

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

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ
ЗАМІЩЕНИХ 6-(N¹-БЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИНО)-N,N¹-
ДІЕТИЛ-[1,3,5]ТРИАЗИН-2,4-ДІАМІНІВ

студентки **Гуз Анастасії Миколаївни**

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

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

Ніжин – 2020

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ I. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА 1,3,5-ТРИАЗИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	7
1.1. Загальна характеристика похідних 1,3,5-триазину	7
1.2. Методи одержання похідних 1,3,5-триазину	8
1.3. Хімічні властивості 1,3,5-триазину та його похідних.....	8
1.4. Практичне застосування похідних 1,3,5- триазину.....	14
1.4.1. Антиоксидантна активність похідних 1,3,5-триазину.....	14
1.4.2. Протипухлинна активність похідних 1,3,5-триазину	17
1.4.3. Противірусна активність похідних 1,3,5-триазину.....	19
1.4.4. Гербіцидна активність похідних 1,3,5-триазину.....	20
1.4.5. Інші галузі застосування похідних 1,3,5-триазину.....	21
1.5. Заключення. Постановка задачі	23
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1. Матеріали	24
2.2. Хімічний аналіз	24
2.3. Біологічні дослідження похідних 1,3,5-триазину	24
2.3.1. Дослідження противірусної активності.....	24
2.3.2. Дослідження антиоксидантної активності.....	25
РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 6-(N ¹ -БЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИНО)-N,N ¹ -ДІЕТИЛ-[1,3,5]ТРИАЗИН-2,4- ДІАМІНІВ	26
3.1. Одержання заміщених 6-(N ¹ -бензиліденгідразино)-N,N ¹ -діетил- [1,3,5]триазин-2,4-діамінів.	26
3.1.1. Одержання 6-хлор-N ² ,N ⁴ -діетил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (1).....	26
3.1.2. Одержання N ² ,N ⁴ -діетил-6-гідразиніл-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (2)	27
3.1.3. Одержання N ² ,N ⁴ -діетил-6-[(2E)-2-(фенілметиліден)гідразин-1-іл]- 1,3,5-триазин-2,4-діаміну (4a).....	27

3.1.4. Одержання 6-[(2E)-2-[(4-бромфеніл)метиліден]гідразин-1-іл]-N ² ,N ⁴ -діетил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (4b).....	28
3.1.5. Одержання N ² ,N ⁴ -діетил-6-[(2E)-2-[(4-метоксифеніл)метиліден]гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (4с)	29
3.1.6. Одержання 2,4-дихлор-6-(морфолін-4-іл)-1, 3, 5 -триазину (2).....	30
3.1.7. Одержання 4-хлор-N-(3,5-дихлорфеніл)-6-(морфолін-4-іл)-1, 3, 5-триазин-2-аміну (4)	30
3.1.8. Одержання N ² -(3,5-дихлорфеніл)-N ⁴ -(4-етилфеніл)-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну.....	31
3.2. Антиоксидантна активність (АОА) синтезованих сполук.....	31
ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	36

ВСТУП

Актуальність теми. Одним з перспективних напрямків вирішення проблем пошуку нових високоефективних препаратів, які володіють антиоксидантними властивостями, є поглиблення досліджень в області хімії гетероциклічних сполук. Похідні 1,3,5-триазину (або *сим*-триазину) – це органічні сполуки, які являють собою шестичленне гетероциклічне ароматичне кільце, що складається з трьох атомів Карбону та трьох атомів 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 1,3,5-триазину мають величезне значення в житті людини завдяки широкому спектру їх застосування у медичній, промисловій фармацевтичній та сільськогосподарській галузях [1-3]. Деякі з них проявляють протидіабетичну [5], протипухлинну [4], протизапальну, антидепресантну, гіпоглікемічну дію. Вони також використовуються як гербіцидні, фунгіцидні, інсектицидні, антикорозійні, антимікробні та протисудомні [6] засоби. Тому синтез та дослідження антиоксидантних властивостей заміщених 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил[1,3,5] триазин-2,4-діамінів представляє не лише науковий, а й практичний інтерес.

Мета роботи: синтез заміщених 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил[1,3,5]триазин-2,4-діамінів і дослідження їх антиоксидантної активності.

Для досягнення мети поставлено наступні завдання:

1. Здійснити огляд літератури з методів синтезу похідних 1,3,5-триазин-2,4-діамінів та практично корисних властивостей.
2. Синтезувати невідомі в науковій літературі заміщені 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил[1,3,5]триазин-2,4-діаміни.
3. Дослідити їх антиоксидантні властивості.
4. Проаналізувати антиокиснювальну активність одержаних сполук.
5. Оцінити інші практично-корисні властивості синтезованих сполук.

6. Проаналізувати залежність: «будова – антиокиснювальна активність».

Об'єкт дослідження: нові заміщені 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил[1,3,5]триазин-2,4-діаміни.

Предмет дослідження: синтез та дослідження їх антиоксидантної активності нових заміщених 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил[1,3,5]триазин-2,4-діамінів.

Методи дослідження: для виконання поставлених завдань магістерської роботи застосовували синтетичні, спектральні, порівняльні та статистичні методи досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. Одержані невідомі в науковій літературі заміщені 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил[1,3,5]триазин-2,4-діаміни. За допомогою спектральних методів встановлена будова синтезованих сполук. Досліджено їх антиоксидантну активність. Доведено, що синтезовані сполуки можуть мати практичний інтерес для пошуку нових біологічно активних речовин.

Особистий внесок дослідника. Полягає в аналізі літературних джерел, приготуванні зразків, дослідженні одержаних матеріалів, опрацюванні та інтерпретації експериментальних даних, узагальненні результатів, підготовці публікацій (тез доповідей). Ідея розробки належить науковому керівникові к.х.н., доценту Москаленку О. В. Обговорення результатів дослідження, формування структури роботи, формулювання висновків проводились спільно з науковим керівником.

Апробація результатів досліджень. Результати магістерської роботи доповідалися і обговорювалися на II Науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2019 р.) та на IV Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2020 р.).

Публікації. За матеріалами кваліфікаційного дослідження опубліковано 2 тез доповідей.

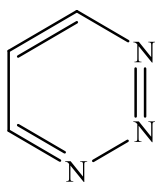
Структура і обсяг магістерської роботи. Робота викладена на 44 сторінках і включає вступ, III розділи, висновки та список використаних джерел. У першому розділі розкрито загальну характеристику 1,3,5-триазинів, способи одержання, хімічні властивості, методи синтезу та практичне використання його похідних. У II розділі описано синтез та дослідження антиоксидантних властивостей заміщених 6-(N¹-бен-зиліден-гідразино)-N,N¹-діетил-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів. Робота налічує 79 використаних джерел.

РОЗДІЛ І. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА 1,3,5-ТРИАЗИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

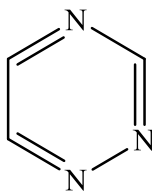
(огляд літератури)

1.1. Загальна характеристика похідних 1,3,5-триазину

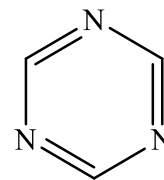
Серед шестичленних гетероциклів, що містять три гетероатома, найбільший інтерес мають триазини, які включають три атоми Карбону і три атоми Нітрогену в ароматичному кільці. Атоми Нітрогену можуть бути розміщені в різних положеннях (1,2,3- (1), 1,2,4- (2) та 1,3,5- (3) триазини), тому існує три ізомерні структури триазинів. Так, 1,2,3-триазин ще називають віцінальним (*віц-*), 1,2,4-триазини – асиметричні (*асим-*), а 1,3,5-триазин – симетричним (*сим-*):



1,2,3-триазин;
*віц-*триазин (1)



1,2,4-триазин;
*асим-*триазин (2)



1,3,5-триазин;
*сим-*триазин (3)

1,3,5-Триазин є безбарвною кристалічною речовиною з $T_{\text{пл.}} = 86 \text{ } ^\circ\text{C}$ та $T_{\text{кип.}} = 114 \text{ } ^\circ\text{C}$. Він розчинний в неполярних розчинниках – етанолі, діетиловому етері та інш. Більшість похідних *сим-*триазину – нелеткі сполуки, що погано розчинні в органічних розчинниках та воді, стійкі до дії вологи, кислот, лугів, світла. Ці сполуки відомі вже давно, адже з них одержують широкий спектр хімічних речовин, які використовуються у біотехнологічних, фармакологічних, медичних та технологічних напрямках [7].

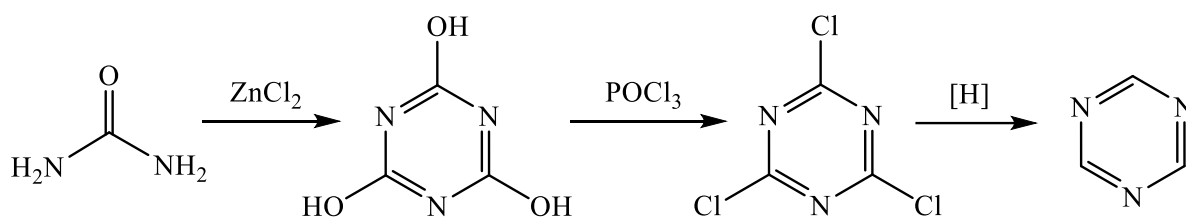
Незаміщений 1,3,5-триазин та деякі його прості гомологи – рідини, які при зберіганні на холоді змінюють колір та перетворюються на темну смолу. Осмолення 1,3,5-триазину відбувається шляхом полімеризації за іонним механізмом з розкриттям циклу. Утворений полімер містить у ланцюгу спряжені подвійні зв'язки. У лужних розчинах 1,3,5-триазин та його похідні

малостійкі, що пояснюється високою полярністю молекули [8]. Сполуки, що містять 1,3,5-триазин, здатні замінювати піримідинові основи в клітинах, що свідчить про можливість змінювати структуру нуклеїнових кислот [9].

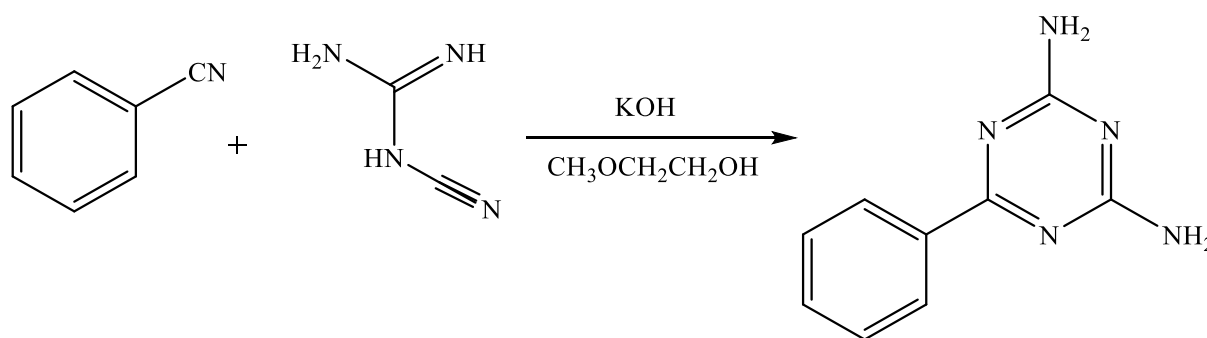
Авторами [10] показано, що стабільність похідних 1,3,5-триазину залежить від природи замісників у триазиновому кільці. Наприклад, *сим*-триазин з ароматичними гетероциклічними замісниками – стійкі тверді речовини; триазинкарбонові кислоти – нестійкі. Інші похідні – стійкі сполуки з високими температурами плавлення – до 350 °С.

1.2. Методи одержання похідних 1,3,5-триазину

1,3,5-Триазин одержують із ціанурової кислоти, яку синтезують із сечовини, використовуючи як каталізатор хлорид цинку [10]:

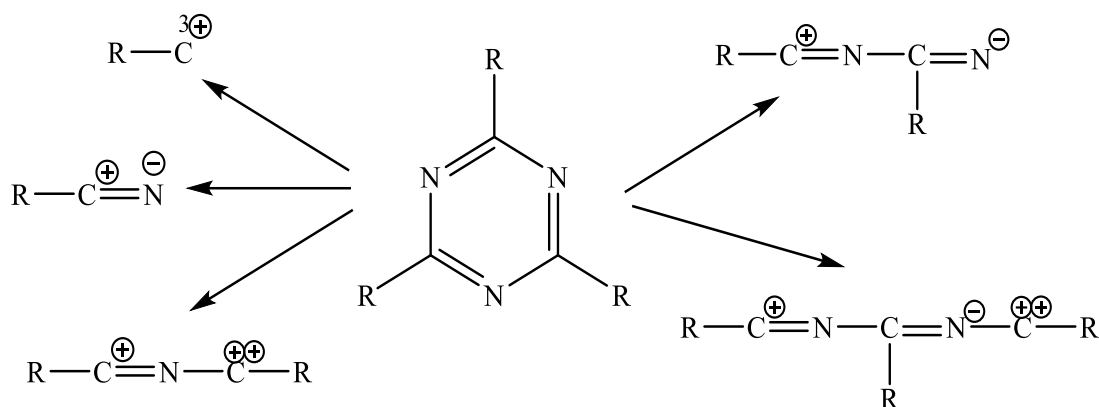


Для синтезу похідних 1,3,5-триазину використовують нітрили ароматичних кислот та ціаногуанідин [11]:

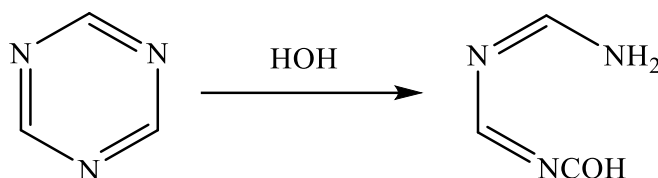


1.3. Хімічні властивості 1,3,5-триазину та його похідних

Крім реакцій зі збереженням *сим*-триазинового кільця, існує ряд різноманітних реакцій з розкриттям циклу, наприклад [12]:



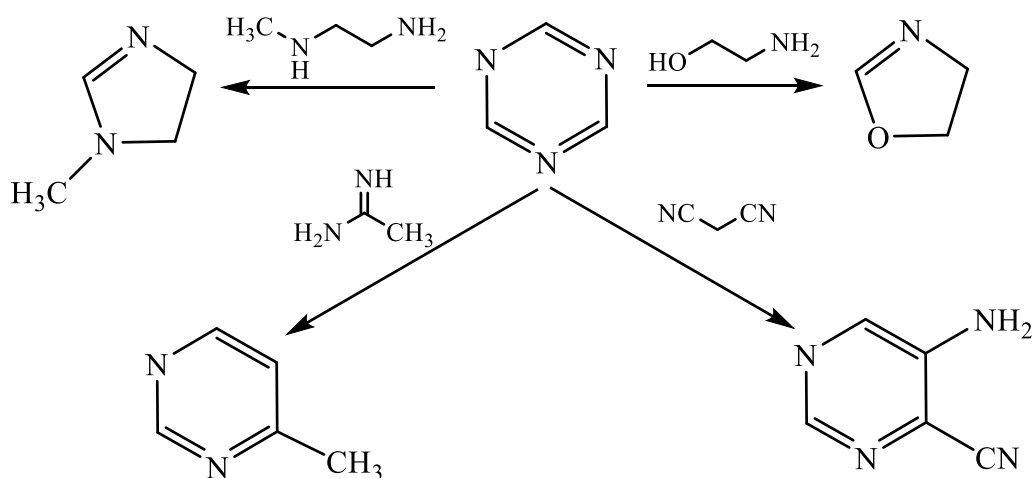
Для 1,3,5-триазину характері також реакції приєднання або розкриття циклу в результаті атаки нуклеофілом, тому він, хоч термічно досить стабільний, легко гідролізується водою при 25 °С [13]:



Під час реакції *сим*-триазину з біфункціональними нуклеофілами спостерігається розкриття триазинового циклу з наступною рециклізацією.

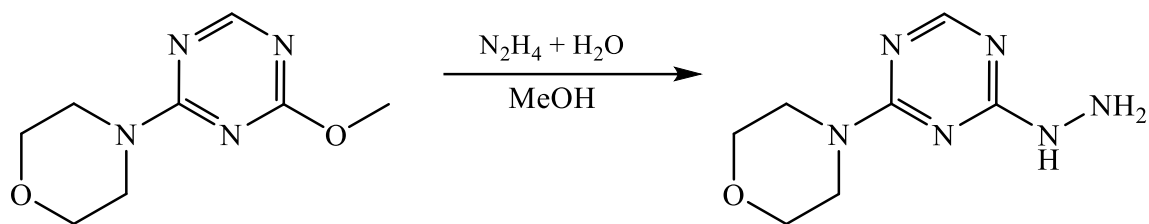
В результаті реакції з етаноламіном утворюється 1,3-оксазолін. Аналогічно, при взаємодії з 4,5-диметилпіримідином можливий синтез пурину, а при взаємодії з *орто*-фенілендіаміном утворюється бензімідазол.

До утворення заміщених 1,3,5-триазину приводить введення в реакцію амідинів. При взаємодії 1,3,5-триазину з речовинами, які містять активну CH_2 -групу, можливий синтез похідних піримідину [14].

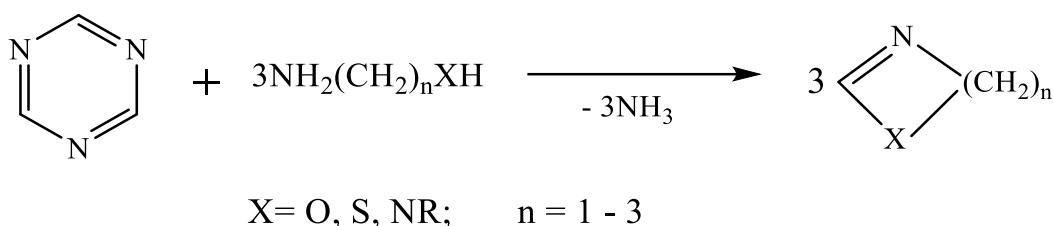


При нуклеофільному заміщенні замість хлору часто використовують як лабільне угруповання метокси- та метилтіо-групи. Так, 2-метокси-4-

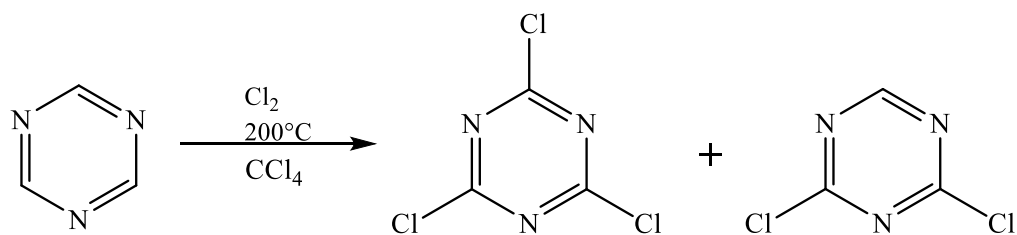
морфоліно-1,3,5-триазин при взаємодії з гідразингідратом в метанолі утворює 2-гідразино-4-морфоліно-1,3,5-триазин [15].



При взаємодії триазинів з амінами відбувається розкриття циклу з утворенням формамідинів та інших сполук. Якщо амін має ще будь-яку функціональну групу, то відбувається рециклізація [16]:



У реакції електрофільного заміщення 1,3,5-триазин і його похідні вступають проблемно: наприклад, сульфування і нітрування не відбуваються внаслідок розкриття циклу. Хлорування до ціанурхлориду відбувається в жорстких умовах (140-200 °C) з низьким виходом. У разі наявності цих реагентів відбувається електрофільне заміщення галогену в 1,3,5-триазині. Хлорування 1,3,5-триазину при більш високій температурі (200 °C) відбувається з утворенням ціанурхлориду, як основного продукту, та 2,6-дихлоротриазину, як другорядного [10]:

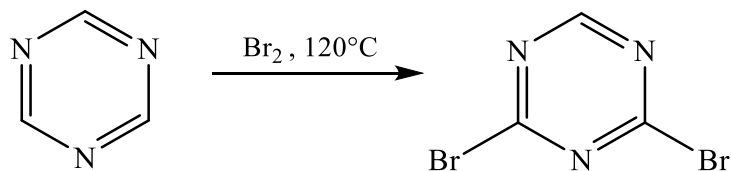


Основною вихідною речовиною для одержання структурованих молекул є ціанурхлорид. Заміщення атомів хлору різними фрагментами в молекулі ціанурхлориду дало можливість синтезувати похідні 1,3,5-триазину, серед яких виявлено біологічно активні субстанції, зокрема, з протівірусною, антимікробною, протималарійною, та протипухлинною активностями [17, 18].

Можливість практичного застосування тіосульфоестерів з 1,3,5-триазином дозволяє їх поєднання в одній молекулі для пошуку нових біологічно активних речовин, що використовують у фармації [21]. З цією метою вченими [19] досліджено взаємодію 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину з натрієвими та калійними солями ароматичних тіосульфоокислот за різних температурних умов. Було встановлено, що ця взаємодія відбувалася з утворенням продуктів у різних співвідношеннях моно- та дизаміщених атомів хлору в ціанурхлориді.

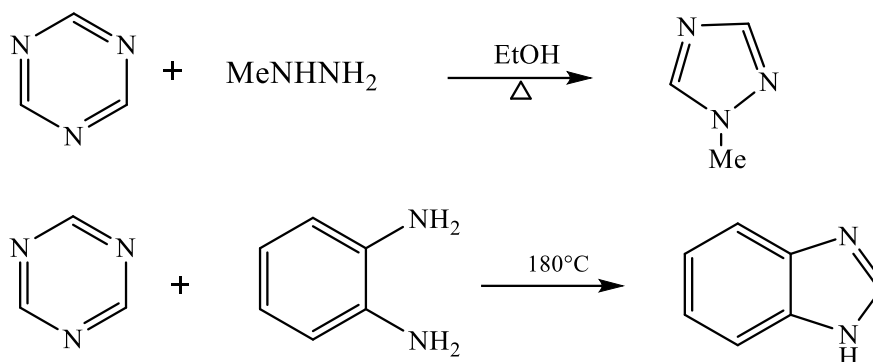
Авторами [20] були синтезовані 4,6-дихлор-1,3,5-триазин-тіосульфоестери та 6-хлор-1,3,5-триазин-дитіосульфоестери для пошуку серед них перспективних біологічно активних речовин. Структура синтезованих сполук підтверджена ІЧ спектроскопією, ЯМР, елементним аналізом.

У роботі [22] показано, що при бромованні *сим*-триазину утворюються 2,4-дибром-1,3,5-триазин та 1,2,4,6-тетрабром-1,2-дигідро-1,3,5-триазин. Це загальний спосіб одержання похідних 1,3,5-триазину (ціанурової кислоти, ціанурхлориду, меламіну та інш.):

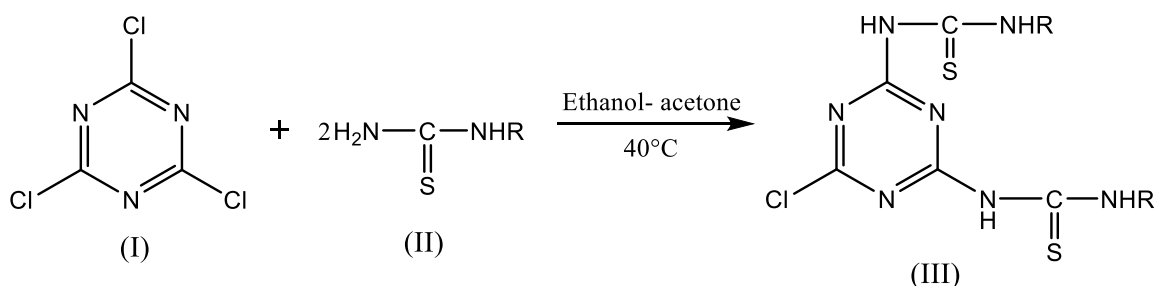


У ряді азинів π -електронна густина зменшується зі збільшенням числа гетероатомів в циклі і тому 1,3,5-триазин легко вступає в реакцію з нуклеофілами, а реакції електрофільного заміщення *сим*-триазину йдуть з розкриттям циклу.

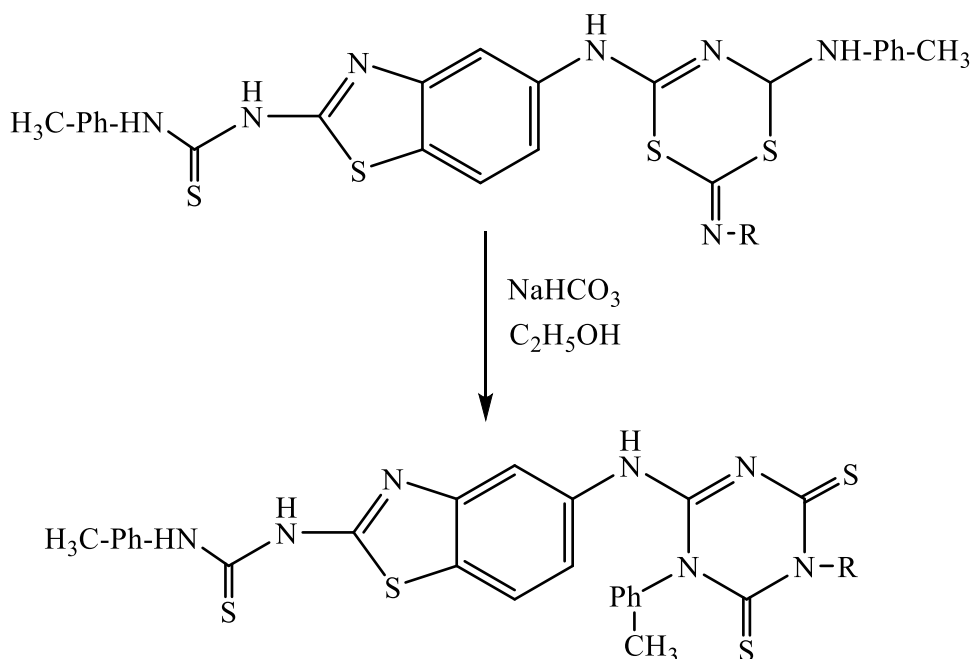
1,3,5-Триазин в реакції нуклеофільного заміщення, завдяки перециклізації, здатний утворювати важливі гетероцикли, такі як триазоли та бензімідазоли за наступною схемою [23]:



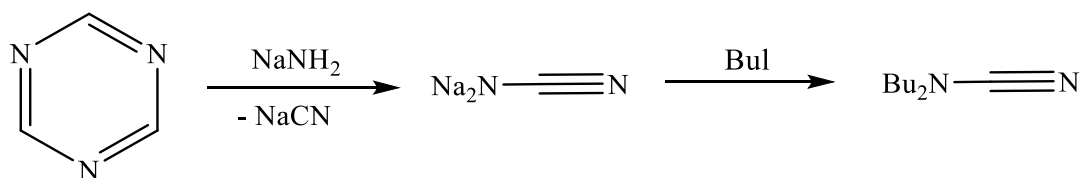
Авторами [24] був розроблений новий шлях синтезу 2-хлор-4,6-дитіокарбамідо-1,3,5-триазинів. Так, синтез нового 2-хлор-4,6-дитіокарбамідо-1,3,5-триазину (**III**) було успішно проведено взаємодією ціанурилхлориду (**I**) з тіосечовиною (**II**) у молярному співвідношенні 1: 2 в етанол-ацетоновому середовищі. Обґрунтування та ідентифікація структури синтезованих сполук було встановлено на основі хімічних характеристик, елементного аналізу та спектральних даних:



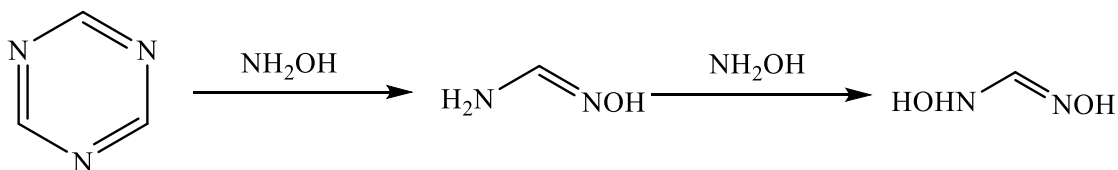
У роботах [25, 26] описано синтез 1-*o*-толіл-3-заміщених-2,6-дитіо-4-аміно-[(2-*o*-толілтіокарбамідо)-1,3-бензотіазоло]-1,3,5-триазинів шляхом ізомеризації 2-заміщеного іміно-6-*o*-толіліміно-4-[(2-*o*-толілтіокарбамідо)-1,3-бензотіазоло]-1,3,5-дитіазину в 10% водній суміші натрій бікарбонату в етаноловому розчиннику. Визначення структури та обґрунтування синтезованих сполук проводили на основі елементного аналізу, хімічних характеристик та спектральних досліджень.



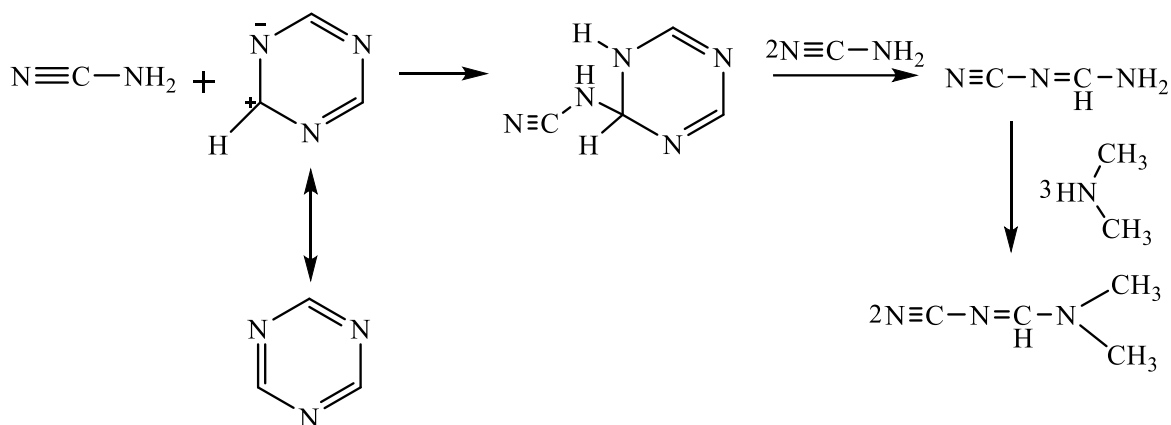
Реакція 1,3,5-триазину з амінами відбувається з розкриттям триазинового кільця і утворенням відповідних амідинів. Так, 1,3,5-триазин реагує з амідом натрію в ксилені за температури 160 °С (в автоклаві) з утворенням динатрієвої солі ціанаміду, з подальшим її перетворенням у дибутилціанамід [27]:



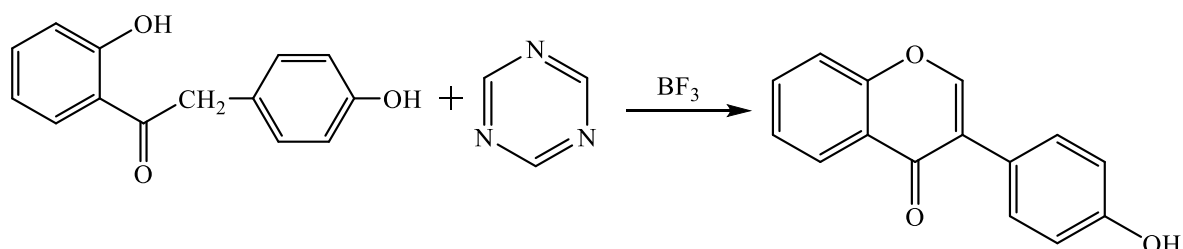
1,3,5 -Триазин вступає в реакцію з гідроксиламіном, утворюючи N,N'-дигідроксиформамід [28]:



Нуклеофільна атака ціанаміду на 1,3,5-триазин у присутності вторинного аміну приводить до утворення основи Маніха [29]. Реакція відбувається за наступним механізмом:



Формілювання 1-(2-гідроксифеніл)-2-(4-гідроксифеніл)етану з 1,3,5-триазином з подальшою циклоконденсацією з бортрифторидом дозволяє одержувати ізофлаволи [30]:



1.4. Практичне застосування похідних 1,3,5- триазины

1,3,5-Триазин є важливою вихідною речовиною для одержання біологічно активних речовин [31]. На сьогодні знайдені *сим*-триазиновмісні сполуки, що можуть бути використані при лікуванні злоякісних пухлин серцево-судинних хвороб, діабету, тощо [32, 33].

1.4.1. Антиоксидантна активність похідних 1,3,5-триазины

Антиоксиданти визначаються як [34]:

- будь-яка речовина, яка при низьких концентраціях, порівняно з концентрацією окиснюваного субстрату, значно затримує або запобігає окисненню цього субстрату. Окиснюваним субстратом може бути ліпід, ДНК, білок або будь-яка молекула, що виявлена *in vivo*.

Механізм антиоксидантного захисту також відрізняється, залежно від клітин, тканин, позаклітинних та внутрішньоклітинних відділів [35].

Антиоксиданти є основними активними видами Оксигену (АВК) та Нітрогену (АВА). Слід зазначити, що АВК та АВА є генераторами окисного стресу [36–38]. Вони включають сполуки радикального та нерадикального характеру. АВК та АВА беруть участь у появі окисного стресу. Перші ініціюють ланцюгові реакції та приймають участь у них, а другі є хімічними окисниками. Незалежно від механізму процесів, отриманий окисний стрес є руйнівним для живого організму. У зв'язку з цим важко переоцінити роль антиоксидантів, як поглиначів АВК та АВА [39].

Авторами [40] запропоновано визначення антиоксидантів, це: «будь-які речовини, які за низьких концентрацій, порівняно з концентрацією окиснюваного субстрату, затримують або запобігають окисненню цього субстрату».

Існує два основних підходи (і, відповідно, групи методів) для оцінки антиоксидантного статусу організму. Перший пов'язаний з безпосереднім визначенням вмісту окремих високомолекулярних (ферментативних) та низькомолекулярних (глутатіон, сечова кислота, аскорбінова кислота, токоферолі, поліфеноли, каротиноїди, ретинол тощо) антиоксидантів. Другий підхід заснований на оцінці їх цілісного змісту. Беручи до уваги велику кількість сполук з антиоксидантною активністю, їх відмінності в механізмах та можливість синергізму дії в організмі, другий підхід вважається кращим та більш інформативним. До основних найпопулярніших інтегральних методів належать: аналіз антиоксидантної активності, аналіз здатності до зменшення антиоксидантної здатності, колориметричний метод *in vitro*, аналіз фенольних та поліфенольних антиоксидантів та аналіз антиоксидантної сили Ферему, що описані в роботах [41, 42] та оглядах [43–46]. Зауважимо, що використання синтетичних вільних радикалів, які не мають нічого спільного з вільними радикалами в організмі людини, значною мірою виявляє слабкі сторони даних методів. Тому інтерпретація результатів щодо окисного стресу, що отримана зазначеними вище методами, є не зовсім коректною.

Авторами [47] синтезовано 4-(4,6-*bis*[(4-гідроксифеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл)фенол, який виявляє протизапальну та антиоксидантну активності, подібну до тих, що описані для кверцетину – відомої сполуки з протизапальними та антиоксидантними властивостями (схема 1.1.)

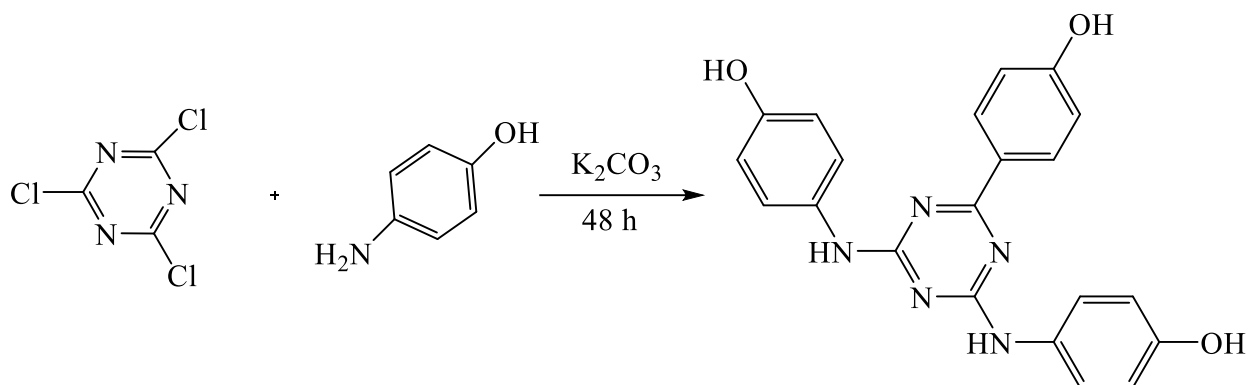


Схема 1.1. Синтез 4-(4,6-біс[(4-гідроксифеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл)фенолу

З метою пошуку нових ефективних антиоксидантів, синтезовано похідні 2-R-(4,6-дипіролідін-1-іл)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів [48, 49]. Дослідження *in vitro* показали, що сполуки виявляють гарну антиоксидантну активність. Як еталон використано 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенол (E321). На основі ефекту поглинання радикалів нітроген(II) оксиду досліджені антиоксидантні властивості синтезованих сполук. Одержані сполуки вельми перспективні базові речовини для створення препаратів, які проявляють антиоксидантну ефективність.

У роботі [50] досліджено серію із 16 нових бензенсульфонамідів, що містять 1,3,5-триазиновий фрагмент, та заміщені ароматичними амінами, диметиламіном, морфоліном і піперидином. Ці сполуки проаналізовано на антиоксидантні властивості за допомогою аналізу видалення радикалів 1,1-дифеніл-2-пікрілгідрозилу та методів хелатування металів.

Сполуки також досліджувались як інгібітори ацетилхолінестерази, бутирилхолінестерази та тирозинази, що пов'язані з рядом захворювань, такими як хвороба Альцгеймера, Паркінсона, а також розлади пігментації. Ці

бензенсульфонаміди виявляють помірну активність до поглинання радикалів 1,1-дифеніл-2-пікрилгідрозилу та хелатування металів.

1.4.2. Протипухлинна активність похідних 1,3,5-триазину

Більшість похідних 1,3,5-триазину виявляють протипухлинну активність та здатні до атаки найрізноманітніших мішеней [51–55]. Авторами [56] зображено шляхи реалізації цієї активності наступною схемою (рис. 1.1.):

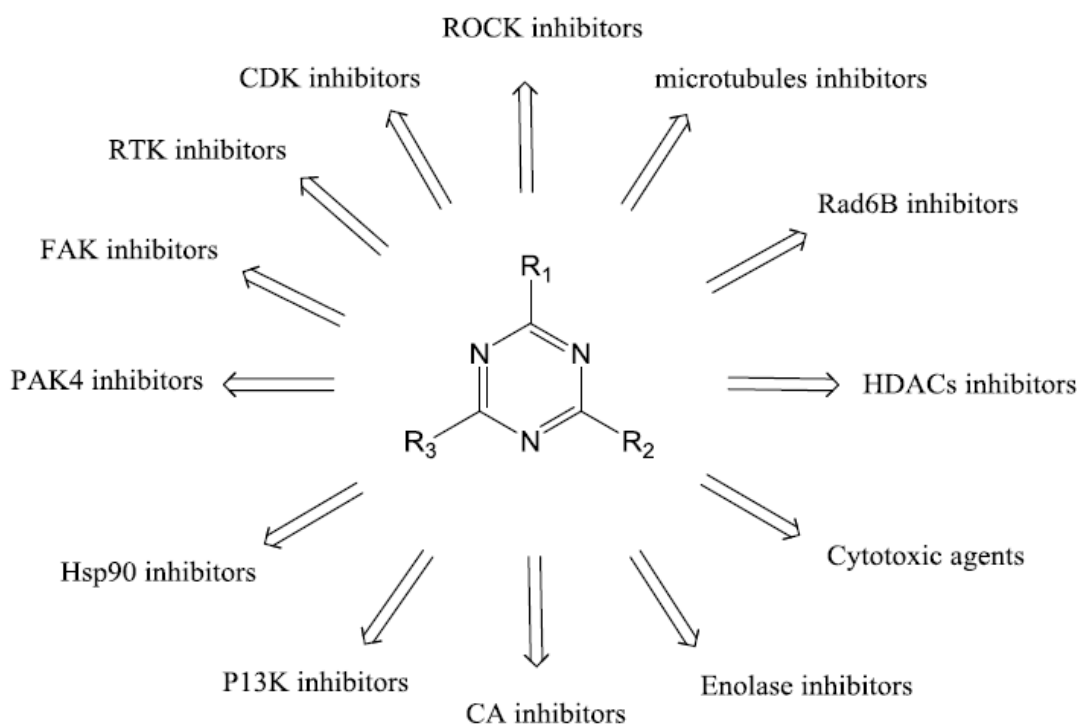
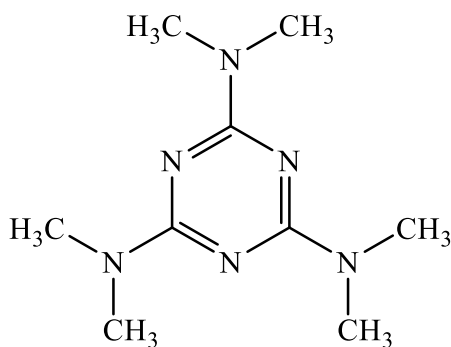
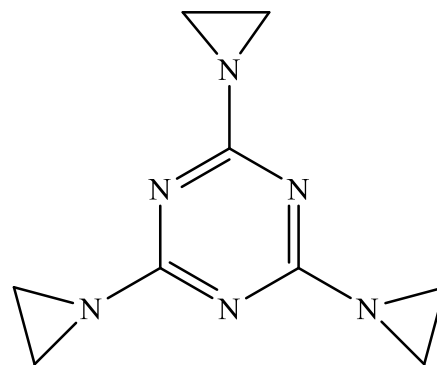


Рис. 1.1. Шляхи реалізації протипухлинної активності похідними 1,3,5-триазинів

Першими ефективними препаратами на основі 2,4,6-трис-(N,N-діалкіламіно)-1,3,5-триазину були триетиленмеламін (I) [57] та гексаметилмеламін (альтретамін) (II) [58-60], які є ефективними проти раку молочної залози, легень, яєчників та мають побічні ефекти (сильну нудоту і блювання).

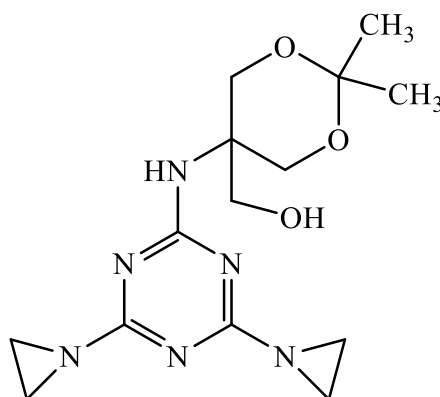


(I)

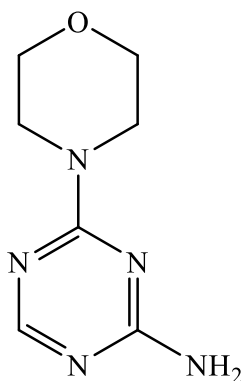


(II)

Синтезовано значну кількість аналогів альтретаміну та триетиленмеламіну. Досліджено речовини, які містять гідроксиметильні функціональні аміногрупи, такі, як 2,4,6-*трис*-(N-метил-N-гідроксиметил-аміно)-1,3,5-триазин (тримеламол) і 2,4-*біс*(N-гідроксиметил-N-метиламіно)-6-N-метиламіно-1,3,5-триазин та встановлено, що вони проявляють найвищу цитотоксичність. Заміною етиленімінного фрагменту було синтезовано більш активні за триетиленмеламін речовини [61], наприклад:



Досліджено протипухлинну активність амінопохідних 1,3,5-триазину. Було синтезовано значну кількість 2,4,6-тризаміщених похідних з однаковими та різними замісниками [62], більшість з яких проявили потужні фармакологічні властивості *in vitro* та *in vivo*, тому вони використовуються в клінічній практиці, наприклад:



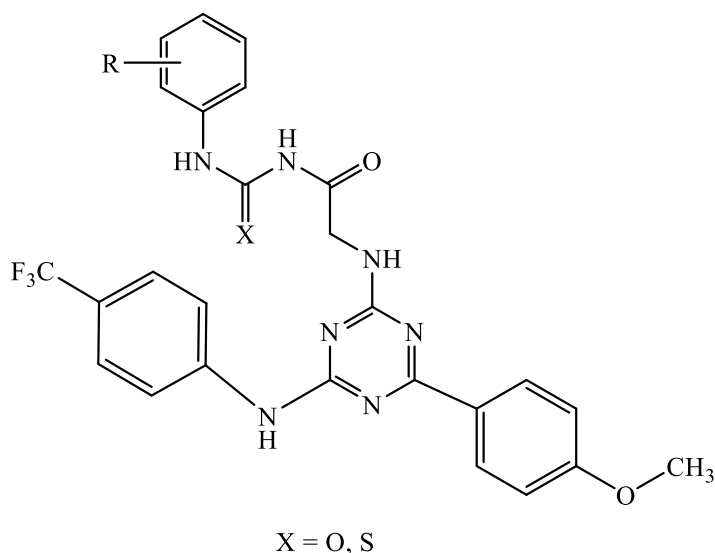
1.4.3. Протівірусна активність похідних 1,3,5-триазину

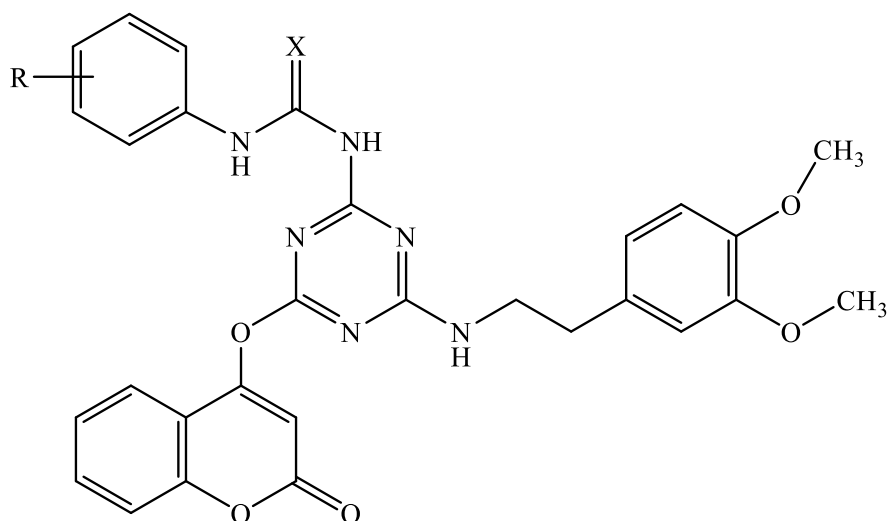
Терапія ВІЛ-інфекції є цікавою областю досліджень похідних триазину. Мішенню для інгібування реплікації ВІЛ-1 є транскриптаза (RT) людського імунодефіциту. Її можна інгібувати двома класами лікарських засобів:

- інгібіторами зворотної транскриптази нуклеозидів (NRTI);
- інгібіторами ненуклеозидної зворотної транскриптази (NNRTI).

До класу NNRTI, зокрема, належать діарилтриазинові сполуки [63], які мають високу ефективність проти штаму ВІЛ-1.

У роботах [63-66] було розроблено велику кількість похідних як аміно-, гідрокситриазинів та сполук з триазин-арильним С-С зв'язком:

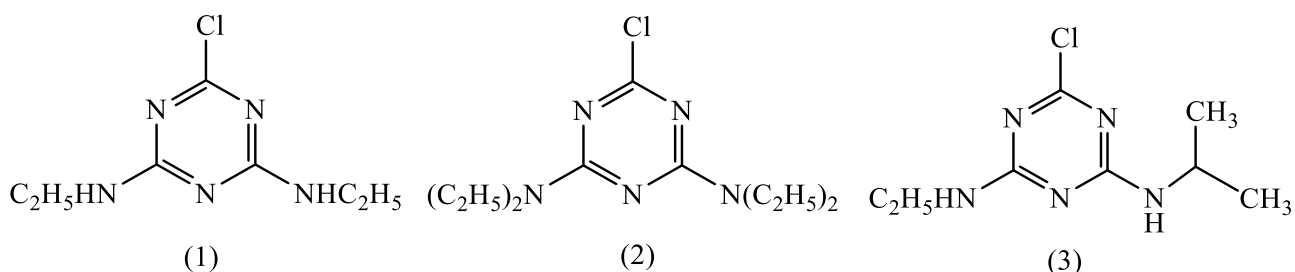




X = O, S

1.4.4. Гербіцидна активність похідних 1,3,5-триазину

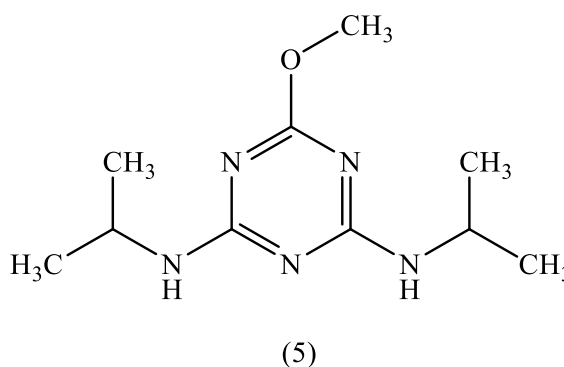
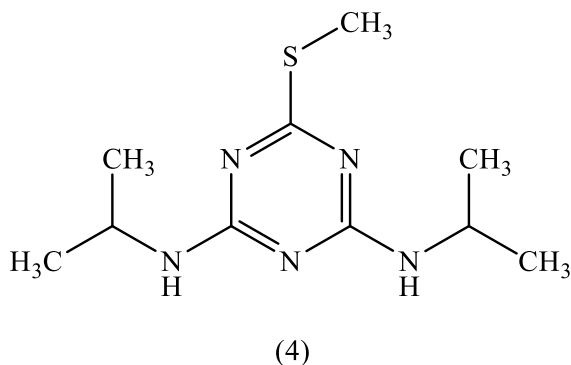
Серед найбільш широко вживаних гербіцидів є алкіламініотриазини. На сьогодні для синтезу гербіцидів використовується 70% ціанурхлорид, що виробляється у промислових масштабах. Перші гербіциди з чудовою активністю на основі *сим*-триазину – це симазин (1), хлоразид (2) та атразин (3), які синтезовані ще в 1952 році, але найбільш розповсюдженим є атразин [67].



Атразин синтезують з ціанурхлориду, який послідовно обробляють етиламіном і ізопропіламіном. Атразин діє на рослини шляхом сполучення з пластохінон-зв'язуючим білком у фотосистемі II. Загибель рослини настає внаслідок голодування, спричиненого окисним пошкодженням однієї з ланок електронного транспорту [68].

Згідно токсикологічних досліджень, середня LD₅₀ атразину для щурів становить 3090 мг/кг, для мишей – 1750 мг/кг, для кроликів – 750 мг/кг та для хом'яків – 1000 мг/кг [69].

Пошук нових ефективних і безпечних гербіцидів серед похідних 1,3,5-триазину є актуальним напрямком подальших досліджень. Тому авторами [70, 71] було розроблено ряд сульфуро- (наприклад (4)) та оксигеновмісних (5) гербіцидів, що містять *сим*-триазин:

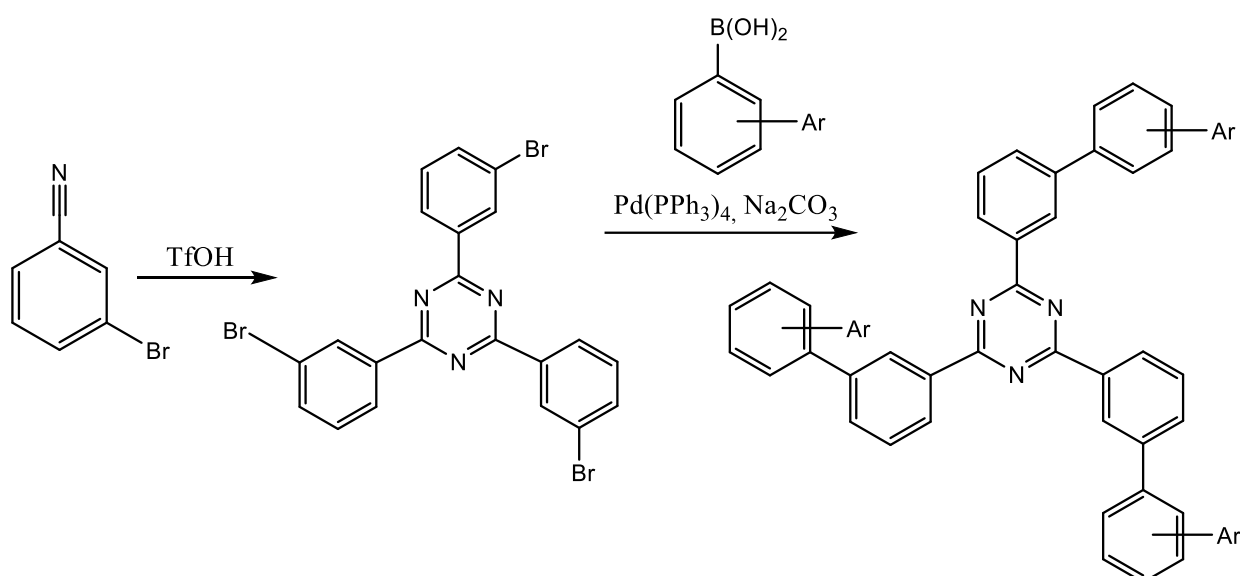


1.4.5. Інші галузі застосування похідних 1,3,5-триазину

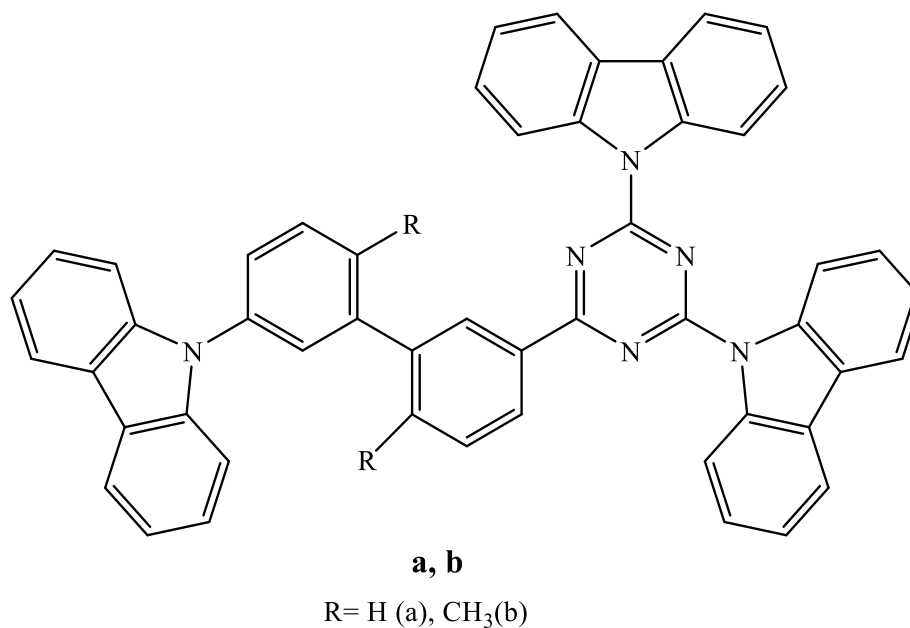
Такі похідні *сим*-триазину, як бензогуанамін і меламін використовуються у виробництві полімерних смол [72]. 2,4,6-Триаміно-1,3,5-триазин взаємодіє з формальдегідом з утворенням термореактивної смоли. Бензогуанамін (2,4-діаміно-6-феніл-1,3,5-триазин) використовується для підвищення термічних властивостей формальдегідних та акрилових смол.

Триазини використовуються також у вигляді місткових ланок для приєднання барвників до, наприклад, целюлозних волокон, оскільки атоми хлору у триазиновому ядрі здатні легко вступати у реакції нуклеофільного заміщення [73].

Значна кількість похідних *сим*-триазину використовується для виготовлення світлодіодів. Так, авторами [74] було синтезовано 2,4,6-трис(біфеніл-3-іл)-1,3,5-триазин, 2,4,6-трис(трифеніл-3-іл)-1,3,5-триазин та 2,4,6-трис(9,9'-спіро-ди-флуорен-2-іл)-1,3,5-триазин, а також проведено фотофізичні та термічні дослідження, які показали їх високу ефективність.



Для одержання біполярних матеріалів для органічних світлодіодів авторами [75] синтезовані карбазоловмісні похідні 1,3,5-триазину:



Сполуки (**a**, **b**) показали й високу термічну стійкість та здатність утворювати склоподібну структуру.

Описано також [76] синтез ароматичних систем, що не спряжені з ядром *сим*-триазину, з використанням $-N(CH_3)_2$ групи по всім положенням триазинового ядра. Вони також можуть бути перспективними матеріалами для органічних світлодіодів.

1,3,5-Тринітропергідро-*сим*-триазин (гексоген) є одним з найбільш поширених вибухових речовин.

Ціанурхлорид використовується у виробництві синтетичних барвників: введення хлор-сим-триазинової групи в барвник забезпечує ковалентне зв'язування з волокном, що несе нуклеофільні групи (наприклад, гідроксильні групи целюлози), за рахунок нуклеофільного заміщення хлору, такі барвники відомі як активні триазинові барвники [31].

Отже, похідні 1,3,5-триазиону мають практичний інтерес для застосування їх в якості біологічно активних речовин, барвників, лікарських засобів, тощо. Використовуючи сим-триазинове ядро, як головну ланку, можна легко синтезувати ряд практично-корисних для народного господарства речовин. Тому дослідження в галузі хімії 1,3,5-триазиону продовжує активно розвиватись.

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 та виявляють антиокиснювальні властивості. Тому, синтез нових похідних 1,3,5-триазинів, як речовин з антиокиснювальними властивостями має не лише науковий, а й прикладний інтерес. Синтез заміщених 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів є актуальним для пошуку перспективних антиоксидантів. Задачею дослідження є синтез заміщених 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів та дослідження їх антиокиснювальної ефективності.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали

Досліджувані сполуки синтезовано на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя. Для здійснення хімічного синтезу використано реактиви фірми «Мерк» (Німеччина) та розчинники із класом чистоти «ЧДА»: ДМСО, етанол, ізопропанол.

Дослідження структури синтезованих сполук здійснено ЯМР ^1H -спектроскопією у розчиннику $\text{DMSO-}d_6$.

2.2. Хімічний аналіз

Спектри ЯМР ^1H одержано на Bruker VXR-300 (внутрішній еталон – TMS) у $\text{DMSO-}d_6$. Елементний аналіз проведено в Аналітичній лабораторії Інституту біоорганічної та нафтохімії імені В.П. Кухара НАН України. Температури плавлення синтезованих сполук визначено на приладі Electrothermal IA 9200.

Структури, назви сполук та розрахунків елементного аналізу нових похідних 1,3,5-триазину здійснено за допомогою програми ChemAxon Marvin Sketch [77].

2.3. Біологічні дослідження похідних 1,3,5-триазину

2.3.1. Дослідження протівірусної активності

Протівірусну активність синтезованих сполук експериментально визначено в Національному Інституті Здоров'я США (NIH/NIAID) та у Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama). Експеримент здійснювався під керівництвом проф. Дейла Бернарда (Dale Barnard, Utah State University).

Використано метод оцінювання за нейтральним червоним та візуальною перевіркою. Оцінка виражалась концентрацією EC_{50} . Ефективність протівірусної дії характеризувалася за індексом селективності SI.

2.3.2. Дослідження антиоксидантної активності

Антиоксидантну активність одержаних сполук визначали у фосфатному буфері. Відважували 5,44 г KH_2PO_4 , 7,84 г KCl розчиняли у 800 мл H_2O і доводили до об'єму 1 л 1М розчином KOH у H_2O до досягнення рН 7,5.

Як субстрат для дослідження антиоксидантних властивостей використовували жовток курячого яйця. Яєчний жовток розводили у 25 разів буферним розчином шляхом додавання 1 мл розчину жовтка в 25 мл фосфатного буферу. Як речовину для порівняння використовували диметилсульфоксид (DMSO), до якого вносили відповідну кількість досліджуваної речовини.

У пробірку відміряли 1 мл розведеного яєчного жовтка, 0,5 мл $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ з масовою часткою речовини 0,7%, 0,5 мл розчину досліджуваної речовини та 3 мл фосфатного буферу. Розчин $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ готували у день досліді. Пробірку поміщали на 1 год. у термошейкер та витримували при температурі 37 °С, після чого у пробірку з пробією вносили 50 мкл розчину, що складається з трилону Б у концентрації 50 мг/л. Додавали 2 мл 25% розчину трихлороцтової кислоти (ТХО) в дистильованій воді. Суміш центрифугували 15 хв. при 4000 обертах. Після центрифугування відбирали 2 мл супернатанту до якого додавали 2 мл 1% розчину тіобарбітурової кислоти (готується за 15 хв. до початку досліді). Пробірку поміщали у термошейкер на 15 хв. при температурі $t = 96$ °С.

Оптичну густину вимірювали на фотоколориметрі КФК-2 при довжині хвилі 532 нм. Як контроль використовували розчин, що містить 1 мл курячого яєчного жовтка, 0,5мл розчинника DMSO та 3 мл фосфатного буферу. Розрахунок антиоксидантної активності проводили за формулою:

$$\text{АОА} = \frac{D(\text{DMSO}) - D_{a.p.}}{D(\text{DMSO}) - D_{vit.C}}$$

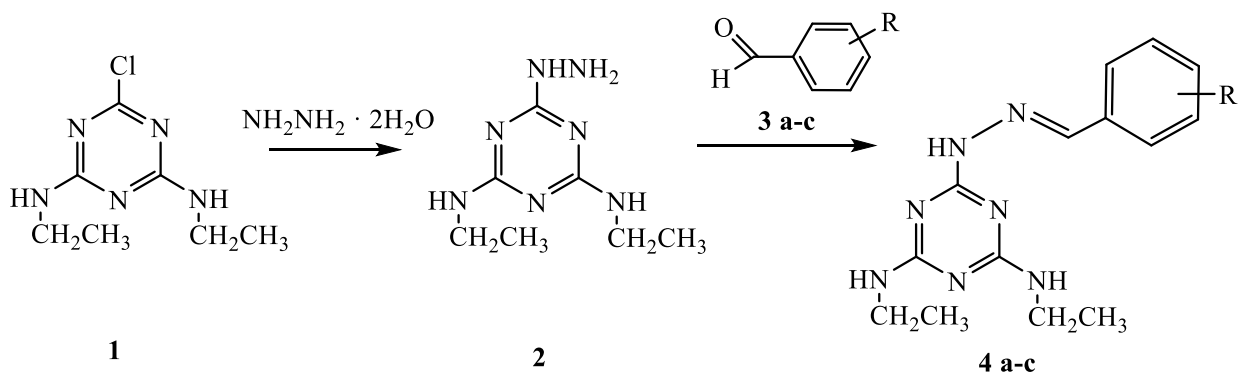
де, АОА – антиоксидантна активність; D_{DMSO} – оптична густина DMSO;

$D_{a.p.}$ – оптична густина досліджуваної речовини; $D_{vit.C}$ – 100%.

РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 6-(N¹-БЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИНО)-N,N¹-ДІЕТИЛ- [1,3,5]ТРИАЗИН-2,4-ДІАМІНІВ

3.1. Одержання заміщених 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил- [1,3,5]триазин-2,4-діамінів

Проаналізувавши методи одержання різних відомих похідних 1,3,5-триазину, нами розроблені методики синтезу невідомих у науковій літературі заміщених 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів [78].

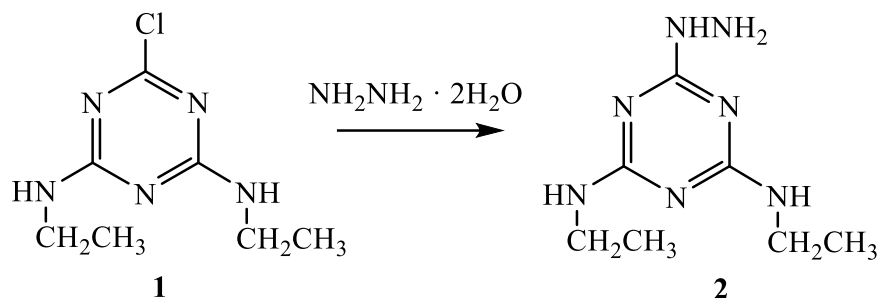


Де R= a) H, b) 4-Br, c) 4-OCH₃.

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

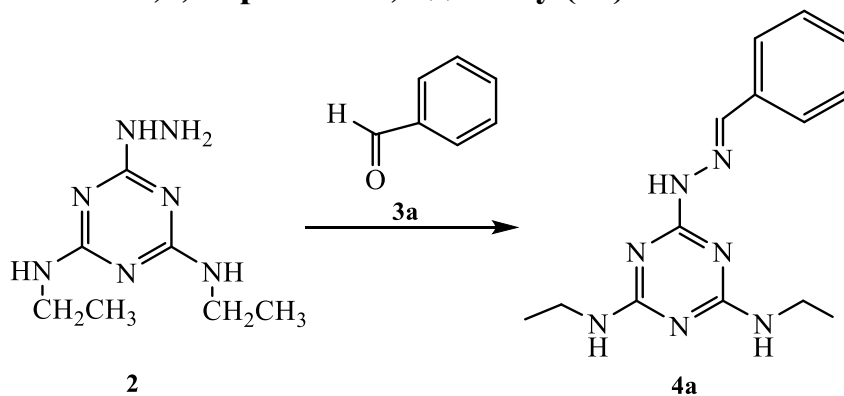
6-Хлор-N²,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін (1) одержують із гербіциду «Симазин». 25 г Препарату розчиняють у 200 мл етанолу. Суміш нагрівають до кипіння та перемішують протягом 5 хв. Гарячий розчин відфільтровують під вакуумом. До фільтрату додають воду об'ємом 1000 мл. Осад, що утворився відфільтровують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

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



У конічну колбу з магнітною мішалкою та повітряним холодильником вносять 0,32 г (0,01 моль) гідразингідрату та 2,0166 г (0,01 моль) 6-хлор-N²,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (**1**) і додають 80 мл етанолу. Реакційну суміш кип'яють протягом 5 годин та упарюють до об'єму 20 мл, після чого охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують під вакуумом та висушують. Одержують кристалічну речовину білого кольору масою 147,9 г. Вихід становить 75%. Температура плавлення – 135-136 °С.

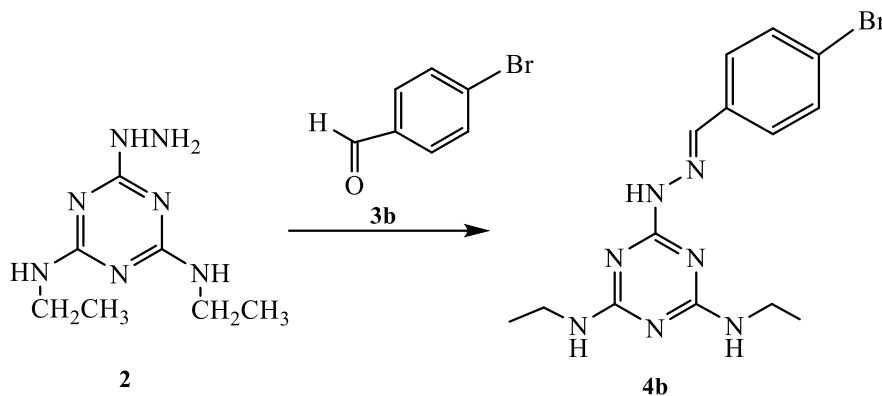
3.1.3. Одержання N²,N⁴-діетил-6-[(2E)-2-(фенілметиліден)гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (4a).



У конічну колбу з магнітною мішалкою та повітряним холодильником вносять 1,972 г (0,01 моль) N²,N⁴-діетил-6-гідразиніл-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (**2**) та 1,061 г (0,01 моль) бензальдегіду (**3a**) та додають 80 мл етанолу. Реакційну суміш кип'яють протягом 5 годин та упарюють до об'єму 20 мл, після чого охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують під вакуумом та висушують. Вихід становить 185,51 г (65%). Температура плавлення дорівнює 169 - 170 °С. Вирахувано, % : С = 58.93; Н = 6.71; N =34.36 C₁₄H₁₉N₇. Знайдено, % : С = 58.95; Н = 6.70; N =34.32. Спектр ПМР: ¹Н NMR (300 MHz,

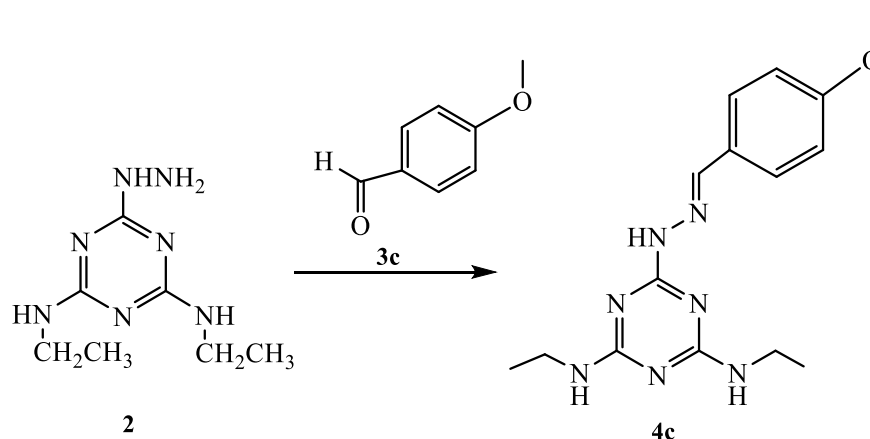
DMSO- d_6) δ : 1.09 (т, 6H, 2NHCH₂CH₃), 3.27 (м, 4H, 2NHCH₂CH₃), 6.85 (м, 2H, 2NHCH₂CH₃), 7.04 - 7.49 (м, 5H, C₆H₅), 8.05 (с, 1H, CH), 10.5 (м, 1H, NH).

3.1.4. Одержання 6-[(2E)-2-[(4-бромфеніл)метиліден]гідразин-1-іл]-N²,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (4b)



У конічну колбу з магнітною мішалкою та повітряним холодильником вносять 1,972 г (0,01 моль) N²,N⁴-діетил-6-гідразиніл-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (**2**) та 1,85 г (0,01 моль) 4-бромбензальдегіду (**3b**) та додають 80 мл етанолу. Реакційну суміш кип'яють протягом 5 годин та упарюють до об'єму 20 мл, після чого охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують під вакуумом та висушують. Вихід становить 364,3 г (83%). Температура плавлення дорівнює 168 – 169 °С. Вирахувано, % : С = 46.16; Н = 4.98; Вr = 21.94; N = 26.92 C₁₄H₁₈BrN₇. Знайдено, % : С = 46.14; Н = 4.95; Вr = 21.96; N = 26.94. Спектри ПМР: ¹Н NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 1.09 (т, 6H, 2NHCH₂CH₃), 3.28 (м, 4H, 2NHCH₂CH₃), 6.92 (м, 2H, 2NHCH₂CH₃), 7.54 та 7.61 (д-д, 4H, C₆H₄), 8.06 (с, 1H, CH), 10.7 (м, 1H, NH).

3.1.5. Одержання N^2,N^4 -діетил-6-[(2E)-2-[(4-метоксифеніл)метиліден]гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (4с)



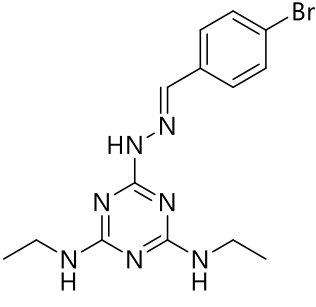
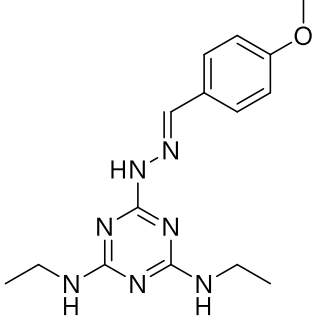
У конічну колбу з магнітною мішалкою та повітряним холодильником вносять 1,972 г (0,01 моль) N^2,N^4 -діетил-6-гідразиніл-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (**2**) та 1,362 г (0,01 моль) 4-метоксибензальдегіду (**3c**) та додають 80 мл етанолу. Реакційну суміш кип'яють протягом 5 годин та упарюють до об'єму 20 мл, після чого охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують під вакуумом та висушують. Вихід становить 195,5 г (62%). Температура плавлення дорівнює 169 – 170 °С. Вирахувано, % : С = 57.13; Н = 6.71; N = 31.09; O = 5.07 $C_{15}H_{21}N_7O$. Знайдено, % : С = 57.11; Н = 6.73; N = 31.11; O = 5.09. Спектри ПМР: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (т, 6H, $2NHCH_2CH_3$), 3.26 (м, 4H, $2NHCH_2CH_3$), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 6.74 (м, 2H, $2NHCH_2CH_3$), 6.96 та 7.54 (д-д, 4H, C_6H_4), 8.03 (с, 1H, CH), 10.3 (м, 1H, NH).

Деякі фізико-хімічні константи одержаних речовин наведено в табл. 3.1

Таблиця 3.1.

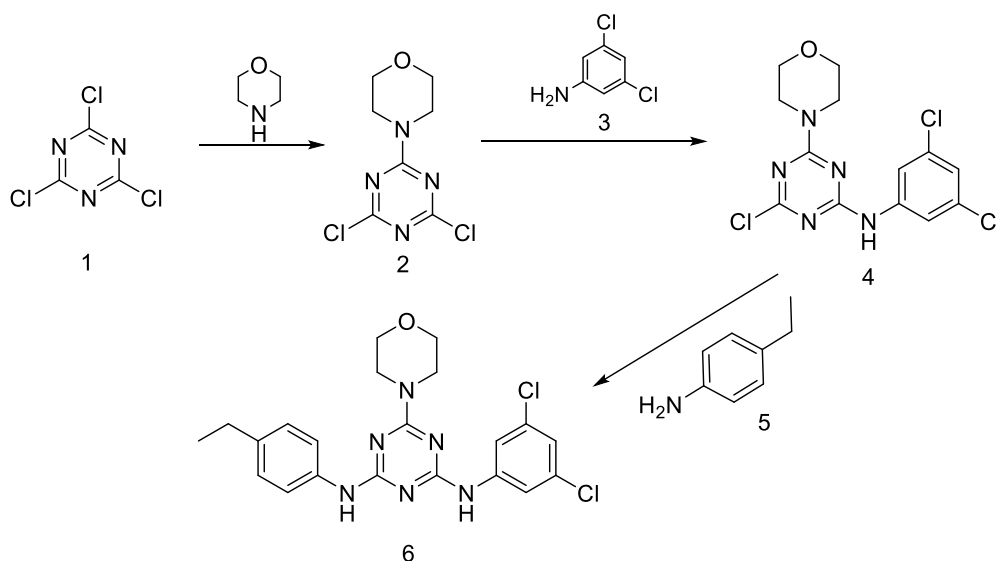
Структурні та фізико-хімічні особливості сполук

Сполука	Формула	M_r
4a		$C_{14}H_{19}N_7$
		285,4

4b		$C_{14}H_{18}BrN_7$	364,3
4c		$C_{15}H_{21}N_7O$	315,4

3.1.6. Одержання 2,4-дихлор-6-(морфолін-4-іл)-1, 3, 5 -триазину (2)

2,4-дихлор-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин (2) був одержаний взаємодією ціанурхлориду (1) з морфоліном у середовищі ацетону при 5 °С [79].



3.1.7. Одержання 4-хлор-N-(3,5-дихлорфеніл)-6-(морфолін-4-іл)-1, 3, 5-триазин-2-аміну (4)

До розчину 4.7 г (0.02 моль) 2,4-дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазину (2) в 50 мл диметилформаміду при перемішуванні додають послідовно 2.76 г (0.02 моль) поташу та 3.24 г 10 (0.02 моль) 3,5-дихлораніліну (3). Реакційну

суміш перемішують при температурі 20 °С протягом двох годин та виливають в 250 мл води. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід 5.48 г (76%) Тпл.=223-224 °С (з етанолу). Знайдено,%: Cl=29.2 N=19.6 C₁₃H₁₂C₁₃N₅O. Вирахувано,%: Cl=29.5 N=19.4. Спектр ПМР (DMSO-d₆, ТМС): 3.61-3.80 (м, 8H, морфолін), 7.15 (с, 1H, CH), 7.83 (с, 2H, ароматичні протони), 9.67 (с, 1H, NH).

3.1.8. Одержання N²-(3,5-дихлорфеніл)-N⁴-(4-етилфеніл)-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну

3.61 г (0.01 моль) (4-хлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2-іл)-(3,5-дихлорфеніл)-аміну (4), розчиняють в 50 мл тетрагідрофурану. До одержаного розчину при перемішуванні додають 1.21 г (0.01 моль) 4-етиланіліну та 1.38 г (0.01 моль) поташу. Реакційну суміш перемішують 4 години при температурі 40 °С, охолоджують та виливають в 150 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують та кристалізують з етанолу. Вихід становить 3.60 г (81%). Тпл.=140-141 °С. Знайдено,%: Cl=15.6 N=18.7 C₂₁H₂₂Cl₂N₆O. Вирахувано,%: Cl=15.9 N=18.9. Спектр ПМР (DMSO-d₆, ТМС): 1.18 (т, 3H, CH₃), 2.56 (кв, 2H, CH₂), 3.66 (м, 4H), 3.75 (м, 4H), 7.10 (с, 1H, CH), 7.14 та 7.56 (д-д, 4H, C₆H₄), 7.85 (с, 2H, ароматичні протони), 9.30 (с, 1H,NH), 9.56 (с, 1H, NH).

3.2. Антиоксидантна активність (АОА) синтезованих сполук.

Синтезовані похідні 6-(N¹-бензиліденгідразіно)-N,N¹-діетил-[1,3,5] триазин-2,4-діаміну досліджували на антиоксидантну ефективність у порівнянні з відомим антиоксидантом – аскорбіновою кислотою.

Дослідження антиоксидантної активності (АОА) синтезованих сполук здійснювали шляхом модуляції штучного окисного стресу з використанням ліпопротеїдів жовтка курячого яйця. Як еталон порівняння сполуки використано аскорбінову кислоту. Результати антиокиснювальної ефективності похідних 6-(N¹-бензиліденгідразіно)-N,N¹-діетил- [1,3,5] триазин-2,4-діаміну та

N^2 -(3,5-дихлорфеніл)- N^4 -(4-етилфеніл)-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну наведені у табл. 3.2 – 3.5.

Таблиця 3.2.

Антиоксидантна активність (АОА) N^2,N^4 -діетил-6-[(2E)-2-(фенілметиліден)гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (4a)

	Додаткова інформація	Оптична густина				Вміст МДА (нмоль/мл емульсії ЖПЛ)	АОА (% in relation to Vitamin C 10 mkM)	АОА (% in relation to Vitamin C 15mkM)
		1	2	3	Сер. знач.			
1	ДМСО	0,135	0,135	0,135	0,135	0,865		
2	Вітамін С (10 мкМ)	0,080	0,079	0,080	0,080	0,511		
3	Вітамін С (15 мкМ)	0,117	0,116	0,118	0,117	0,750		
4a	15 мкМ в досліді	0,064	0,065	0,065	0,065	0,414	127,11	390,74

Таблиця 3.3.

Антиоксидантна активність (АОА) 6-[(2E)-2-[(4-бромфеніл)метиліден]гідразин-1-іл]- N^2,N^4 -діетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін (4b)

	Додаткова інформація	Оптична густина				Вміст МДА (нмоль/мл емульсії ЖПЛ)	АОА (% in relation to Vitamin C 10 mkM)	АОА (% in relation to Vitamin C 15mkM)
		1	2	3	Сер. знач.			
1	ДМСО	0,135	0,135	0,135	0,135	0,865		
2	Вітамін С (10 мкМ)	0,080	0,079	0,080	0,080	0,511		
3	Вітамін С (15 мкМ)	0,117	0,116	0,118	0,117	0,750		
4b	15 мкМ в досліді	0,125	0,124	0,124	0,124	0,797	19,28	59,26

Таблиця 3.4.

Антиоксидантна активність (АОА) N²,N⁴-діетил-6-[(2E)-2-[(4-метоксифеніл)метиліден]гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (4с)

	Додаткова інформація	Оптична густина				Вміст МДА (нмоль/мл емульсії ЖПЛ)	АОА (% in relation to Vitamin C 10 mkM)	АОА (% in relation to Vitamin C 15mkM)
		1	2	3	Сер. знач.			
1	ДМСО	0,135	0,135	0,135	0,135	0,865		
2	Вітамін С (10 мкМ)	0,080	0,079	0,080	0,080	0,511		
3	Вітамін С (15 мкМ)	0,117	0,116	0,118	0,117	0,75		
4с	15 мкМ в досліді	0,078	0,077	0,078	0,078	0,498	103,61	318,52

Таблиця 3.5.

Антиоксидантна активність (АОА) N²-(3,5-дихлорфеніл)-N⁴-(4-етилфеніл)-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну

	Додаткова інформація	Оптична густина				Вміст МДА (нмоль/мл емульсії ЖПЛ)	АОА (% in relation to Vitamin C 10 mkM)	АОА (% in relation to Vitamin C 15mkM)
		1	2	3	Сер. знач.			
1	ДМСО	0,135	0,135	0,135	0,135	0,865		
2	Вітамін С (10 мкМ)	0,080	0,079	0,080	0,080	0,511		
3	Вітамін С (15 мкМ)	0,117	0,116	0,118	0,117	0,75		
6	15 мкМ в досліді	0,127	0,129	0,127	0,128	0,498	19,87	59,89

Аналіз результатів що наведені у таблицях, свідчить, що N²,N⁴-діетил-6-[(2E)-2-(фенілметиліден)гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін **4a** та N²,N⁴-діетил-6-[(2E)-2-[(4-метоксифеніл)метиліден]гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін **4c** (R = 4-OCH₃) мають значення + 390,7% та + 318,5% відповідно по

відношенню до аскорбінової кислоти (в якій встановлена антиоксидантна активність + 100%). 6-[(2E)-2-[(4-бром-феніл)метиліден]гідразин-1-іл]-N²,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін **4b** (R = 4-Br) має нижчі антиоксидантні властивості + 59,2%. Для порівняння антиокиснювальних властивостей, нами досліджено N²-(3,5-дихлор-феніл)-N⁴-(4-етилфеніл)-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін, який досліджувався також і на противірусну активність [79]. Встановлено, що антиоксидантні властивості мають нижчі значення по відношенню до аскорбінової кислоти та сполук **4a** та **4c**, і мають подібне значення до сполуки **4b**, тому N²-(3,5-дихлорфеніл)-N⁴-(4-етилфеніл)-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін може розглядатися лише як перспективна речовина з противірусною активністю.

ВИСНОВКИ

1. Узагальнено літературу з методів синтезу похідних 1,3,5-триазин-2,4-діамінів та практично-корисних властивостей. Показано, що вони широко використовуються як біологічно активні речовини, що виявляють протипухлинну, противірусну та антибактеріальну активності.

2. Синтезовано невідомі в науковій літературі заміщені 6-(N¹-бензиліденгідразино)-N,N¹-діетил-[1,3,5] триазин-2,4-діаміни, та визначено їх фізико-хімічні властивості, а також встановлено будову з використанням спектральних методів аналізу.

3. Досліджено антиоксидантні властивості одержаних сполук. Встановлено, що N²,N⁴-діетил-6-[(2E)-2-(фенілметиліден)гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін **4a** (R = H) перевищує майже у чотири рази відомий антиоксидант аскорбінову кислоту. Сполука **4c** (R = 4-OCH₃) втричі більш активна ніж аскорбінова кислота. Сполука **4b** (R = 4-Br) виявляє нижчі антиоксидантні властивості.

4. Встановлено, що N²-(3,5-дихлорфеніл)-N⁴-(4-етилфеніл)-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін виявляє високу противірусну активність і може розглядатися лише як перспективна речовина з противірусною активністю.

5. Доведено, що на антиоксидантну активність впливає природа замісника. Найвищу антиокиснювальну дію виявляє N²,N⁴-діетил-6-[(2E)-2-(фенілметиліден)гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін, що не містить замісників в ароматичному кільці.

6. Матеріали кваліфікаційного дослідження можуть бути використані при проведенні факультативних занять у шкільному курсі хімії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Patel R., Chikhaliya K. Synthesis of novel PETT analogues, 3,4-dimethoxy phenyl ethyl 1,3,5-triazinyl thiourea derivatives and their antibacterial and anti-HIV studies. *Journal of the Brazilian Chemical Society.* 2007. №18. P. 312 – 21.
6. Desai N., Makwana A., Senta R. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some novel 4-(4-(arylamino)-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-ylamino)-N-(pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamides. *Journ. of Saudi Chem. Society.* 2016. №20. P. 686 – 694.
7. Гидаспов А.А. Синтез и электрохимическое исследование НО-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.
8. Triazine [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://wiki2.org/en/Triazine>. – Назва з екрану (25.10.2020).
9. Blonty G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. *Tetrahedron*, 2006. Vol. 62. P. 9507 – 9522.
10. Половкович С.В. Синтез нових біологічно активних сполук на основі 2-гідразон-4,6-дихлор-1,3,5-триазины / 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.

11. Шастин А.В, Годовикова Т.И., Корсунский Б.Л. Нитропроизводные 1,3,5-триазины. Синтез и свойства. *Успехи химии*, 2003. № 72. С. 311 – 320.
12. Aksenov A. Aksenova I. Use of the ring opening reactions of 1,3,5-triazines in organic synthesis (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2009. №45. P. 130 – 150.
13. Singh U.P., Bhat H.R., Gahtori P. Antifungal activity, SAR and physicochemical correlation of some thiazole-1,3,5-triazine derivatives. *J. Mycol. Med.* 2012. Vol. 22. P.134 – 141.
14. Makowska A.,Franciszek Sączewski F., Bednarski P. J., Sączewski J., Balewski Ł. Hybrid Molecules Composed of 2,4-Diamino-1,3,5-triazines and 2-Imino-Coumarins and Coumarins. Synthesis and Cytotoxic Properties. *Molecules*. 2018. Vol. 23. P.1616.
15. Синтез похідних 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-метилгідразинкарботіоаміду та дослідження їх антиоксидантної активності / Ю. В. Ренькас, В. В. Суховєєв, О. С. Смольський [та ін.]. *Фармацевтичний журнал*. 2010. № 4. С.68 – 75.
16. Аксенов А.В., Аксенова И.В., Применение рециклизации 1,3,5-триазинов в органическом синтезе .ХГС. 2009. С. 167.
17. Мур В.И. Цианурхлорид и перспективы его применения. *Успехи химии*. 1964. №33. С. 92 – 103.
18. Roswitha M. Böhme. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. 1,3,5-Triazine. *John Wiley & Sons*, 2001.
19. 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.
20. Василюк С. В., Шиян Г.Б., Менька Н. Я., Шиян А. В., Лубенець В. І. Синтез тіосульфоестерів із сим-триазиновим фрагментом. *СТАС*. 2018. Вип. 1, Номер 2. С. 98 – 104.

21. 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. І., Новіков В. П. Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”. Львів. 2010. № 667. С. 182 – 187
22. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений (Пер. с англ). М.: Мир, 2009. 728с.
23. 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.
24. Tayade D.T., Bhagwatkar A.K. Novel Synthesis of 2-Chloro-4,6-Distitutedthiocarbamido-1,3,5-Triazines. *International J. of Chem. and Physical Sciences*. 2013. Vol. 2, №. 3. P. 23 – 27.
25. Panpaliya K. S., Tayade D. T., Shaikh R. S. Synthesis of 1-o-tolyl-3-substituted-2,6-dithio-4-amino -[(2-o-tolylthiocarbamido)-1,3-benzothiazolo] -1,3,5-triazine. *Indo american journ. of pharm. Sciences*. 2017. Vol. 4 (12). P. 4822 – 4825.
26. Tayade D.T., Ingole S.P. Synthesis of 1-substituted-2-thio-4-amino-6-phenylformamidino, 1, 3, 5-triazines. *IAJPS*. 2018. Vol. 05. № 02. P. 1064-1067.
27. Petrusha Yu. Yu. Synthesis and toxicity of di-NA-salt of 2-(pyridine-4-iltio)succinic acid. *Вісник ЗНУ*. 2014. № 1. С. 211 – 216.
28. 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.
29. Саидов Н. Б., Георгиянц В. А. Алгоритм целенаправленного синтеза биологически активных веществ, производных меркаптотриазола *Фармація*. 2015. № 2. С. 13 – 15.

30. 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-триазина. Взаимодействие 2,4,6-трис(тринитрометил)-1,3,5-триазина со спиртами, диолами, аммиаком и вторичными аминами. *Химия гетероциклических соединений*. 1995. №5. С. 674 – 678.
31. Zhao H., Liu Y., Cui Z. et al. Design, synthesis, and biological activities of arylmethylamine substituted chlorotriazine and methylthiotriazine compounds. *Journ. of Agricultural and Food Chem.* 2011. №59. P. 11711– 11717.
32. Kreutzberger A., Schlafer I. Central depressive substances. 7. Nuclear substituted (diallylamino)-,3,5-triazines. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*. 1988. №321. P. 827 – 830.
33. Hu Z., Ma T., Chen Z. et al Solid-phase synthesis and antitumor evaluation of 2,4-diamino-6-aryl-,3,5-triazines. *Journ. of Combinatorial Chem.* 2009. №11. P. 267 – 273.
34. Cortina-Puig, M., Prieto-Simón, B., Campàs, M., Calas-Blanchard C., Marty J.-L. Determination of the antioxidants' ability to scavenge free radicals using biosensors. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. Vol. 698. P. 222 – 233.
35. Apak R., Özyürek M., Güçlü K. Antioxidant Activity/Capacity Measurement. 1. Classification, Physicochemical Principles, Mechanisms, and Electron Transfer (ET)-Based Assays. *J. Agric. Food Chem.* 2016. Vol. 64. P. 997 – 1027.
36. Allamaneni S.S.R., Agarwal A., Nallella K.P., Sharma R.K., Thomas A.J.J., Sikka, S.C. Characterization of oxidative stress status by evaluation of reactive oxygen species levels in whole semen and isolated spermatozoa. *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 800 – 803.
37. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ. J.* 2012. Vol. 5. P. 9 – 19.
38. Agarwal A., Allamaneni S. Oxidative Stress and Human Reproduction. In *Oxidative Stress Disease and Cancer*. Imperial College Press: London, UK. 2006. P. 687 – 703.

39. Kancheva V.D., Kasaikina O.T. Bio-Antioxidants—A Chemical Base of Their Antioxidant Activity and Beneficial Effect on Human Health. *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20. P. 4784 – 4805.
40. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine, 5th ed.; Oxford University Press: Oxford, 2015.UK.
41. Müller L., Fröhlich K., Böhm V. Comparative antioxidant activities of carotenoids measured by ferric reducing antioxidant power (FRAP), ABTS bleaching assay (α TEAC), DPPH assay and peroxy radical scavenging assay. *Food Chem.* 2011. Vol. 129. P. 139 – 148.
42. Apak R., Güçlü K., Demirata B., Özyürek M., Çelik S.E. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules.* 2007. Vol. 12. P. 1496 – 1547.
43. Badarinath A.V., Rao K.M., Chetty C.M.S., Ramkanth S., Rajan T.V.S. Review on In-vitro Antioxidant Methods: Comparisions, Correlations and Considerations. *Inter. J. PharmTech Res.* 2010. Vol. 2. P.1276 – 1285.
44. Nile S.H.,Khobragade C.N., Park S.W. Optimized and Comparative Antioxidant Assays and Its Applications in Herbal and Synthetic Drug Analysis as an Antioxidants. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2012. Vol. 12. P. 1007 – 1014.
45. Ziyatdinova G.K., Budnikov H.C. Natural phenolic antioxidants in bioanalytical chemistry: State of the art and prospects of development. *Russ. Chem. Rev.* 2015. Vol. 84. P. 194 – 224.
46. Khodos M.Y., Kazakov Y.E., Vidrevich M.B., Brainina K.Z. Monitoring of oxidative stress in biological objects. *J. Ural Med. Acad. Sci.* 2017, Vol. 14. P. 262 – 274.
47. Castro R. I., Riffo F., Morales-Quintana L. *In Silico* and *In Vitro* Analysis of the 4,4',4''-((1,3,5-Triazine-2,4,6-triyl)tris(azanediyl))triphenol), an Antioxidant Agent with a Possible Anti-Inflammatory Function. *BioMed Research International.* 2019. P. 1 – 9.
48. Синтез та антиоксидантні властивості похідних 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазин-2- іл)-N-гідразинокарботіоамідів / А. М. Демченко, О. І.

- Барчина, В. В. Суховєєв [та ін.] Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: Хімія, Вип. 18. 2011. С. 18 – 24.
49. Ренькас Ю. В., Суховєєв В. В., Смольський О. С. Синтез похідних 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-метилгідразинкарботіоаміду та дослідження їх антиоксидантної активності. *Фармацевтичний журнал*. 2010. № 4. С.68 – 75.
50. Lolak N., Boga M., Tuneg M., Karakoc G., Akocak,S., Supuran, C. T. Sulphonamides incorporating 1,3,5-triazine structural motifs show antioxidant, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and tyrosinase inhibitory profile. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 35. № 1. P.424 – 431.
51. 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.
52. Baidur N., Chadha N., Brandt B. 2-Hydroxy-4,6-diamino-[3,5]triazines: a novel class of VEGF-R2 (KDR) tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Med. Chem*. 2005. №48. P. 1717 – 1720.
53. Kuo G., Deangelis A., Emanuel S. Synthesis and identification of [1,3,5] triazine-pyridine biheteroaryl as a novel series of potent cyclin-dependent kinase inhibitors. *Journal of Med. Chem*. 2005. №48. P. 4535 – 4546.
54. Saczewski F., Bułakowska A., Bednarski P., Grunert P. Synthesis, structure and anticancer activity of novel 2,4-diamino-,3,5-triazine derivatives. *European J. of Med. Chem*. 2006. №41. P. 219 – 225.
55. Saczewski F., Bułakowska P. Synthesis, structure and anticancer activity of novel alkenyl-1,3,5-triazine derivatives. *European J. of Med. Chem*. 2006. №41. P. 611–615.
56. Liu B, Sun T., Zhou Z., Du L. A Systematic Review on Antitumor Agents with 1, 3, 5-triazines. *Med. Chem*. 2015. №5. P. 131 – 148.

57. Kar A. Medicinal Chemistry, 5th Ed. New Delhi: New Age International Publishers. 2010.
58. Keldsen N., Havsteen H., Vergote I. Altretamine (hexamethylmelamine) in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: a phase II study. *Gynecologic Oncology*. 2003. №88. P. 118 – 22.
59. Chan J., Loizzi V., Manetta A., Berman M. Oral altretamine used as salvage therapy in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2001. №92. P. 368 – 371.
60. Malik I. Altretamine is an effective palliative therapy of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Japanese J. of Clinical Oncology*. 2001. №31. P. 69 – 73.
61. Bespalov V., Beliaeva O., Panchenko A. Antitumor activity of dioxadet compared with cisplatin on ascetic ovarian tumor in rats. *Voprosy Onkologii*. 2011. №57. P. 771 – 774.
62. Arya K., Dandia A. Synthesis and cytotoxic activity of trisubstituted-1,3,5-triazines. *Bioorganic Med. Chem. Letter*. 2007. №17. P. 3298 – 3304.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.

67. Tomassetti M., Martini E., Campanella L. A new surface plasmon resonance immunosensor for triazine pesticide determination in bovine milk: a comparison with conventional Amperometric and screen-printed immunodevices. *Sensors*. 2015. №15. P. 55 – 70.
68. Appleby A., Muller F., Carpy S. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2001.
69. Freeman L., Rusiecki J., Hoppin J. Atrazine and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (1994–2007). *Environmental Health Perspectives*. 2011. №119. P. 1253 – 1259.
70. Yang V., Ngo T. Biosensors and their applications. Berlin/Heidelberg: *Springer Science & Business Media*, 2012. P. 287.
71. Fishel F.M. Pesticide toxicity profile: Triazine pesticides. UF/IFAS Extension, University of Florida, 2016. P. 121.
72. Deim H. Matthias G., Wagner R. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH. 2012.
73. Tappe H., Helmling W., Mischke P. Reactive Dyes. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2000.
74. Chen H., Yang S., Tsai Z. 1,3,5-Triazine derivatives as new electron transport-type host materials for highly efficient green phosphorescent OLEDs. *J. of Materials Chem.* 2009. №19. P. 8112 – 8118.
75. Wagner D., Hoffmann S., Heinemeyer U. Triazine Based Bipolar Host Materials for Blue Phosphorescent OLEDs. *Chem. of Materials*. 2013. №25. P. 3758-3765.
76. Zassowski P., Ledwon P., Kurowska A. 1,3,5-Triazine and carbazole derivatives for OLED applications. *Dyes and Pigments*. 2018. №149. P. 804 – 811.
77. ChemAxon MarvinSketch. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.chemaxon.com>. – Назва з екрану (14.11.2020).
78. Moskalenko O.V., Huz A. M., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. Synthesis and antioxydant activity of 6-(N¹-benzylidenhydrazino)-N,N¹- diethyl[1,3,5]triazin-2,4-diamino derivatives. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і*

призначення лікарських засобів: матеріали IV Міжнародної наук.-практ. конф. Том 2. (м. Харків, 12-13 бер. 2020 р.). Харків. 2020. С. 53.

79. Москаленко О. В., Гуз А. М., Суховєєв В. В., Демченко А. М. Фармакологічна корекція збудника вірусу MIDDLE EAST CORONAVIRUS (НСOV-EMC) на основі N-(3,4-дихлорфеніл)-N¹-(41-етилфеніл)-6-морфолін-4-їл-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доп. II Науково-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю (м. Харків, 21 лист. 2019 р.). Харків. 2019. 394 С.