назву «післядія гербіцидів», а точніше «негативна післядія гербіцидів». Гербіциди, у яких вийшов термін придатності для подальшого використання заборонені, і тут виникає проблема їх утилізації. Одними із таких гербіцидів є препарати, що містять у своєму складі похідні 1,3,5-триазину [1].

Гетероцикли на основі 1,3,5-триазину (*сим*-триазину) – це органічні сполуки, які містять шестичленний гетероцикл з трьома атомами Нітрогену. Ці сполуки відомі вже давно, адже з них одержують великий спектр хімічних речовин, які широко використовують у біотехнологічних, фармакологічних, медичних та технологічних напрямках. Похідні *сим*-триазину одержують шляхом тримеризації певних нітрилів, таких як ціаноген, а 1,3,5-триазин одержують тримеризацією лікілу, арилу, фосгену [2].

Похідні 1,3,5-триазину використовувались [3–5] як селективні гербіциди у сільському господарстві США та інших країн під торговими марками «Симазин», «Гесатоп Квік», «Ліноцин», «Медурон», «Топурон» та «Тревокс», а також «Атразин» ще в митулому столітті. 1,3,5-Триазин надає свої фітотоксичні ефекти за рахунок пригнічення реакції Хілла у процесі фотосинтезу. Триазинові гербіциди залишаються агрономічними та комерційно важливими для попереднього контролю боротьби з широколистими бур'янами. Вони стали основою для багатьох нових гербіцидів, оскільки виявляють широкий спектр гербіцидної дії [6].

Похідні *сим*-триазину, що потрапляють у навколишнє середовище, піддаються процесам мікробної трансформації. Але за тривалий час використання цих гербіцидів, накопичилась велика кількість непридатних для

подальшого використання препаратів [7]. Тому розробка методів хімічної трансформації непридатних для подальшого використання гербіцидів є перспективним напрямком досліджень хіміків-органіків і має не лише науковий, а й практичний інтерес.

Мета дослідження: пошук напрямків хімічних модифікацій діючої речовини з гербіцидів, що мають 1,3,5-триазинове кільце.

Для виконання поставленої мети нами окреслено наступні **завдання дослідження:**

1. Здійснити огляд інформаційних джерел стосовно залежності хімічних та біологічних властивостей біологічно активних речовин що мають кільце 1,3,5-триазинову;
2. Здійснити аналіз напрямків хімічної модифікації речовин що мають кільце 1,3,5-триазинову;
3. Синтезувати нові похідні з діючої речовини гербіциду симазин;
4. Дослідити фізико-хімічні та біологічні властивості синтезованих сполук;
5. Розглянути можливість подальшого використання синтезованих сполук в якості біологічно активних речовин.

Предмет дослідження: діючі речовини гербіцидів, що мають кільце 1,3,5-триазинову.

Об'єкт дослідження: хімічна модифікація діючих речовин з гербіцидів, що мають кільце 1,3,5-триазинову.

Методи дослідження: для виконання поставлених завдань застосовано синтетичні, спектральні, порівняльні, програмного моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів. Нами синтезовані невідомі в науковій літературі похідні 1,3,5-триазинову. Встановлено, що одержані речовини можуть мати практичний інтерес для пошуку нових біологічно активних речовин.

Особистий внесок дослідника. Дослідником безпосередньо виконана експериментальна частина роботи. Ідея розробки належить науковому

керівнику. Обговорення результатів дослідження, формування структури роботи, формулювання висновків проводились спільно з керівником.

Апробація результатів досліджень. Результати кваліфікаційної роботи доповідалися і обговорювалися на VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами (Ніжин, 21 квітня 2020 р.) та V Міжнародної науково-практичної конференції Інтернет-конференції „Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості” (Харків, 2020 р.).

Публікації. За матеріалами кваліфікаційного дослідження опубліковано 2 тез доповідей.

Структура та обсяг магістерської роботи. Робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел (60 посилань на вітчизняні та закордонні видання) і викладена на 40 сторінках друкованого тексту.

РОЗДІЛ 1. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ *сим-* ТРИАЗИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ. МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

(огляд літератури)

1. 1. Фізико-хімічні властивості та реакційна здатність 1,3,5-триазину та його похідних.

Серед шестичленних гетероциклів, що містять три гетероатома, важливе важливе місце посідають триазини, у циклі яких міститься три атоми Нітрогену. Існує три структурні ізомери триазинів:

Гетероцикли 1,3,5-триазини – це органічні сполуки, хімічна структура якої має шестичленне гетероциклічне ароматичне кільце, що складається з трьох атомів вуглецю та трьох атомів азоту, вони з'єднані між собою трьома подвійними з'язками. Атоми в триазинових кільцях є аналогічними тим, що знаходяться в бензенових кільцях, що робить триазини такими ж ароматичними сполуками, як бензен. 1,3,5-триазин легко утворює похідні, які використовуються як фармацевтичні продукти та гербіциди. До них відносять ціанурову кислоту або 2,4,6-тригідрокси-1,3,5-триазин, ціанурати або 2,4,6-триалкіл-1,3,5-триазин, ціанурилхлорид або 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин, ізоціанурати (1,3,5-триалкіл-1,3,5-триазин-2,4,6-тріони) [8].

Незаміщені 1,3,5-триазини – це безбарвні сполуки, з температурою плавлення 86 °С, температура їх кипіння 114 °С, добре розчинні в етанолі. На відміну від своїх більш стабільних похідних, незаміщений триазин нестійкий до дії нуклеофілів: водою легко гідролізується в форміат амонію. Симетричні 1,3,5-триазини отримують шляхом тримеризації певних нітрилів, таких як ціаноген хлорид або ціанімід. Бензогуамін (з одним фенілом та 2 амінозамінниками) синтезується з бензонітрилу та диціандіаміду. У синтезі триазину Піннера (названого на честь Адольфа Піннера) реагентами є алкіл або арил та фосген [9]. Введення фрагмента амонію у гідразид карбеноїдом купруму з наступною обробкою хлоридом амонію також дає триазинові

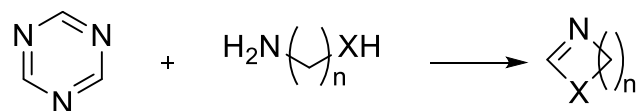
сполуки. Триазини, заміщені аміном, які називаються гуанаміни, одержують шляхом конденсації ціаногвадину з відповідним нітрилом:



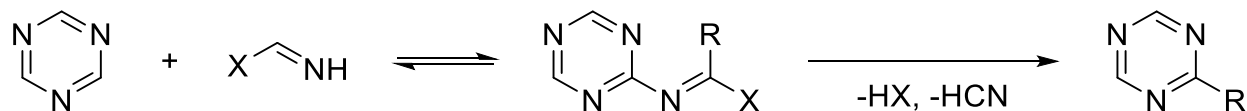
Похідні триазину, такі як N- і C-заміщені триазини застосовуються в промисловості. Найбільш поширене похідне 1,3,5-триазину для 1,3,5-триазин-2,4,6-тріаміну, відоме як меламін або ціанурамід. Іншим важливим похідним є 1,3,5-триазин-2,4,6-тріол, більш відоме як ціанурова кислота [10].

Речовина 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (ціануровий хлорид) є вихідною речовиною для одержання таких гербіцидів як Симазин та Атразин. Хлоровані триазини є основою реакційноздатних барвників, ковалентно-приєднаних до целюлозних матеріалів. Триазини також містяться у фармацевтичних продуктах таких як антималярійні препарати, препарати для боротьби з риновірусними інфекціями (у тому числі із коронавірусом) [11, 12].

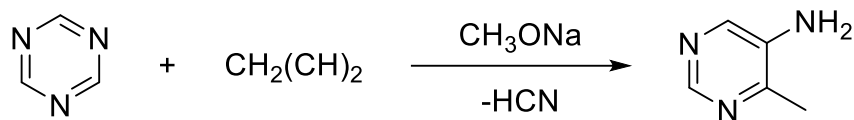
При взаємодії триазинів з амінами відбувається розкриття циклу з утворенням формаїдинів і інших сполук. Якщо амін має ще будь-яку функціональну групу, то відбувається рециклізація, наприклад [13] :



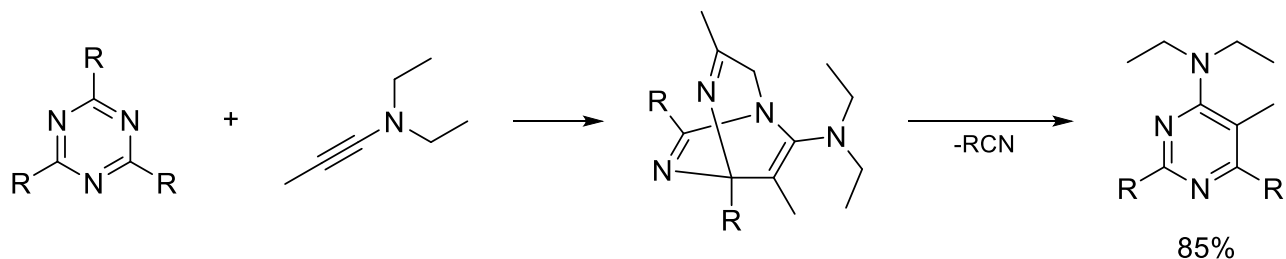
Аналогічно при реакції 1,3,5-триазину з n-фенілендіаміном утворюється бензімідазол, з 4,5-діамінопіримидином утворюється пурин, з 4,5-діаміноурацілом одержують ксантин. При взаємодії $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HCl}$ з 1,3,5-триaziном, останній перетворюється у 1,2,4-триазол [14]. При взаємодії з іміно-ефірами або амідинами утворюється алкіл (арил) похідні 1,3,5-триазину за поданою схемою, де R- алкіл або арил:



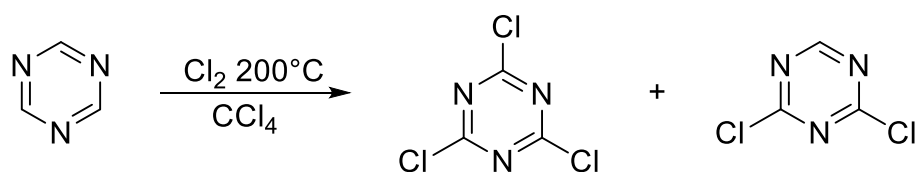
Зі сполуками що мають активовану групу CH_2 , 1,3,5-триазин реагує з утворенням заміщених піримідина:



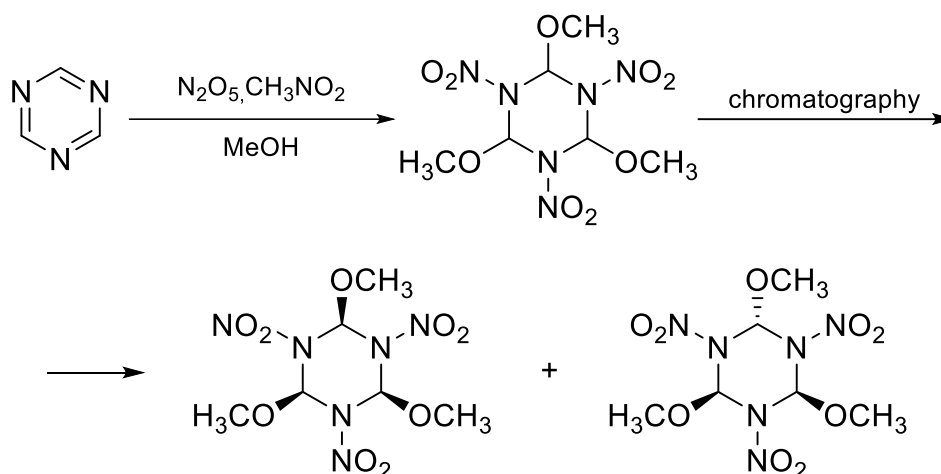
1,3,5-Триазин і його похідні вступають в дієновий синтез з дієнофілами, що містять електронодонорні заступники, наприклад:



У реакції електрофільного заміщення 1,3,5-триазин і його похідні вступають важко: а саме сульфування і нітрування не відбуваються внаслідок розкриття циклу. Хлорування до ціанурхлориду відбувається в жорстких умовах (140-200 ° С) з низьким виходом. У разі наявності цих реагентів відбувається електрофільне заміщення галогену в 1,3,5-триазину завдяки доступності ціанурхлориду в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину. Аналогічно, хлорування 1,3,5-триазину відбувається при більш високій температурі (200 ° С), отримуючи ціанурхлорид як основний продукт, а дихлоротриазин виділяється як другорядний продукт [13]. Це ми бачимо в наступній реакції.



Реакція 1,3,5-триазину з пентоксидом динітрогену і гасіння метанолом призводить до утворення 1,3,5-тринітро-2,4,6-триметоксигексагідротриазину, у вигляді ізомерів в еквімолярному співвідношенні за реакцією:



Ціанурхлорид є цінним вихідним реагентом для безпосереднього одержання високоструктурованих молекул. Заміщення атомів хлору в молекулі ціанурхлориду різними фармакоформними фрагментами дало можливість синтезувати низку похідних 1,3,5-триазину, серед яких виявлено перспективні біологічно активні субстанції, що проявляють антимікробну, протиракову, протималарійну [15] та противірусну активності.

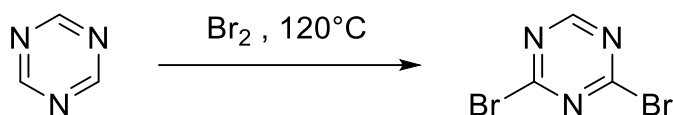
Авторами [16] було доведено, що тіосульфоестери-триазини є структурними аналогами природніх антибактеріальних речовин. Відомо, що дані синтетичні етери виявляють значну біологічну активність, яка часто перевищує ефективність природніх аналогів. Багато з них використовуються як ліки, консерванти для фруктів і овочів, ефективні засоби захисту рослин, регулятори росту, біоцидні добавки, інсектициди та радіопротектор.

Беручи до уваги широкий діапазон шляхів можливого практичного застосування як тіосульфоестерів так і 1,3,5-триазинів авторами [17] було запропоновано шляхи поєднання в одній молекулі для пошуку нових біологічно активних сполук (біоцидів, пестицидів, фунгіцидів та речовин, що використовують у фармагнозії). З цією метою досліджено взаємодію 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину з калійними та натрієвими солями ароматичних тіосульфоокислот в різних температурних умовах. Було визначено, що у всіх досліджених випадках ця взаємодія відбувається з утворенням продуктів моно- та дизаміщення атомів хлору в ціанурхлориді в різних співвідношеннях.

Авторами [13] синтезовано нові похідні 1,3,5-триазинів, а саме 4,6-дихлоро-1,3,5-триазинові тіосульфоестери, 6-хлоро-1,3,5-триазинові та ізоціанурові

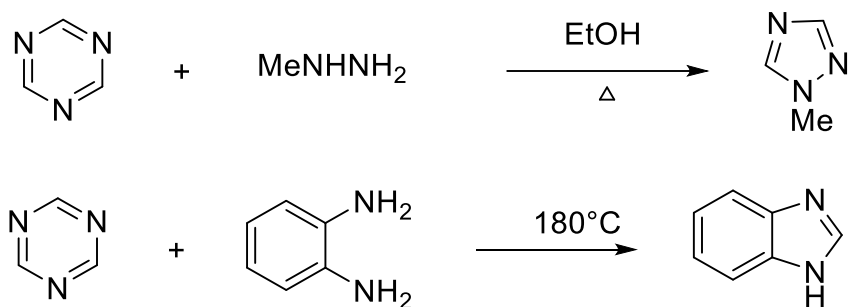
дитіосульфоестери для подальшого пошуку серед них перспективних біологічно активних сполук.

Бромування 1,3,5-триазинів під впливом індуктивної дії трьох атомів нітрогену реакції електрофільного заміщення не відбувається. Однак реакція бромування відбувається, ймовірно, через нуклеофільну реакцію приєднання. Реакція відбувається за схемою:



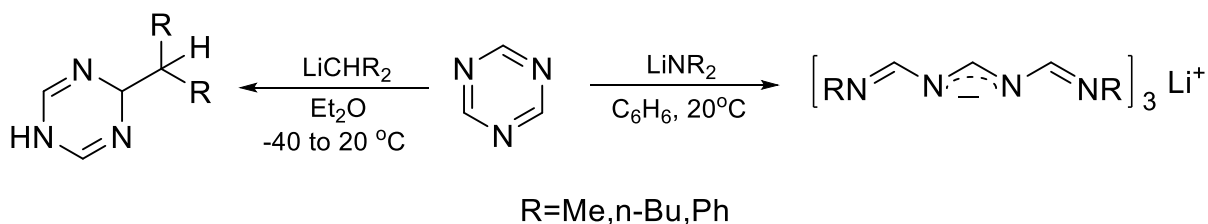
Встановлено[18], що при бромуванні вдається отримати 2,4-дібром-1,3,5-триазин, а також 1,2,4,6-тетрабром-1,2-дигідро-1,3,5-триазин. Це загальний спосіб отримання 1,3,5-триазину і його найбільш важливих 2,4,6-похідних - ціанурової кислоти, ціанурхлориду, меламіну. В ряді азинів π -електронна щільність падає зі збільшенням числа гетероатомів в циклі і внаслідок цього фактора, триазин легко вступає у реакцію з нуклеофілами, і у відповідності реакції електрофільного заміщення триазинів починаються з атаки триазинового кільця та призводять до розкриття циклу. Так 1,3,5-триазин майже повністю гідролізується до відповідних 1,3-дикетонів. Також 1,2,3-триазин реагує з первинними амінами та амідом натрію з утворенням відповідно N-N дизамінованих формамідинів та ціанаміду натрію [19].

У разі нуклеофільної реакції заміщення 1,3,5-триазини сприйнятливі до нуклеофільної атаки, і з відкриттям циклу призводить до утворення триазолів та бензimidазолів за схемою[20]:

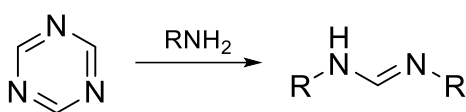


Завдяки симетричному розташуванню атомів нітрогену в 1,3,5-триазині, кожен атом карбону здатний до нуклеофільної атаки алкіл-літієм, з утворенням 1,4-аддукту, який при гідролізі утворює 1,4-дигідротриазин [21]. Однак після

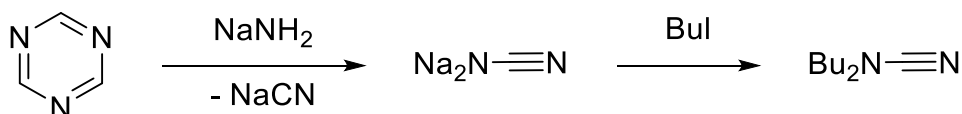
реакції з LiNR_2 триазинове кільце відкривається, що призводить до утворення кристалічного 3-літію-1,3,5,7-тетраазагептрітрієну і це відбувається за наступним механізмом:



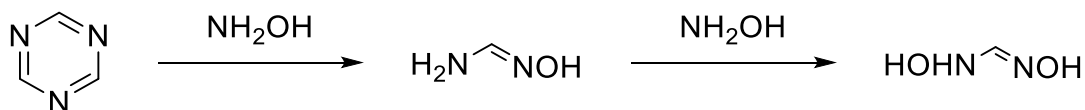
Реакція 1,3,5-триазину з амінами відбувається з відкриттям триазинового кільця, утворюючи відповідні амідини, за схемою:



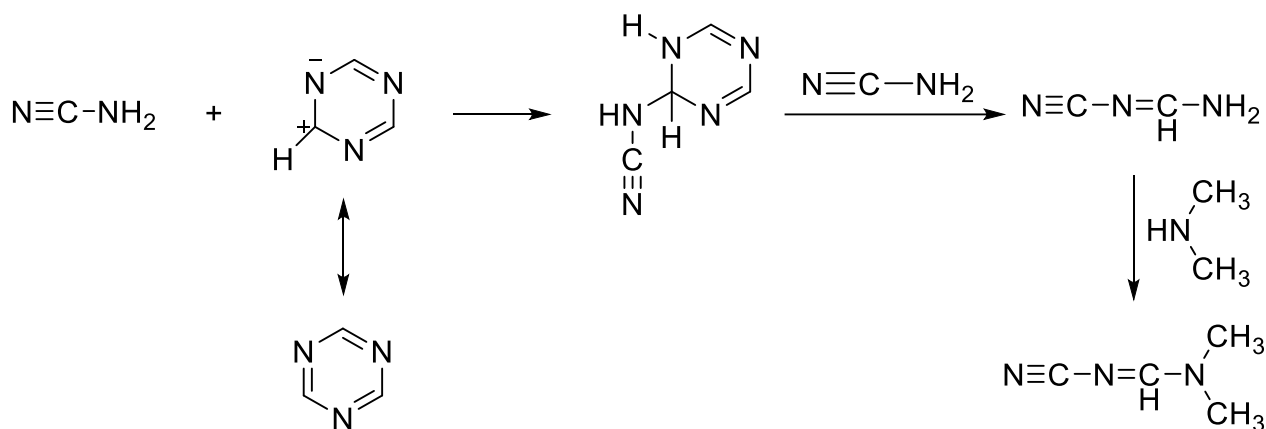
Так, 1,3,5-триазин реагує з амідом натрію в ксилолі при 160°C (в автоклаві), утворюючи динатрієву сіль ціанаміду, що було підтверджено його перетворенням у дибутилціанамід[22].



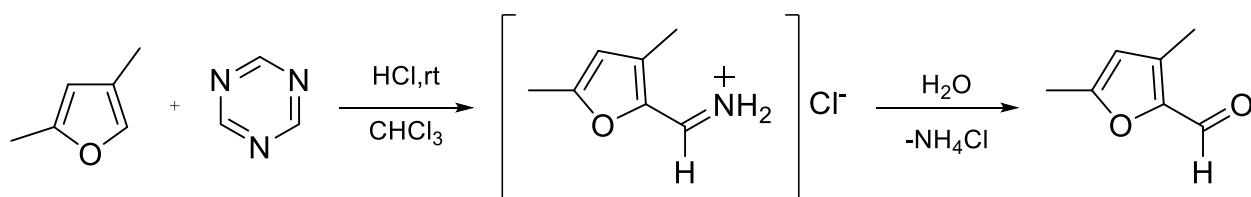
1,3,5-триазин вступає в реакцію з гідроксиламіном, утворюючи N,N'-дигідроксиформамаід, що ми бачимо в наступній реакції[23]:



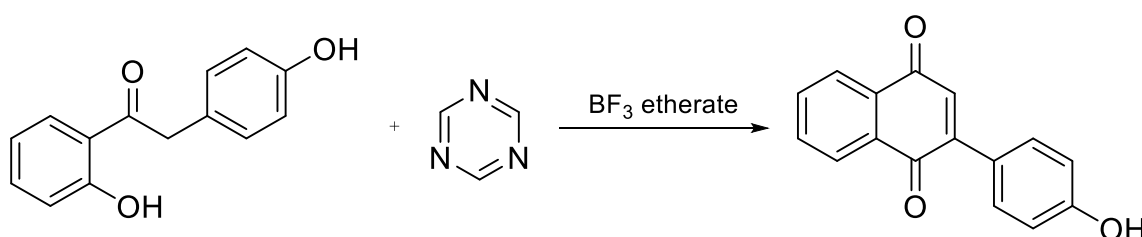
Нуклеофільна атака ціанаміду на 1,3,5-триазин у присутності вторинного аміну призводить до утворення основи дегідро-нітроген-Манніха [24]. Реакція відбувається з утворенням двох проміжних сполук із наступним запропонованим механізмом:



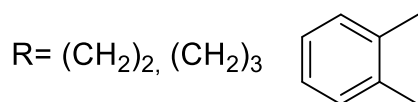
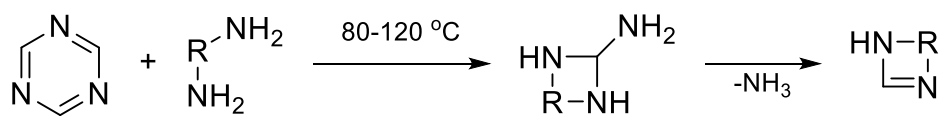
При синтезі альдегіду Геттермана ціанід гідрогену може бути заміщений 1,3,5-триазином. У присутності гідрогенхлориду триазин зазнає електрофільної атаки на такі ароматичні сполуки, як фурани, піроли та полігідроксибензени, з утворенням проміжного гідрохлориду альдиміну, який гідролізується до альдегіду [25].



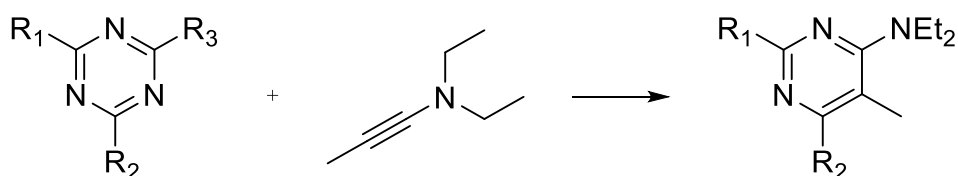
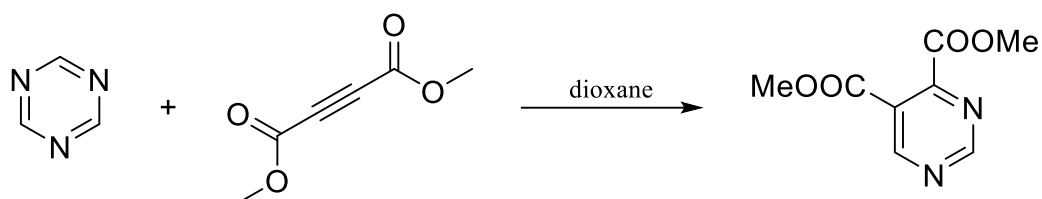
Формілювання 1-(2-гідроксифеніл)-2-(4-гідроксифеніл) етану з 1,3,5-триазином з подальшою циклоконденсацією з трифторидомборому етератом бору утворили такі речовини як ізофлавіни, схему ми можемо побачити нижче[26]:



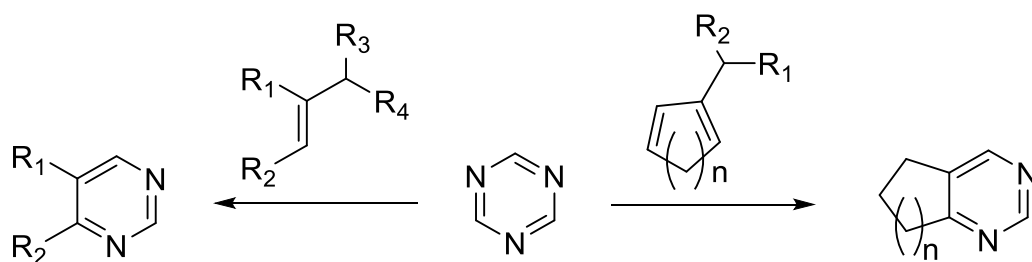
Метилування 1,3,5-триазиону дуже чутливий до нуклеофільної атаки. Дві молекули первинного аміну можуть бути додані до кожного атома вуглецю, що призводить до розщеплення кільця, вивільнення аміаку та 3 еквівалентів незамщеного формамідину [6]. Таким чином, реакція аліфатичних або ароматичних діамінів з 1,3,5-триазином утворює гетероциклічні похідні, за схемою:



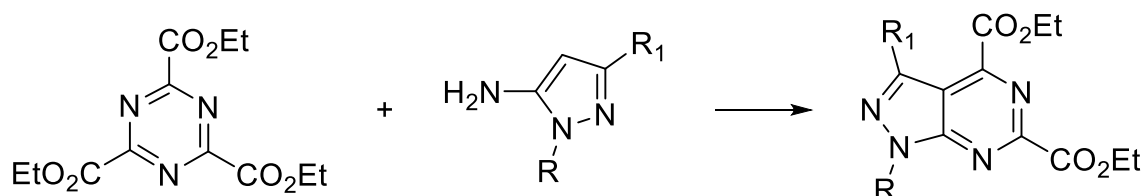
Відомо [27], що 1,3,5-триазин функціонує як азадієн в реакції приєднання, з утворенням піримідину так 1,3,5-триазини при реакції з алкіновими диенофілами утворюють піримідини за схемою:



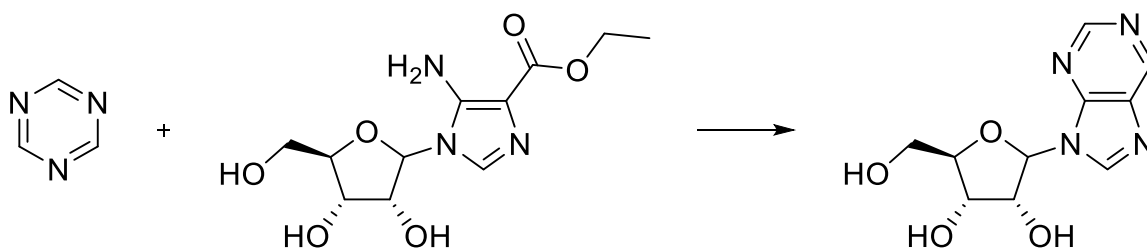
У м'яких термічних умовах 1,3,5-триазини також реагують з циклічними, а також ациклічними енамінами, з утворенням піримідинів за схемою:



Встановлено, що 5-амінопіразоли реагують з електродефіцитними 1,3,5-триазинами з одержанням різних піразолопіримідинів. Цей новий тип реакції є високо регіоселективним, визначальним фактором є 5-аміногрупа [10].



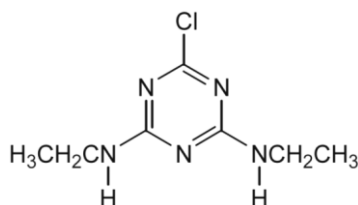
Ця реакція приєднання є важливою для синтезу такої речовини як небуларин в одну стадію. Цей продукт широко використовується для синтезів за наступною реакцією:



Використання мікрохвильового опромінення для органічних синтезів покращило вихід та чистоту цього класу органічних сполук. Постійний попит на розробку синтетичних методів селективного одержання сполук в легких умовах із застосуванням нетоксичних недорогих реагентів спонукав декількох дослідників дослідити використання 1,3,5-триазинових похідних, таких як ціанурхлорид і трихлороізоціанурової кислот [28].

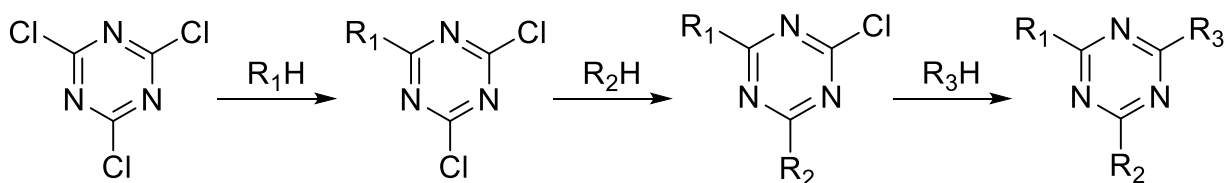
1.2. Напрями синтезу речовин з похідних 1,3,5-триазинів.

Дослідження напрямків хімічної модифікації біологічно-активних речовин є актуальною задачею сучасної хімії не лише з наукової але і з практичної точок зору. Це обумовлено можливістю одержати з більшою імовірністю нові біологічно-активні речовини, а також розробити нові напрямки переробки непридатних до подальшого використання гербіцидів. Симазин – селективний системний гербіцид, що належить до групи хлортриазинів. Механізм його дії полягає в інгібуванні фотосинтезу. Симазин реалізується під торговими назвами «Симазин», «Гесатоп Квик», «Линоцин», «Медурон», «Топурон» та «Тревокс»[29]



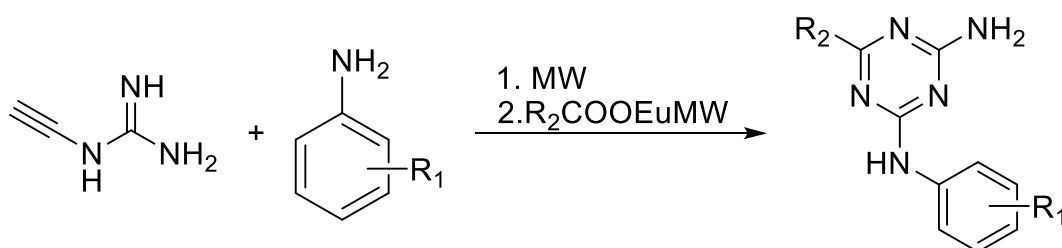
Комбінація динітрометильної групи та азинового цикла представляє основу для створення реакційно-здатних сполук [30].

Взаємодія 1,3,5-триазину-2,4,6-трикарбонової кислоти з різними спиртами, тіолами та амінами, дозволяють одержати нові похідні 1,3,5-триазинів з групами, що виводять електрон, такі як естери, тіоестери та аміді [10]. Їх синтез відбувається за схемою.

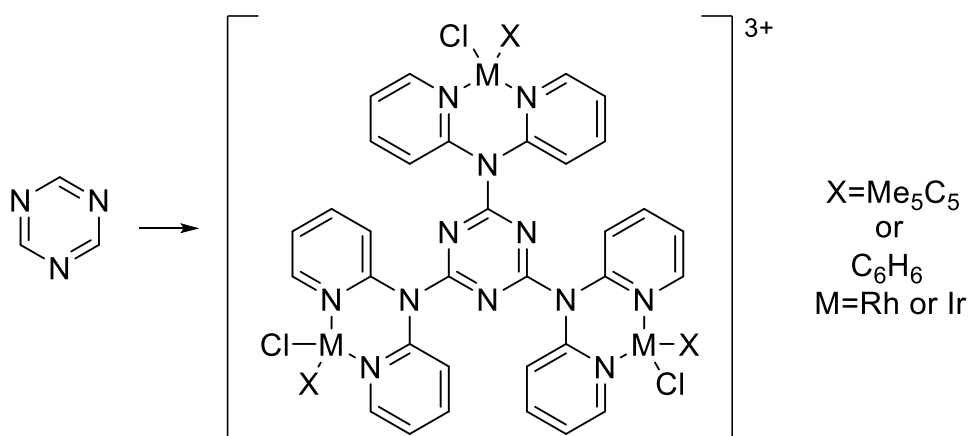


$R_1H, R_2H, R_3H = \text{THIQ, piperidine, aniline}$

Взаємодія ціанурхлориду з різними амінами призводить до з подальшого сполучення атомів. Синтез 2-(арилметил) аміно-4-ариламіно-6-алкіл-1,3,5-триазинів, починаючи з дикендіаміду та відповідних ариламинів під мікрохвильовим опроміненням відбувається за реакцією:

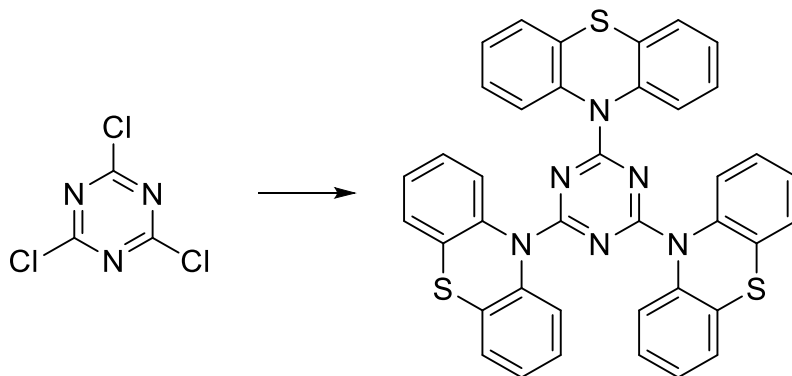


Симетрія 1,3,5-триазинового кільця, прості методи синтезу та легке введення різних заступників за допомогою нуклеофільної заміни роблять цей гетероцикл ідеальним для побудови різних трикутних систем у формі зірки. Заміна трьох атомів хлору у ціанурхлориді відбувається за схемою [26]:



Нові 1,3,5-триазини, заміщені донорами, були одержані нуклеофільною заміною ціанурхлориду з карбазолом, 3-метилкарбазолом, фенолом та 3,5-диметилфенолом. Ці симетрично заміщені триазини запропоновані як речовини

для синіх фосфоресцентних органічних[26] світлодіодів (OLED). Трифенотіазинові фрагменти були включені на 1,3,5-триазин в реакції ціанурхлориду, з утворенням субстанцій для фосфоресцентних барвників [31]. Синтез цих сполук відбувається за схемою:



1. 3. Біологічні властивості похідних 1,3,5-триазинів

Встановлено[32], що 1,3,5-триазини та їх похідні є речовинами з високою фармакологічною активністю та виявляють різні властивості — противірусні, протизапальні, протипухлинні[33], антиоксидантні.

1,3,5-триазини характеризуються системною та контактною дією, а вибірковість їхньої дії пов'язані з перетвореннями заміщеного атома хлору у відповідні гідроксозамінні сполуки, які є не токсичними. Використання 1,3,5-триазинів як різних модифікованих гербіцидів обумовлено тим що, триазини руйнують хлоропласти. Механізм гербіцидної дії більшості похідних 1,3,5-триазину заснований на уповільненні реакцій Хілла та блокуванні фотолізу води. Це призводить до сповільнення дихання в рослині, порушується енергетичний баланс та інактивуються ферменти. Це порушує синтетичні процеси в коренях, функції мінерального живлення, дихання, та водний обмін[34].

Похідні триаміно-1,3,5-триазинів, є активними щодо риновірусу штаму HGR [35].

Похідні 1,3,5-триазинів є основою похідних у ліках проти малярії, а саме 2-аміно-4-(*p*-хлоранілін)-6,6-диметил-5,6-дигідро-1,3,5-триазин. Але сполука виявилась неактивною щодо *Plasmodium falciparum* [15]. Однак ізомер 2-аміно-4-

(*p*-хлоранілін)-6,6-диметил-5,6-дигідро-1,3,5-триазин, 2,4-діаміно-5-(*p*-хлорфеніл)-6,6-диметил-5,6-дигідро-1,3,5-триазин, були визнані високоактивними кінологічними ліками. Синтезовано велику кількість дигідротриазинів, і багато з них виявили протималарійну активність [15].

Встановлено[36], що деякі похідні 1,3,5-триазину мають високу протитуберкулярну, антимікробну, антибактеріальну та гербіцидну дії. Також похідні 1,3,5-триазинів та їх похідні використовують як протипухлинні засоби, і хіміотерапевтичні препарати.

Авторами [37-40] синтезувано 3-(5-сульфаніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2Н-хромен-2-он, конденсований з *s*-триазиніліпіперазинами та піперидинами. Біологічна оцінка *in vitro* виявила ефективність сполук у концентраціях 12,5–100 мкг/мл. Гібридний хіназолін – триазин як потенційний засіб проти ВІЛ.

Похідні кумариніл-триазину, з оксадіазолом, є перспективними протимікробними препаратами, щодо грамнегативних бактерій, порівняно зі стандартними пеніциліном та стрептоміцином. Однак сполуки виявляють слабку протигрибкову ефективність [41].

Використовуючи 1,3 дипольну реакцію циклоприєднання C₆₀ і азометинові іліди, синтезувано нові триазинові похідні фулерени, що мають *s*-ядро триазину. Ці сполуки триазину на основі фулерену є ефективними антимікробними засобами проти грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilis*) та грамнегативних (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) бактерій [42].

Авторами [43] синтезовано гібридні кон'югати 4-амінохінолін-1,3,5-триазину, сполуки виявилися активними потужними антибактеріальними засобами порівняно зі стандартним офлоксацином. А 2-фторфеніл-4,6-дизаміщений-*s*-триазин був синтезований та перевірений на антимікробну активність щодо грампозитивних бактерій (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*) та двох грибів (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*).

Гібридні тіазол-1,3,5-триазини, що мають дифеніламіновий фрагмент, виявляють протигрибкову активність (0,32 мкг/мл) щодо *C. albicans* та *Candida glabrata*.

Авторами [37-40] запропонована нова серія аналогів 6-нафтилокси-заміщеного діарилтриазину (DATA). Вона застосована для оцінки анти-ВІЛ-активності в клітинах МТ-4. Більшість сполук пригнічували реплікацію ВІЛ-1 при наномолярній концентрації. З 25 сполук сполуки із -N-метильним та амінним замісниками виявлено з потужним з $IC_{50} = 9,3$ нМ, індексом селективності (SI) = 15385 та $IC_{50} = 9,4$ нМ, SI = 14094 відповідно, що показало в 15 разів більшу ефективність, ніж стандартний невірапін.

В роботі [15] досліджено *in vitro*, *in vivo* та *silico* антималярійне дослідження 37 гібридних 4-анілінохінолінових триазинів. Всі сполуки піддавали антималярійній активності *in vitro* проти чутливих до хлорохіну 3D7, стійких до хлорохіну штамів K1 *P. falciparum*; були здійснені спроби скринінгу на їх цитотоксичність щодо клітинної лінії VERO. В результаті цього дослідження приблизно 16 сполук продемонстрували чудову антималярійну активність ($IC_{50} = 1,36-4,63$ нг/мл). Також гібридні 4-амінохінолінові пов'язані 1,3,5-триазинові аналоги були протестовані проти чутливих до хлорохіну (3D-7) та стійких до хлорохіну (RKL-2) штамів *P. falciparum* Bhat та його співробітниками. Дане з'єднання виявляло багатообіцяючу активність порівняно з посиленнями на хлорохін та прогуаніл. Дослідження QSAR щодо цих сполук проводили на дикому типі (1J3I.pdb) та чотириразовому мутанті (N51I, C59R, S108 N, I164L, 3QG2.pdb) pf-DHFR-TS

Реактивні форми кисню (РФК) та активні форми азоту (АФЗ)ТІ, які утворюються в результаті взаємодії заміщених 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N, N¹-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діамінів добре відомі як шкідливі, так і корисні види, однак, коли виникає дисбаланс між ендогенними атомами, то відбувається антиоксидантний захист та умови окисного стресу АФА[14]. Це останнє було пов'язано з широким спектром виникнення захворювань, включаючи серцево-судинні, запальні, нейродегенеративні та аутоімунні

паталогії [44,45]. Перевиробництво активних форм кисню може бути причиною пошкодження життєво важливих структур клітини, особливо це стосується ДНК, ліпідів та білків[36]. Відомо, що використання антиоксидантів є корисним для профілактики чи затримки численних захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом, зокрема рак, хвороба Альцгеймера та інші нейродегенеративні захворювання, а також атеросклероз [46].

Виходячи з висновків багатьох експертів та дослідників, відомі антиоксидантні властивості заміщених 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил [1,3,5]триазин-2,4-діамінів та їхніх продуктів бензimidазолгідразонів, що містять фенольну групу, в якості їхніх замісників. Досліджувані молекули були синтезовані і хімічно охарактеризовані нами під час попереднього синтетичного дослідження [1], але не повністю досліджені механізм їхньої дії.

Розроблені молекули характеризуються фенольною гідроксильною групою та гідразоновим фрагментом фракція азометану, якого відіграє вирішальну роль в антиоксидантній активності [47] і, можливо, сприяє поглинання радикалів, саме розглядається як антиоксидантна властивість. Досягнуто оцінки антиоксидантних властивостей бензimidазолгідразонів за допомогою 1,1-дифеніл-2-пікрилгідразилової радикальної активності (ДПГ), антиоксидант, що відновлює енергетичну здатність заліза щодо поглинання радикалів кисню [48].

Антимікробна активність симетричних похідних триазинів є різноплановою. Синтез, характеристика та антимікробна активність похідних 2,4,6-тризаміщених-[1,3,5]-триазину. Авторами [34] одержана Кон'югована сполука з піридином показала кращу фармакологічну активність порівняно зі стандартним ампіциліном та стрептоміцином.

1. 4. Токсичність похідних 1,3,5-триазинів

Відомо[49], що Симазин чинить токсичний вплив на порушення ендокринної системи та другим систем обміну речовин і є найбільш часто виявленим пестицидом у поверхневих та підземних водах у всьому світі. Було

практично доведено токсичність симазину у нащадків миші-самки при внутрішньоутробному та лактаційному впливі агента [50]. Вагітним мишам піддавали екологічно важливі дози (від 5 до 500 мкг/кг) симазину через пероральний прийом, а потім аналізували їх потомство. Жіноче потомство демонструвало скорочену аногенітальну відстань і зменшувало вагу всього тіла, яєчників та матки. Їх яєчники показали збільшення апоптотичних клітин гранульози. Крім того, експресія критичних генів, що беруть участь у регуляції клітинного апоптозу та проліферації, була суттєво знижена в яєчниках мишей, опромінених симазином[51]. Більше того, експозиція клітин KGN клітин гранульозної клітини людини *in vitro* симазину (0,003–1 нМ) призвела до зниження життєздатності та проліферації. Таким чином, це дослідження демонструє, що вплив низьких доз симазину погіршує нормальний розвиток жіночого потомства через порушення клітинного апоптозу та проліферації [52].

Симазин навіть при нормальних нормах застосування виявляв токсичність для бактерій та грибків. Він був менш токсичним для актиноміцетів, оскільки токсичності до 20 ppm гербіциду не спостерігалось. Навпаки, нормальний рівень симазину стимулював як популяцію *Azotobacter*, так і актиноміцетів. Взаємодія симазину з ґрунтовими екологічними факторами, такими як температура, волога, рН та органічні речовини, по-різному впливала на мікробну популяцію ґрунту [53].

Симазин був відносно менш токсичним для бактерій в кислих та лужних умовах ґрунту; вони не зазнавали впливу при 15 °С. Актиноміцети порівняно не зазнали негативного впливу навіть при 200 ppm симазину та при високому режимі вологості ґрунту. Стимулююча дія симазину на *Azotobacter* також було підтверджено в різних екологічних умовах. Включення 2% органічної речовини в ґрунт пом'якшило токсичність симазину щодо ґрунтових грибів. Симазин також виявився менш токсичним для ґрунтових грибів при більш низьких температурах, в кислих та лужних умовах ґрунту, а також при високому режимі вологості [52].

Отже, гербіцид симазин є достатньо сильним токсичним агентом і часто дуже негативно діє на всі ґрунтові організми, а через їхнє споживання людиною, і діє на неї [54].

1.5. Заключення. Постановка задачі

Аналіз інформаційних джерел з методів одержання та практично-корисних властивостей 1,3,5-триазинів свідчить про їх широкий спектр біологічної активності. Вони застосовуються як противірусні, протипухлинні лікарські засоби, гербіциди для сільського господарства. Тому, синтез нових похідних 1,3,5-триазинів, як речовин з перспективно корисними властивостями має не лише науковий, а й прикладний інтерес. Опрацювати методику виділення діючої речовини 6-хлор-N²,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін (**1**), здійснення хімічної модифікації 6-хлор-N²,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну з метою одержання нових речовин з потенційно практично корисними властивостями а саме противовірусним, протипухлинним.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Матеріали

Хімічна модифікація діючої речовини гербіциду «Симазин» здійснено у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом д.фарм.н., професора Демченка А.М., а також на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя.

Для синтезу нових похідних *сим*-триазину нами використані наступні хімічні реактиви:

1. Спирт етиловий – ДСТУ 4221-2003;
2. Диметилсульфоксид (ДМСО) ЧДА
3. 3-Метиланілін (Merck);
4. Ізопропанол – ХЧ;
5. Калій карбонат – ГОСТ10690-73;
6. Вода дистильована (H₂O) – за ГОСТ 6709-72;
7. Бензен – ЧДА;
8. Ацетонітрил – ХЧ;
9. Гідразин – ЧДА;
10. Тіосечовина – (Merck).

Елементний склад доведено елементним аналізом.

2.2. Методи досліджень

Спектри ЯМР ¹H одержано на Bruker VXR-300 (внутрішній еталон – TMS) у DMSO-*d*₆.

Температури плавлення синтезованих сполук визначено на приладі Electrothermal IA 9200.

Елементний склад доведено елементним аналізом.

Структури, назви сполук та розрахунок елементного аналізу нових похідних 1,3,5-триазину визначено за допомогою програми ChemAxon Marvin Sketch [55].

Біологічну активність досліджено шляхом моделювання ймовірної фармакологічної активності синтезованих сполук проведено за допомогою веб-платформи PASS online 1.703.

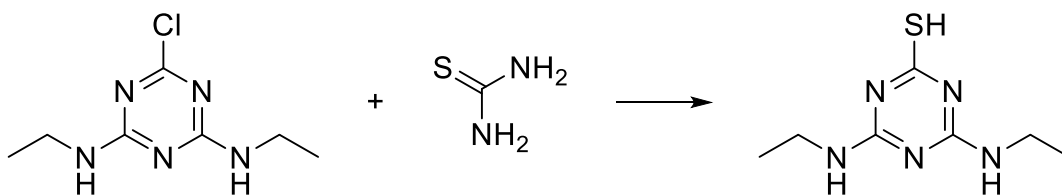
Веб-ресурс PASS online дозволяє зпрогнозувати за структурною формулою понад 600 видів фармакологічної активності. Функціонування веб-платформи ґрунтується на аналізі SAR для речовин з навчальної вибірки, яка містить понад 35000 біологічно активних речовин і постійно поповнюється новими даними [56].

РОЗДІЛ 3. ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН, ЩО МАЮТЬ КІЛЬЦЕ 1,3,5-ТРИАЗИНІВ [59–60]

3.1. Одержання 6-хлор-N²,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (1)

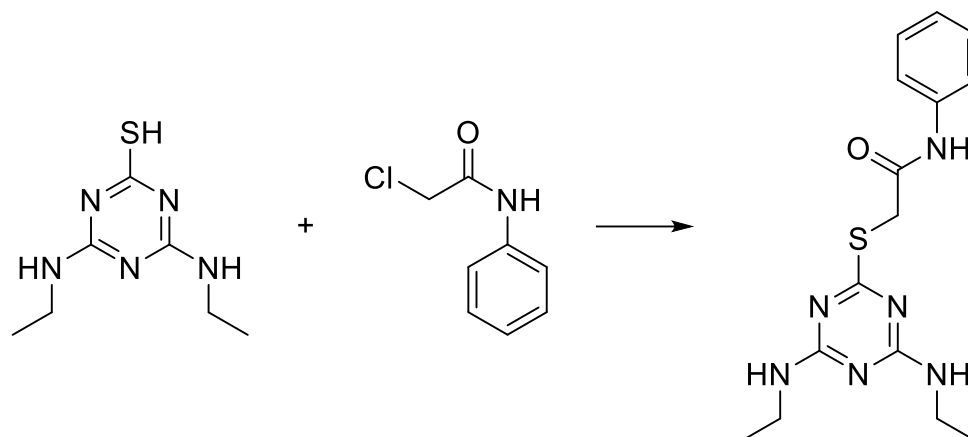
6-хлор-N²,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін (1) одержали із гербіциду «Симазин». 25 г препарату розчиняють у 200 мл етанолу. Суміш нагрівають до кипіння та кип'яють протягом 5 хв. Гарячий розчин відфільтровують під вакуумом. До фільтрата додають воду об'ємом 1000 мл. Осад, що утворився відфільтровують під вакуумом та перекристалізують з ізопропілового спирту. Висушують на повітрі у витяжній шафі. Вихід становить 60%. Температура плавлення 229 °С.

3.2. Синтез біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-тіолу.



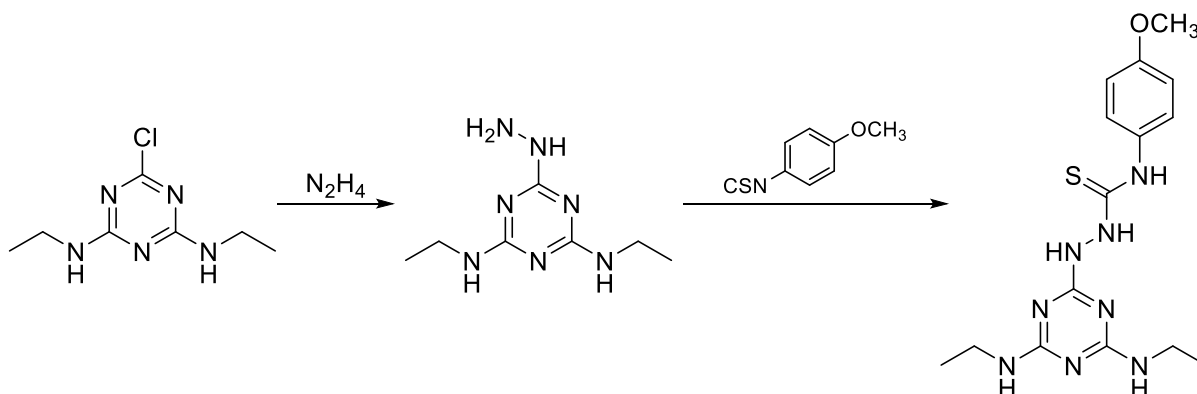
У спиртовому розчині натрій гідроксиду змішують 2.0 г (0.01 М) 6-хлор-N²,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну і 0,76 (0.01 М) тіокарбаміду. Суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім реакційну суміш упарюють до об'єму 20 мл і виливають у 200 мл води з льодом. Утворений осад фільтрують та перекристалізують з *ізо*-пропанолу.

3.3. Синтез 2-[[4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл]-N-фенілацетаміду 3



здійснено взаємодією 1.99 г (0.01 М) з 4,6-біс-етиламіно-1,3,5-триазин-2-тіолу, 1,69 г (0.01 М) 2-хлор-N-фенілацетаміду і 3.06 г (0.022 М) K₂CO₃. Вихід 2,53 (76%). $T_{пл.} = 170-171$ °С. Обраховано для C₁₅H₂₀N₆OS, %: S 9.64; N 25.28. Знайдено, %: S 9.12; N 24.9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.83 (m, 3H, NHCH₂CH₃), 1.08 (m, 3H, NHCH₂CH₃), 2.96 (m, 2H, NHCH₂CH₃), 3.23 (m, 2H, NHCH₂CH₃), 4.03 (s, 2H, SCH₂CONH), 6.95 - 7.24 (m, 2H, 2NH), 7.49 - 8.01 (m, 5H, C₆H₅), 10.2 (m, 1H, NH).

3.4. Синтез 3-[[4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-1-(4-метоксифеніл)тіокарбаміду.



До 1.97 г (0.01 моль) N²,N⁴-діетил-6-гідразиніл-1,3,5-триазин-2,4-діаміну в 50 мл етанолу додавали 1.65 г (0.01 моль) 1-ізоціанато-4-метоксібензен. Перемішували протягом однієї години при температурі 75–78 °С, охолоджували до кімнатної температури і залишали на добу. Осад, що випав, відфільтровували і

перекристалізували з етанолу. Вихід 3.08 г (85%). $T_{пл.} = 188-190\text{ }^{\circ}\text{C}$. Обраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{S}$, %: N 33.71; S 9.64. Знайдено, %: N 33.1; S 9.1. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.07 (т, 6H, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$), 3.25 (м, 4H, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$), 3.73 (с, 3H, OCH_3), 6.85 та 7.34 (д-д, 4H, C_6H_4), 6.91 (м, 2H, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$), 8.42 (с, 1H, NH), 9.29 (м, 1H, NH), 9.40 (м, 1H, NH).

3.5. Дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

Дослідження біологічної активності синтезованих сполук здійснено для вивчення ефективності синтезованих сполук як білдинг-блоків для створення нових лікарських засобів нами досліджено їх вплив на ферментативні системи живих організмів, а саме: як засоби щодо неактивного подразнення шкіри (Skin irritation, inactive), як слизомембранозний протектор (Mucomembranous protector) тощо (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Результати вірогідної активності сполук

	1*	2	3	4
Skin irritation, inactive	92,5	36,2	75,3	65
Mucomembranous protector	78,8	55,9	76,5	68,9

*1 – *біс*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-тіол

2 – N^2, N^4 -діетил-6-гідразиніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін

3 – 2-{[4,6-*біс*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-*N*-фенілацетамід

4 – 3-{[4,6-*біс*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-1-(4-метоксифеніл)тіокарбамід.

Аналіз одержаних результатів свідчить, що найвищу активність щодо Skin irritation, inactive та Mucomembranous protector виявляє *біс*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-тіол. Заміна тіольної групи на гідразинову суттєво зменшує активність. Сполуки 2-{[4,6-*біс*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-*N*-фенілацетамід та 3-{[4,6-*біс*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-1-(4-метоксифеніл)тіокарбамід виявляють активність, яка поступається активності *біс*(етил-

аміно)-1,3,5-триазин-2-тіолу. Відмітимо, що введення метоксі-групи у *пара*-положення ароматичного кільця зменшує активність сполуки.

Залежність Skin irritation, inactive сполук узагальнено на рис.3.1, а Mucomembranous protector – на рис. 3.2.

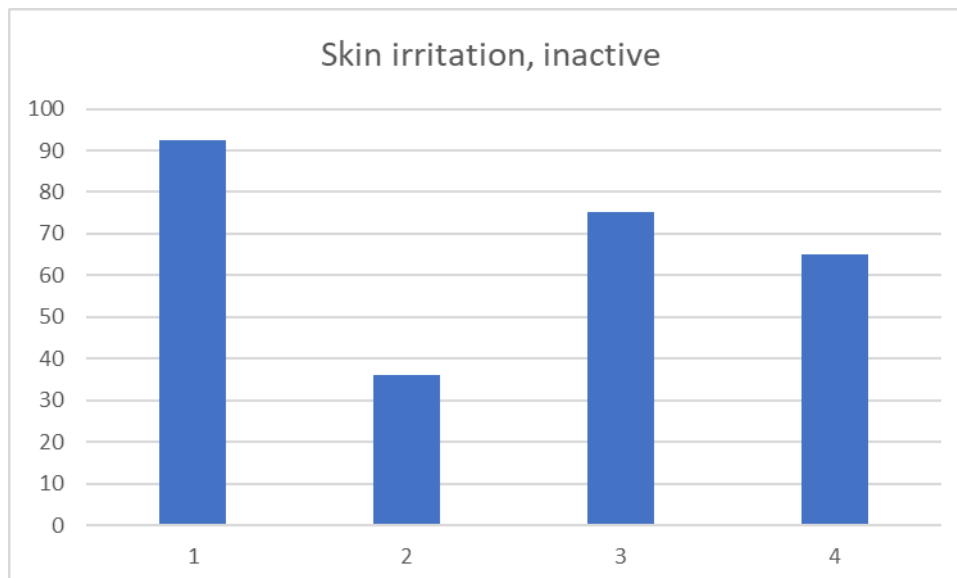


Рис. 3.1. Залежність Skin irritation, inactive сполук від їх будови.

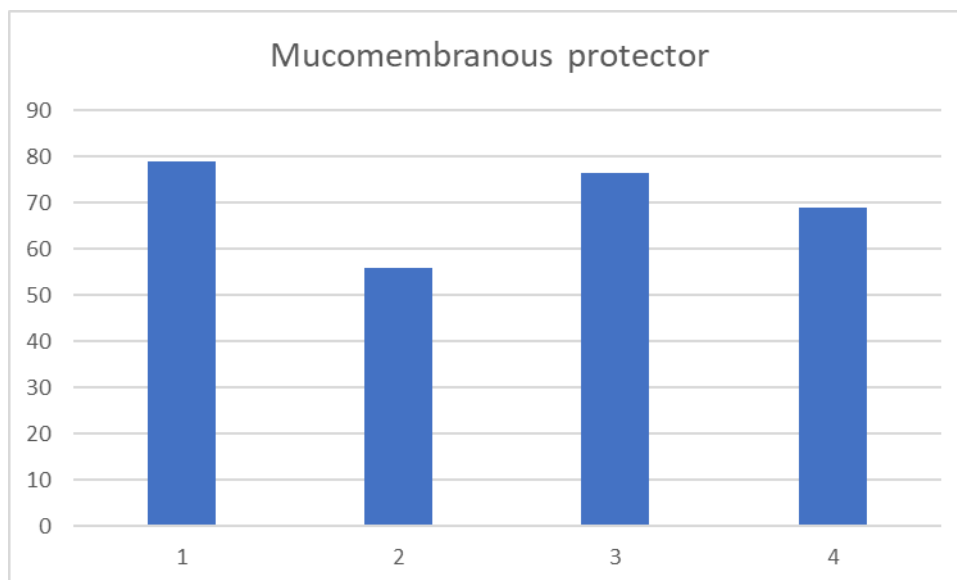


Рис. 3.2. Залежність Mucomembranous protector сполук від їх будови.

РОЗДІЛ 4. ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ ПРИ РОБОТІ З ВИХІДНИМИ РЕЧОВИНАМИ

4.1. Техніка безпеки при роботі з бенzenом

Легко займається, суміш парів з повітрям вибухонебезпечна. При потраплянні до організму людини може викликати запаморочення, нудоту, втрату свідомості, головний біль, сонливість, судоми, порушення ритму дихання. Може абсорбуватися шкірою, та викликає біль, почервоніння і сухість шкіри. Тому при роботі з бенzenом потрібно використовувати захисні рукавички, захисний одяг, використовувати маску, а також захисні окуляри. В разі потрапляння бенzenу на працівника в першу чергу потрібно вийти на свіже повітря, зняти забруднений одяг, промити шкіру великою кількістю води або прийняти душ, звернутися за медичною допомогою[57]

4.2. Техніка безпеки при роботі з етанолом

Дуже легко займається, суміш парів з повітрям вибухонебезпечна. Ризик вибуху при контакті з несумісними речовинами. При потраплянні на людину викликає кашель, головний біль, сонливість, втому, сухість шкіри, червоні очі, почервоніння відчуття печіння. Щоб запобігти потрапляння речовини на людину потрібно використовувати захисний одяг, рукавички, фартух, захисні окуляри. При потраплянні на людину потрібно вийти на свіже повітря, зняти забруднений одяг. Помити шкіру великою кількістю води, звернутися за медичною допомогою [57].

4.3. Техніка безпеки при роботі з ацетонітрилом

Дуже легко займається, при пожежі, виділяє токсичні пари, суміш парів з повітрям вибухонебезпечна. При вдиханні людиною токсичних парів спостерігається біль в горлі, слабкість, порушення ритму дихання, запаморочення, нудота, блювота, судоми, втрата свідомості, симптоми також

можуть з'явитися пізніше. Щоб запобігти потрапляння речовини до організму потрібно використовувати захисний одяг, рукавички, використовувати захисну маску та окуляри. При потраплянні речовини на людину потрібно зняти забруднений одяг вийти на свіже повітря, промити шкіру великою кількістю води, звернутися за медичною допомогою [57].

4.4. Техніка безпеки при роботі з симазином

При роботі з симазином використовують рукавички, захисну маску та окуляри. Якщо симазин потрапив на людину, потрібно вийти на свіже повітря, зняти забруднений одяг, вимити шкіру з милом, звернутися за медичною допомогою [57].

4.5. Техніка безпеки при роботі з гідразином

Роботу з гідразином проводять у витяжних шафах з оргсклом товщиною 8-10 мм або мають подвійне скління. З розчинами гідразину або з їх невеликою кількістю можна працювати в звичайних витяжних шафах. Стіни, при постійній роботі з гідразином, повинні бути з матеріалів погано сорбуючих гідразин: фарфор, скло, нержавіюча сталь. Під час роботи з препаратом очі і руки повинні бути захищені засобами індивідуального захисту. Зберігати гідразин потрібно в скляній посудині або поліетиленовій банці, під тягою окремо від органічних, неорганічних окисників і легко займистих рідин [58].

4.6. Техніка безпеки при роботі з тіосечовиною

При пожежі виділяє токсичні пари. Ризик вибуху при контакти з акропейном. При вдиханні токсичного газу спостерігається кашель та почервоніння очей. Потрібно використовувати при роботі тіосечовиною захисний одяг та захисні рукавички, але якщо речовина буде знаходитися в

порошкоподібному стані то засоби для захисту очей, органів дихання потрібно використовувати разом [57].

4.7. Техніка безпеки при роботі з ізопропанолом

У випадку пожежі виділяє подразнюючі або токсичні пари. Як що температура перевищує 77 °С можуть утворитися вибухонебезпечні суміші парів з повітрям. Викликає біль в горлі, кашель, відчуття печіння, затруднене дихання. Шкіра отримує опіки, покривається пухирями. При роботі з препаратом використовувати захисний одяг та рукавички, засоби захисту для очей разом з засобами захисту органів дихання. Якщо препарат потрапив на людину, потрібно вивести її на свіже повітря, надати напівсидяче положення, можливо буде потрібне штучне дихання, звернутися за медичною допомогою [57].

Висновки

1. Узагальнено наукову літературу щодо гербіцидів, які містять 1,3,5-триазинове кільце. Показано, що діюча речовина, що входить до складу пестициду, може бути використана як вихідна субстанція для хімічної модифікації інших біологічно активних речовин.
2. Проведено аналіз напрямків хімічної модифікації речовин, що містять 1,3,5-триазинове кільце. Встановлено, що хімічна модифікація може здійснюватися шляхом заміщення атому Хлору на амінну- або сульфгідрильну групи, з одержаннями відповідних білдинг-блоків для подальших синтезів.
3. Вперше синтезовано 2-{{[4,6-*bis*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}}-N-фенілацетаміду та 3-{{[4,6-*bis*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}}-1-(4-метоксифе-ніл)тіокарбамід, які можуть бути використані для подальшого пошуку нових біологічно активних сполук.
4. За допомогою фізико-хімічних та спектральних методів аналізу встановлена будова та склад синтезованих сполук.
5. Розглянуто можливість подальшого використання синтезованих речовин в якості біологічно активних сполук.

6. Матеріали досліджень доповідались і обговорювалися на VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами (Ніжин, 21 квітня 2020 р.) та V Міжнародній науково-практичній конференції Інтернет-конференції „Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості” (26 листопада 2020 року) м. Харків С. 330-331.

7. Досліджено біологічну активність синтезованих сполук. Встановлено, що найвищу активність до Skin irritation, inactive та Mucosmembranous protector виявляє *bis*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-тіол. Заміна тіольної групи на гідразинову суттєво зменшує активність. Сполуки 2-{{[4,6-*bis*(етиламіно)-1,3,5-

триазин-2-іл]сульфаніл}-N-фе-нілацетамід та 3-{{[4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-1-(4-метоксифе-ніл)тіокарбамід виявляють активність, яка поступається активності біс(етил-аміно)-1,3,5-триазин-2-тіолу. Введення метоксі-групи у *пара*-положення ароматичного кільця зменшує активність сполуки.

8. Матеріали кваліфікаційної роботи можуть бути використані при проведенні факультативних занять з хімії у ліцях з профільного навчання та закладах середньої освіти з поглибленим вивченням природничих дисциплін.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Джакомеллі Г. 1,3,5-триазин: універсальний гетероцикл у сучасних сферах застосування органічної хімії / Г. Джакомеллі, А. Порчедду, Л. Де Лука // Сучасна органічна хімія. -2004. Випуск №8. С.1497-1519.
2. Константинова Т., Василева Р. Синтез ненасичених похідних 1,3,5-триазинову з можливим гербіцидним ефектом. віод.Ісш.Хім.-Технол.Ін., Софія. - 1978. - V.25, 1 2, С. 152-155. Г.А., 1982, т. 96, 6690.
3. Lim F.P.L., Dolzhenko A.V. 1,3,5-Triazine-based analogues of purine: from isosteres to privileged scaffolds in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 85. P. 371-390.
4. Patel R.V., Keum Y.-S., Park S.W. Medicinal chemistry discoveries among 1,3,5-triazines: recent advances as antimicrobial, anti-TB, anti-HIV and antimalarials. *Mini Rev. Med. Chem.* 2014. Vol. 14. P. 768-789.
5. Singla P., Luxami V., Paul K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior, *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 102. P. 39-57, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.037>.
6. Гидаспов, А. А. Синтез и цитотоксическая активность 2,4-дизамещенных 1,3,5-триазилилдинитроэтанолов и динитроэтанов./ А.А. Гидаспов, В.В. Бахарев, Ю.Н. Булычев //Хим.-фарм. журн. - 2000.- Т. 34, № 7.- С.26-32.
7. Гидаспов, А. А. Синтез и электрохимическое исследование NO-генерирующей способности полинитрометильных производных 1,3,5-триазилина / А.А. Гидаспов, В.В. Бахарев, Е.В. Качановская и др. //Хим.-фарм. журн. - 2003. - Т. 37, № 9. - С. 12-16.
8. Бусто Н., Дж. Вальдолід, М. М. Алонсо, Х. Дж. Лозано, Ф. А. Халон. Б. Р. Манцано, А. М. Родрігес. Ліганди триазинів / МК Карріон, Т. Бівер, Дж. М. Ліл, Г. Еспіно, Б. Гарсія // *Иноргаг. Хім.* 2013. Вип. 52. С. 9962–9974.
9. Гидаспов А. А. Синтез и цитотоксическая активность галогендинитрометильных производных 1,3,5-триазилина./ А.А. Гидаспов, В.В. Бахарев, Е.В. Качановская и др. //Хим.-фарм. журн.-2004.- Т. 38, № 8.- С. 9-15.

10. Гидаспов, А. А. Синтез и электрохимическое исследование NO-генерирующей способности полинитрометильных производных 1,3,5-триазины / А.А. Гидаспов, В.В. Бахарев, Е.В. Качановская и др. // Хим.-фарм. журн. - 2003. - Т. 37, № 9. - С. 12-16.
11. Ар'я К. Синтез та цитотоксична активність тризаміщених-1,3,5-триазинів / К.Ар'я, А. Дандія // Біоорг. Мед. Хім. Лет. - Вип. 17. - 2007. - С. 3298–3304.
12. Симазин та атразин, їхні гербівцидні властивості. Режим доступу: [<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=122-34-9&interface=CAS%20No.&N=0&mode=partialmaxfocus=product&lang=en®ion=UA&focus=product&gclid=EAIAIQobChMImo3Xm7mH7AIVTNOyCh3p8QAs>](дата звернення 10. 09. 2020).
13. Половкович С.В. Синтез нових біологічно активних сполук на основі 2-гідразон-4,6-дихлор-1,3,5-триазиону / С.В. Половкович, А.І. Кархут, А.В. Кудрінецька, Х.Б. Болібрux / VII Всеукраїнська Конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії: Тези допов.: Харків, 2010. С. 53.
14. Граник. В. Г. Кислород- и серусодержащие гетероциклические соединения - доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтаз./ В.Г. Граник // Труды Второй Международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов» - 2003. - том 1. - С.30-42.
15. Антималарійна активність гібридного похідного 4-амінохіноліну – 1,3,5-триазиону проти дикої та мутантної малярії Паразити / HR Bhat, UP Singh, P. Gahtori, SK Ghosh, K. Gogoi, A. Prakash, RK Singh // Хімічна біологія та дизайн ліків. - Вип. 86, Випуск 3. - 2015. - С. 265–271.
16. Монька Н. Я. Прогнозований скринінг біологічної активності азотовмісних гетероциклічних естерів аліфатичних тіосульфокислот / Монька Н. Я., Хоміцький Д. О., Шиян Г. Б., Василюк С. В., Баранович Д. Б., Лубенець В.

- I., Новіков В. П. Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”. Львів. 2010. № 667. С. 182-187
17. Arya K., Dandia A. Synthesis and cytotoxic activity of trisubstituted 1,3,5-triazines. *Boiorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 17. № 12. P. 3298-3304.
18. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений (Пер. с англ). М.: Мир, 2009. 728с.
19. Махова, Н.Н. Новые методы получения нитрилоксидов и соответствующих диза-мещенных фуроксанов путем взаимодействия с солями замещенных нит-рометанов/ Н.Н. Махова, И.В. Овчинников, В.Г. Дубонос и др. // Известия Академии наук, Сер. Хим. - 1993. - №1. - С.147-150.
20. Савка Р. Д. Синтез і властивості функціоналізованих 1,2,3-триазолів : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук : 02.00.03 – органічна хімія / Роман Дмитрович Савка ; Національний університет “Львівська політехніка”. Львів, 2014. 22 с.
21. Гидаспов, А. А. Синтез и цитотоксическая активность 2,4-дизамещенных 1,3,5-триа-зинилдинитроэтанолов и динитроэтанов./ А.А. Гидаспов, В.В. Бахарев, Ю.Н. Булычев //Хим.-фарм. журн. - 2000.- Т. 34, № 7.- С.26-32.
22. Petrusha Yu. Yu. Synthesis and toxicity of di-NA-salt of 2-(pyridine-4-iltio)succinic acid. *Вісник ЗНУ.* 2014. № 1. С. 211-216.
23. Патент на корисну модель № 65521 Україна МПК C07D 209/00, A61P 29/00, A61P 31/00. 2-гідрокси-N-(5-гідрокси-1-нафтил)-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетамід, який проявляє протизапальну і антимікробну дію / Болотов В. В., Колісник С. В., Кононенко Н. М., Маркін П. М.; Національний фармацевтичний університет. - u201105771; заявл. 10.05.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23.
24. Саидов Н. Б., Георгиянц В. А. Алгоритм целенаправленного синтеза биологически активных веществ, производных меркаптотриазола *Фармація.* 2015. № 2. С. 13-15.

- 25.Келарев В.І., Маалова О.В., Вишнякова Т.П. Синтез та властивості похідних симметриазину // ХТС. - 1984. - № 2. - С. 1678-1682.
- 26.Шастин А. В., Годовикова Т. И., Голова С. П., Хмельницкий Л. И., Корсунский Б. Л. Реакции нуклеофильного замещения 2,4,6-трис(тринитрометил)-1,3,5-триазины. Взаимодействие 2,4,6-трис(тринитрометил)-1,3,5-триазины со спиртами, диолами, аммиаком и вторичными аминами. *Химия гетероциклических соединений*. 1995. №5. С. 674-678.
- 27.Блотний Г. Останні застосування 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину та його похідних в органічному синтезі / Г. Болотний // Тетраedr. 2006. Випуск 62. С. 95.
- 28.Мур В.І. Хлорид ціануру і перспективи його використання. *Usp. Хімія*. - 1964. - Т.33, В.2. - С.182-204.
- 29.Genotoxic effects of the herbicides alachlor, atrazine, pendimethaline, and simazine in mammalian cells. *Bull. environ. Contam. Toxicol.*, 52, 498–504
- 30.Граник В. Г. Оксид азота (N0) / В.Г. Граник, Н.Б. Григорьев -М.: Вузовская книга, 2004. - 357 с.
- 31.Константинова Т., Василева Р. Синтез ненасичених похідних 1,3,5-триазину з можливим гербіцидним ефектом. відд.Ісш.Хім.-Технол.Ін., Софія. - 1978. - V.25, 1 2, С. 152-155. Г.А., 1982, т. 9б, 6690.
- 32.Сінгла П. Триазин як перспективний ешафот для його біологічної поведінки / П. Сінгла, В. Луксамі, К. Пол// Евр. Дж. Мед. Хім. Випуск. 102. 2015. С.39-57.
- 33.Saczewski F., Bułakowska A. Synthesis, structure and anticancer activity of novel alkenyl-1,3,5-triazine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2006. Vol. 41. P. 611-615.
- 34.Синтез меламіну та біологічна оцінка нових аналогів інгібітора фосфатиділініозитолу 3-кінази класу I (PI3K) 2-(дифторметил)-1-[4,6-ди(4-морфолініл)-1,3,5-триазин-2-іл]. 2011. С.181.

35. Tripathy, N.K., Routray, P.K., Sahu, G.P. & Kumar, A.A. (1995) Simazine: Genotoxicity studies in *Drosophila melanogaster*. *Biol. Zent. Bl.*, 114, 378–384
- Voskanyan, A.Z. & Avakyan, V.A. (1984) [Cytogenetic effect of simazine and linuron herbicides on the chromosomes of *Crepis capillaris*.]
36. Бусто Н. Антиракова активність та зв'язування ДНК біфункціонального аквакомплексу Ru (II) з 2,4-діаміно-6-(2-піридиллом) - 1,3,5-триазиновим лігандом. *Хім.* - 2013. - Вип. 52. - С.121–123.
37. Arya K., Dandia A. Synthesis and cytotoxic activity of trisubstituted-1,3,5-triazines. *Bioorganic Med. Chem. Letter*. 2007. №17. P. 3298-3304.
38. Desai S., Desai K., Chikhalia K. Synthesis of a Novel Class of Some 1,3,5-Triazine Derivatives and their Anti-HIV Activity. *Intern. J. of Drug Design and Discovery*. 2011. №2. P. 361-368.
39. Patel R., Chikhalia K. Synthesis of novel PETT analogues, 3,4-dimethoxy phenyl ethyl 1,3,5-triazinyl thiourea derivatives and their antibacterial and anti-HIV studies. *J. of the Brazilian Chem. Society*. 2007. №18. P. 312-321.
40. Mahajan D., Pannecouque C., Clercq E., Chikhalia K. Synthesis and Studies of New 2-(Coumarin-4-yloxy)-4,6-(substituted)-s-Triazine Derivatives as Potential Anti-HIV Agents. *Das Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Sciences*. 2009. №342. P. 281.
41. Modh R., Clercq E., Pannecouque C., Chikhalia K. Design, synthesis, antimicrobial activity and anti-HIV activity evaluation of novel hybrid quinazoline – triazine derivative. *J. of Enzyme Inhibition and Med. Chem*. 2014. №29. P. 100-108.
42. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. // Фармакология и токсикология. – 1978.– №4. – С.497–501
43. Ковбаса П.М., Демченко А.М., Суховєєв В.В., Смольський А.С. // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 6 – С.63–68
44. Привілейовані с-триазини: структура та фармакологічне застосування. Режим доступу : [https://www.future-science.com/doi/full/10.4155/fmc.13.212]. (дата звернення 18. 08. 2020)

- 45.El-Gendy, Z; Abdel Rahman, R.M. // *Indian J. Heterocycl. Chem.*, – 1995, 4, – 293–296.
- 46.Genotoxic effects of the herbicides alachlor, atrazine, pendimethaline, and simazine in mammalian cells. *Bull. environ. Contam. Toxicol.*, 52, 498–504
- 47.Zheng M., Xu C., Ma J. Synthesis and antitumor evaluation of a novel series of triaminotriazine derivatives. *Bioorganic & Med. Chem.* 2007. №15. P. 1815-1827.
- 48.Balaguer, P., Joyeux, A., Denison, M.S., Vincent, R., Gillesby, B.E. & Zacharewski, T. (1996) Assessing the estrogenic and dioxin-like activities of chemicals and complex mixtures using in vitro recombinant receptor-reporter gene assays. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 74, 216–222
- 49.Benes, V. & Šrám, R. (1969) Mutagenic activity of some pesticides in *Drosophila melanogaster*. *Ind. Med.*, 38, 442–444 636 IARC MONOGRAPHS VOLUME 73
- 50.Biradar, D.P. & Rayburn, A.L. (1995) Flow cytogenetic analysis of whole cell clastogenicity of herbicides found in groundwater. *Arch. environ. Contam. Toxicol.*, 28, 13–17
- 51.*Biol. Zhuv. Armenii*, 9, 741–744 (in Russian) Wetzel, L.T., Breckenridge, C.B., Eldridge, J.C., Tisdell, M.O. & Stevens, J.T. (1990) Possible mechanism of mammary tumor formation in Sprague-Dawley rats following the administration of chloro-triazine herbicides (Abstract). *J. Am. Coll. Toxicol.*, 9, 650.
- 52.Genotoxic effects of the herbicides alachlor, atrazine, pendimethaline, and simazine in mammalian cells. *Bull. environ. Contam. Toxicol.*, 52, 498–504
- 53.Timchalk, C., Dryzga, M.D., Langvardt, P.W., Kastl, P.E. & Osborne, D.W. (1990) Determination of the effect of tridiphane on the pharmacokinetics of [14C]-atrazine following oral administration to male Fischer 344 rats. *Toxicology*, 61, 27–40
- 54.Яхонтов Л.Н., Вахатова Г.М. // *Хім.-ферм. журнал* - 1981. - No 8. - С. 27-44.

- 55.E.R., Lyon, R.S. & Jarman, R. (1998) Pesticide residues in processed foods: Not a food safety concern. In: Ballantine, L.G., McFarland, J.E. & Hackett, D.S., eds, Triazine Herbicides: Risk Assessment (ACS Symposium No. 683), Washington DC, American Chemical Society, pp. 116–122
- Emnova, E.E., Mereniouk, G.V. & Turkan, L.G. (1987)
- 56.ChemAxon MarvinSketch. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.chemaxon.com>. – Назва з екрану (14.11.2020).
57. Неводні розчини в аптечній технології. Режим доступу : [<https://www.docsity.com/ru/nevodni-rozchini-v-aptechniy-tehnologiji-likiv/1478096/>]
58. Ацетонітрил та його загальний опис. Режим доступу : [<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/271004?1>]
59. Москаленко О.В. Пошук нових біологічно активних сполук серед похідних N,N1-діетил-6-гідразино-[1,3,5]триазину / Москаленко О.В., Коросько Я.В., Демченко А.М. // Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції Інтернет-конференції „Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості” (26 листопада 2020 року) м. Харків С. 330-331.
60. Коросько Я.В. Хімічна модифікація діючої речовини з гербіциду Симазин / Коросько Я.В., Москаленко О.В., Демченко А.М. // Збірник статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених (Ніжин, 21 квітня 2020 р.) / заг. ред. В.В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2020. – С. 64-66.