

Державна наукова установа
Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»,
Національна академія наук України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Звягін Євген Миколайович

УДК 543.3+547.79+547.853.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**«Синтез полінітрогеновмісних гетероциклічних комплексонів з
використанням методів клік-хімії»**

Спеціальність 02.00.03 – органічна хімія
(хімічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

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

_____ Є. М. Звягін

Науковий керівник:
Чебанов Валентин Анатолійович,
член-кореспондент НАН України,
доктор хімічних наук, професор

Харків – 2019

АНОТАЦІЯ

Звягін Є. М. Синтез полінітрогеновмісних гетероциклічних комплексонів з використанням методів клік-хімії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (Хімічні науки). – Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України; Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2019.

Актуальність теми. Одними з найбільш небезпечних забрудників природних та техногенних вод є катіони важких металів та радіонукліди, які можуть потрапляти до навколишнього середовища багатьма шляхами. Зокрема, ця проблема є актуальною для України, де більш 60% електроенергії генерується АЕС, та гостро стоїть проблема належного захоронення радіоактивних відходів, а також подолання наслідків катастрофи на ЧАЕС. Багато з уже існуючих комплексонів часто не володіють достатньою сорбційною здатністю або ж селективністю, тому пошук нових триває постійно. Одними з перспективних комплексоутворювачів є різноманітні поліазоли та поліазини.

Клік-хімія – термін, що був запропонований Шарплессом у 1998 році та використовується для описання реакцій, які проходять у м'яких умовах зі значною швидкістю. Саме легкість та невибагливість таких процесів і обумовлюють термін «click» – клацання. Такі реакції часто є простим та ефективним методом синтезу полінітрогеновмісних гетероциклів. Відкриття нових каталізаторів та оптимізація зробили виходи реакцій кількісними, умови – м'якими, регіоспецифічність – високою.

Клік-реакції є дуже корисним інструментом для збільшення молекулярного різноманіття та використовуються для синтезу сполук різного

призначення. За останні 15 років азид-алкіновому циклоприєднанню та іншим реакціям гетероциклізації присвячена маса публікацій, у яких описується синтез сполук із заданими властивостями, таких як комплексоутворення з іонами металів для сенсорингу або вилучення останніх, фармакофори для створення біологічно активних сполук, зшивка полімерів, біокон'югація тощо. Велика варіативність сфер застосування безумовно вказує на величезну актуальність цього типу реакцій в даний час.

Таким чином, за допомогою методів клік-хімії можна синтезувати різні типи гетероциклічних сполук, які мають комплексоутворюючі властивості по відношенню до іонів металів, проблема вилучення яких із різних джерел завжди залишається актуальною.

Дисертація присвячена розробці з використанням методів клік-хімії способів одержання новітніх гетероциклічних полінітрогеновмісних сполук і їх прекурсорів, що мають комплексоутворюючі властивості та можуть бути використані як компоненти сорбційних матеріалів..

Одними із найпоширеніших та найнебезпечніших забрудників навколишнього середовища є іони важких металів, що вивільняються у природі через вплив антропогенного фактору, зокрема, техногенних катастроф. Оскільки такі іони негативно впливають на організми тварин та людей, пригнічуючи поміж всього іншого нервову систему, важливо мати можливість моніторити вміст металів у природних водах та за потреби вилучати їх. Одними із поширених способів задоволення такої мети є використання комплексонів, у тому числі і на основі полінітрогеновмісних гетероциклів, для синтезу яких зручно використовувати методи клік-хімії.

Однією із задач дослідження є синтез прекурсорів для сорбентів іонів металів, для чого ефективним методом є використання багатокomпонентних реакцій. Трикомпонентна реакція діаміноурацилу, ароматичних альдегідів та СН-кислот вивчена добре у випадку використання циклічних метиленактивних

сполук, але не для ациклічного ацетилацетону. Нами розроблена і оптимізована методика синтезу 2-аміно-6-ацетил-5-арил-5,8-дигідро-7-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів; параметри, що варіювалися, включали в себе температурний режим, метод активації, каталізатор, розчинник, час протікання експерименту та співвідношення реагентів. Методика оптимізувалася із точки зору «зеленої» хімії та покращення енергоефективності процесу. Відомі своєю ефективністю у подібних реакціях гетероциклізації трифлат скандію, цетилтриметиламоній бромід та вітамін В₁ не покращували вихід продукту. Найоптимальнішою для нас методикою виявилось нагрівання суміші вихідних реагентів у мікрохвильовому полі за температури 180°C протягом 10 хвилин у водному середовищі із подальшим скавенджінгом розчином гідросульфиту натрію. За розробленою методикою синтезовано ряд 2-аміно-6-ацетил-5-арил-5,8-дигідро-7-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із замісниками різного електронного характеру, а також такий, що містить у бензольному кільці гідроксиетильну лінкерну групу, яку можна використати для ковалентного привиття одержаного прекурсору сорбенту до поверхні твердого носія.

У процесі пошуку нових об'єктів дослідження нам удалось вперше одержати нову сполуку із потенційно широким синтетичним потенціалом, незважаючи на її простоту структури – 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1*H*)-он. Подібно своїм близьким структурним аналогам, сполука імовірно може проявляти властивості моно- та бінуклеофілу, що перевірено в експериментах по взаємодії з алкілюючими, ацилюючими агентами, α,β -ненасиченими кетонами та у трикомпонентних реакціях. За використаних умов новоодержана сполука проявляє низьку реакційну здатність у двокомпонентних реакціях, утворюючи лише при тривалому кип'ятінні в оцтовому ангідриді *N*-(2-метил-5-оксо-4,5-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-іл)ацетамід, а при нагріванні із зіаміщеною арилпіровиноградною кислотою – 1-аміно-2-іміно-5-(4-метокси-феніл)-4-оксо-1,2,3,4,5,8-гексагідропіридо[2,3-*d*]піримідин-7-карбоксільна

кислота. За методикою, аналогічною розробленій нами для утворення 2-аміно-6-ацетил-5-арил-5,8-дигідро-7-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів, 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1*H*)-он був уведений у трикомпонентну взаємодію із димедоном та ароматичними альдегідами. Вихід одержаних 1-аміно-2-іміно-8,8-диметил-5-арил-2,3,5,8,9,10-гексагідропіридо[4,5-*b*]хінолін-4,6(1*H*,7*H*)-діонів покращується при використанні трифлату ітербію як каталізатору.

Алкіни є об'єктами нашого дослідження, в тому числі α,β -ненасичені кетони, які можна використати як алкінову компоненту у реакціях азид-алкінового циклоприєднання. У літературі арилароїлацетилену переважно пропонується синтезувати за реакцією Соногашири, що потребує використання коштовного паладієвого каталізатора. Нами розроблена препаративна методика бромовання та дегідробромовання халконів, що веде до утворення потрібного зв'язку, який, у свою чергу, було профункціоналізовано за допомогою бензилазиду. При цьому утворювалася суміш регіоізомерних 1,2,3-триазолів, яку не вдалося розділити навіть за допомогою колонкової хроматографії.

Цільовими сполуками для досягнення мети роботи можуть слугувати речовини, молекули яких містять декілька поліазольних фрагментів, що потенційно збільшує комплексоутворюючу здатність. Такою молекулою був вибраний 1-(3-(1-заміщений-1,2,3-триазол-4-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)тетразол, до синтезу якого було випробовано декілька підходів. Єдиним вдалим шляхом виявилось послідовне введення у молекулу 1,2,3-триазольного взаємодією органічного азиду з пропаргіловою кислотою, 1,2,4-триазольного шляхом ацилювання триазолкарбоною кислотою аміногуанідину із подальшою циклізацією та тетразольного, введеного за реакцією Гапоніка, фрагментів. 4-Нітрофенілазид та деякі інші реагують із пропаргіловою кислотою з низькою конверсією, яку вдалося підвищити за допомогою ультразвукового зонду. Тетразолування на останній стадії в більшості випадків через низьку розчинність вихідного аміно-1,2,4-триазольного похідного не проходило, але

збільшення температури експерименту дозволило одержати більше кінцевих продуктів.

Розроблена методика дозволила модифікувати смолу Меррифільда – полі(4-хлорометилстирен) з утворенням полімеру, який містить триазольні та тетразольні фрагменти, ковалентно зв'язані з поверхнею твердого носія. Конверсія на кожній стадії моніторилася за допомогою ІЧ-спектроскопії, рентгенофлуоресцентного аналізу та вимірюванням сорбційної здатності продуктів стадій перетворення. Для одержаного сорбенту виміряно ступені вилучення іонів важких металів у залежності від рН середовища, концентрації введеного металу та загальної мінералізації середовища. Сорбент можна назвати селективним по відношенню до іонів Європію; він мало піддається старінню.

Для порівняння одержаного сорбенту із відомими аналогами як модельна сполука був використаний 2-(біс((2-гідроксибензиліден)аміно)метил)фенолу, на основі якого були створені нові сорбенти, закріплені на поверхні твердих носіїв. Одержані сорбенти вилучають іон Європію із ступенем, нижчим за раніше створений нами поліазоловий та піддається старінню, ступінь вилучення іонів при цьому знижується.

В дисертації *вперше*: (1) синтезовано неописаний раніше 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1H)-он та досліджено його хімічні властивості у реакціях алкілювання, ацилювання, взаємодіях з арилпіровиноградними кислотами та трикомпонентних гетероциклізаціях з димедоном та ароматичними альдегідами; досліджено шляхи модифікації одержаних сполук за допомогою клік-реакцій. (2) Запропоновано та оптимізовано «зелену» методику трикомпонентної гетероциклізації 2,6-діамінопіримідину, ацетилацетону та ароматичних альдегідів. (3) Методами клік-хімії синтезовано нові похідні 1,2,3-, 1,2,4-триазолів та тетразолів, здійснено послідовне введення в одну молекулу зазначених фрагментів, що дозволило одержати представники нової комплексоутворюючої полінітрогеновмісної гетероциклічної системи – 1,2,3-

триазоліл-1,2,4-триазолілтетразолів. (4) За допомогою створених полінітрогеновмісних сполук проведено модифікацію поверхні силікагелю та смоли Меррифільда; синтезовано нові комплексоутворюючі похідні саліцилового альдегіду, які були привиті на поверхню зазначених твердих носіїв; показано здатність одержаних гібридних матеріалів вилучати іони важких металів з розчинів. (5) Для розроблених сорбційних гібридних матеріалів на основі модифікованих силікагелю та смоли Меррифільда визначено ступінь вилучення іонів Eu(III), Cu(II), Cd(II), Sr(II) та Pb(II) цими матеріалами в залежності від хімічної природи досліджуваного розчину.

Практичне значення одержаних результатів: (а) вперше розроблено метод синтезу нової гетероциклічної системи – 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1*H*)-ону та досліджені його хімічні властивості. (б) Розроблено «зелену» препаративну методику трикомпонентного синтезу піридо[2,3-*d*]піримідинів. (в) Одержано нові N-заміщені тетразоли, у тому числі такі, які містять лінкерну гідроксиетильну групу. (г) Розроблено методику послідовного введення в одну молекулу триазольних та тетразольного фрагментів. (д) Шляхом модифікації поверхні силікагелю та смоли Меррифільда полінітрогеновмісними комплексонами та похідною 2-(біс((2-гідроксибензиліден)аміно)метил)фенолу одержано нові сорбційні гібридні матеріали та визначено їх здатність до вилучення іонів важких металів. (е) За результатами роботи був розроблений у ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАНУ лабораторний технологічний регламент №6-16 «Виготовлення матеріалу для вилучення важких металів та радіонуклідів з водних розчинів на основі 2,2'-((((2-гідроксифеніл)метилден)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))дифенілу, закріпленого на носій смоли Меррифільда» від 17.11.2016.

Ключові слова: 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, клік-хімія, зелена хімія, тетразол, сорбція іонів металів із води, мікрохвильовий синтез, ультразвуковий синтез, піридо[2,3-*d*]піримідини, піримідино[4,5-*b*]хіноліни.

ABSTRACT

Zviagin I. M. Synthesis of polynitrogen-containing heterocyclic complexes with application of click-chemistry methods. – Qualification scientific paper, manuscript.

Thesis for the Candidate degree in Chemistry: Specialty 02.00.03 – Organic Chemistry (Chemistry). – State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” NAS of Ukraine; V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2019.

Actuality of theme. One of the most dangerous contaminants of natural and technogenic water are heavy metal cations that can enter the environment in many ways. Such ions are capable of significantly harming living organisms, especially animals and humans, causing the greatest damage to the nervous system. Many of the existing complexons often do not possess sufficient sorption ability or selectivity, so the search for new ones continues. The promising complexing compounds is a variety of polyazoles and polyazines, which have a high affinity for metal ions and the ability to use these compounds to remove cations from aqueous solutions.

Click-chemistry is a term proposed by Sharpless in 1998 and is used for reactions that occur in mild conditions at a considerable rate. One of the most common click-chemistry reactions is 1,3-dipolar azide-alkyne cycloaddition (AAC), which was discovered in the nineteenth century by Michael, but before the beginning of the 21st century, it did not cause much interest among scientists. With the discovery of copper and ruthenium catalysts, the yields became quantitative, the conditions were mild, the regiospecificity was high. The azide-alkyne cycloaddition allows obtaining target products with 100% atomic economy, in aqueous or aqueous-alcoholic medium, in many cases does not require the heating or use of alternative methods of activating chemical reactions, and therefore to a large extent corresponds to the principles of "green" chemistry. The above-mentioned aspects have allowed

AAC to become the main reaction of click-chemistry and resulted in a significant increase in the number of articles devoted to this topic in the last decade.

Click-reaction is a very useful tool for increasing molecular diversity and is used to synthesize compounds of various uses. Over the past 15 years, a large number of publications describing the use of this reaction for the synthesis of compounds with predetermined properties, such as complex formation with metal ions for sensing or extracting the latter, pharmacophores for the production of biologically active compounds, crosslinking of polymers, bioconjugation, etc., are devoted to the azide-alkyne cycloaddition. The great variability of the fields of application undoubtedly indicates the great relevance of this type of reaction at present.

As was said above, the most commonly used association with the term "click-chemistry" is the azide-alkyne cycloaddition, which is used to synthesize substituted 1,2,3-triazoles, but heterocyclic reactions to produce derivatives of other polyazoles, such as pyrazoles, 1,2,4-triazoles and tetrazoles, can also be attributed to click-reactions.

Thus, using the methods of click-chemistry, it is possible to synthesize different types of heterocyclic compounds that have complexing properties in relation to metal ions, the problem of which is always relevant to the removal of metals.

The thesis is devoted to the development of methods for obtaining novel heterocyclic polynitrogen-containing compounds having complexing properties and suitable for binding to solid carriers, as well as their precursors, using methods of click-chemistry.

One of the most widespread and most dangerous environmental pollutants are ions of heavy metals released into nature due to the influence of anthropogenic factors, in particular, man-made disasters. Since these ions negatively affect the organisms of animals and humans, suppressing, among other things, the nervous system, it is important to be able to monitor the content of metals in natural waters and, if necessary, remove them. One of the common ways to meet such a goal is to

use complexons, including those based on polynitrogen-containing heterocycles, for the synthesis of which it is convenient to use methods of click-chemistry.

One of the objectives of the study is the synthesis of precursors for sorbents of metal ions, for which the effective method is the use of multicomponent reactions. The three-component reaction of diaminouracil, aromatic aldehydes, and CH-acids is well studied in the case of cyclic methylene-active compounds, but not for acyclic acetylacetone. We have developed and optimized the method of synthesis of 2-amino-6-acetyl-5-aryl-5,8-dihydro-7-methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one; variable parameters included temperature regime, activation method, catalyst, solvent, experiment time and ratio of reagents. The method was optimized from the point of view of "green" chemistry and improved energy efficiency of the process. Known for its efficacy in similar reactions of heterocyclization, scandium triflate, cetyltrimethylammonium bromide and vitamin B₁ did not improve the yield of the product. The most optimal method for us was to heat the mixture of reactants in the microwave field at a temperature of 180°C for 10 minutes in an aqueous medium, followed by scavenging with a solution of sodium hydrosulfite. According to the developed method, a number of 2-amino-6-acetyl-5-aryl-5,8-dihydro-7-methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones with substituents of various electronic character were synthesized, including one containing a hydroxyethyl linker group in the benzene ring, which can be used for covalent grafting the resulting precursor to the solid carrier surface.

In the search for new research objects, we were able to obtain a new compound with a potentially broad synthetic potential for the first time, despite its simplicity of structure, 1,6-diamino-2-iminopyrimidin-4(1*H*)-one. Like its close structural analogues, the compound is likely to exhibit the properties of mono- and binucleophil, as tested in experiments on interaction with alkyl, acylating agents, α,β -unsaturated ketones, and in three-component reactions. Under the conditions used, the newly obtained compound exhibits low reactivity in two-component reactions, forming only

with prolonged boiling in the acetic anhydride of N-(2-methyl-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)acetamide and 1-amino-2-amino-5-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,2,3,4,5-diisopropylamine with heating with aryl arylpyruvic acid, 8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid. By a procedure similar to that developed for us to form 2-amino-6-acetyl-5-aryl-5,8-dihydro-7-methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, 1,6-diamino-2-iminopyrimidin-4(1*H*)-one was introduced into a three-component interaction with dimedone and aromatic aldehydes. The yield of 1-amino-2-imino-8,8-dimethyl-5-aryl-2,3,5,8,9,10-hexahydropyrimido[4,5-*b*]quinoline-4,6(1*H*,7*H*)-diones improves when using ytterbium triflate as a catalyst.

Alkynes are the objects of our study, including α,β -unsaturated ketones, which can be used as an alkyne component in the reactions of azide-alkyne cycloaddition. In the literature, arylaroylacetylene is preferably proposed to synthesize by the Sonogashira reaction, which requires the use of an costly palladium catalyst. We have developed a preparatory method for bromination and dehydrobromination of chalcones, which leads to the formation of a triple bond, which, in turn, was functionalized with the help of benzyl azide. In this case, a mixture of regioisomeric 1,2,3-triazoles was formed which could not be separated even by column chromatography.

Target compounds to achieve the purpose of work can be substances whose molecules contain several polyazole fragments, which potentially increases the complexing ability. Such a molecule has been selected from 1-(3-(1-substituted-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,4-triazol-5-yl)tetrazole. Several approaches have been tested for synthesis. The only successful way was the consistent introduction into the molecule of the 1,2,3-triazole fragment by interaction of organic azide with propargylic acid, 1,2,4-triazole by acylation of aminoguanidine with the triazolecarboxylic acid followed by cyclization and fragment of the tetrazole introduced by the Gaponik reaction. 4-Nitrophenyl azide and some others react with low conversion with

propargylic acid, which has been enhanced by an ultrasound probe. Tetrazolation at the last stage in most cases due to low solubility of the original amino-1,2,4-triazole derivative did not pass, but an increase in the temperature of the experiment allowed to obtain more end products.

The developed technique allowed to modify the Merrifield resin - poly(4-chloromethylstyrene) to form a polymer that contains the triazole and tetrazole fragments covalently bonded to the surface of the solid carrier. The conversion at each stage was monitored using IR spectroscopy, X-ray fluorescence analysis, and measurement of the sorption capacity of conversion product products. For the sorbent obtained, the levels of ion extraction of heavy metals have been measured, depending on the pH of the medium, the concentration of the introduced metal and the total mineralization of the medium. Sorbent can be called selective in relation to ions of europium; it is little aged.

In order to compare the obtained sorbent with known analogues as a model compound, 2-(bis((2-hydroxybenzylidene)amino)methyl)phenol was used, on the basis of which new sorbents were formed, grafted on the surface of solid carriers. The obtained sorbents remove the europium ion with a degree lower than the polyazole we created earlier and aging is significant, and the degree of ion extraction is decreasing during the time passes.

In the thesis, *for the first time*: (1) we synthesized 1,6-diamino-2-iminopyrimidine-4(1H)-one uncharted earlier and its chemical properties in alkylation, acylation, interactions with arylpyruvic acids and tri-component heterocyclizations with dimedone and aromatic aldehydes were studied; The ways of modification of the obtained compounds with the help of click-reactions are investigated. (2) The "green" method of three-component heterocyclizing of 2,6-diaminopyrimidine, acetylacetone and aromatic aldehydes was proposed and optimized. (3) New derivatives of 1,2,3, 1,2,4-triazoles and tetrazoles were synthesized by the methods of click-chemistry, sequential introduction of these

fragments into one molecule was made, which allowed the representatives of the new complex-forming polynitrogen-containing heterocyclic system to be obtained - 1,2,3-triazolyl-1,2,4-triazolyltetrazoles. (4) We modified surface of silica gel and Merrifield resin with the help of created polynitrogen-containing compounds; New complexing derivatives of salicylic aldehyde have been synthesized and grafted onto the surface of said solid carriers; the ability of obtained hybrid materials to extract ions of heavy metals from solutions is shown. (5) For the development of sorption hybrid materials based on modified silica gel and Merrifield resin, the degree of extraction of europium (III), cuprum (II), cadmium, strontium and plum (II) ions by these materials was determined depending on the chemical nature of the test solution.

The practical significance of the obtained results: (a) the method of synthesis of the new heterocyclic system - 1,6-diamino-2-iminopyrimidine-4(1H)-one for the first time was developed and its chemical properties were studied. (b) A "green" preparative method for the three-component synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines has been developed. (c) New N-substituted tetrazoles are obtained, including those containing a linker hydroxyethyl group. (d) A method for the sequential introduction of triazole and tetrazole fragments into one molecule has been developed. (e) New sorption hybrid materials were obtained by modifying the surface of silica gel and Merrifield resin with polynitrogen-containing complexes and derivative 2-(bis((2-hydroxybenzylidene) amino)methyl)phenol and their ability to extract heavy metal ions according to sorption conditions was determined. (f) Laboratory technological reglament №6-16 "Preparation of a material for extraction of heavy metal ions and radionuclides from aqueous solutions based on 2,2'-((((2-hydroxyphenyl)methylene)bis(azanyl-ylidene))bis(methanylidene))diphenyl, grafted on the surface of Merrifield resin" from 17.11.2016.

Key words: 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, click chemistry, green chemistry, tetrazole, extraction of metal ions from water, microwave-assisted synthesis, ultrasound-assisted synthesis, pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, pyrimidino[4,5-*b*]quinolines.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Публікації у фахових виданнях України

1. S. V. Khimchenko, T. A. Blank, K. N. Belikov, K. Yu. Bryleva, I. B.-Kh. Shcherbakov, V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, V. E. Saraev, I. M. Zviagin, S. A. Komykhov, K. S. Ostras, V. N. Chernenko “New effective sorbents for purification of aqueous media from technogenic contaminants,” *Funct. Mater.*, vol. 24, no. 4, pp. 706–713, Dec. 2017. (Видання входить до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та Web of Science) *Здобувачем здійснено синтез сполук та взято участь у написанні та підготовці статті до друку.*

2. I. M. Zviagin, S. V. Khimchenko, T. A. Blank, I. B.-Kh. Shcherbakov, E. Yu. Bryleva, Z. Yu. Bunina, D. S. Sofronov, K. N. Belikov, V. A. Chebanov “Merrifield resin-linked polyazole-based sorbent for heavy metal ions extraction from water,” *Funct. Mater.*, vol. 25, no. 3, pp. 619–624, Sep. 2018. (Видання входить до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та Web of Science) *Здобувачем здійснено синтез сполук та взято участь у написанні та підготовці статті до друку.*

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних спеціалізованих виданнях

3. V. E. Saraev, I. M. Zviagin, R. G. Melik-Oganjanyan, Y. V. Sen’ko, S. M. Desenko, and V. A. Chebanov, “Green Microwave-assisted Multicomponent Route to the Formation of 5,8-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine Skeleton in Aqueous Media,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 54, no. 1, pp. 318-324, Jan. 2017. (Видання входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus) *Здобувачем здійснено оптимізацію умов синтезу кінцевих сполук, здійснено синтез ряду продуктів та взято участь у написанні та підготовці статті до друку.*

4. I. M. Zviagin, O. S. Zhelavskiy, S. V. Shishkina, V. I. Musatov,

A. V. Borisov, and V. A. Chebanov, "Synthesis of 1,6-diamino-2-imino-2,3-dihydropyrimidin-4(1H)-one and preliminary study of its two- and three-component reactions," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 53, no. 4, pp. 484-490, Apr. 2017. (Видання входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus)
Здобувачем здійснено синтез сполук та взято участь у написанні та підготовці статті до друку.

5. M. V. Murlykina, A. D. Morozova, I. M. Zviagin, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, and V. A. Chebanov, "Aminoazole-Based Diversity-Oriented Synthesis of Heterocycles," *Front. Chem.*, vol. 6, article number 527, Nov. 2018. (Видання входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus)
Здобувачем зроблено огляд наукової літератури, яка стосується використання клік-реакцій для синтезу поліазолів, взято участь у підготовці статті до друку.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Е. Н. Звягин, В. Е. Сараєв, и В. А. Чебанов, "Комплексоны для ионов различных металлов: тетразолы, синтез и свойства," на *Хімічні Каразінські читання-2013, V Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів, 22-25 квітня 2013 р., Харків, 2013, р. 179. Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

7. О. О. Муравйова, В. Є. Сараєв, А. Д. Морозова, Є. М. Звягін, В. І. Шадманова, К. С. Острась, С. М. Десенко та В. А. Чебанов "Гетероциклічні системи на основі аміноазолів як комплексоны для іонів металів," *XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р., Чернівці, 2013, р. 124. Здобувачем здійснено синтез тетразолів.*

8. Е. Н. Звягин и В. Е. Сараєв, "‘Зеленый’ синтез производных 2-амино-5-арил-5,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она," *Хімічні Каразінські читання-2014, VI Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів, 22-24 квітня 2014 р., Харків, 2014, р. 174. Здобувачем здійснено*

синтез сполук та підготовлено повідомлення.

9. Е. Н. Звягин, В. Е. Сараев, С. В. Шишкина, и В. А. Чебанов, “Новый представитель производных урацила: 1,6-диамино-2-иминопиримидин-4(3Н)-он,” *Хімічні Каразінські читання-2015, VII Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 20-22 квітня 2015 р., Харків, 2015, р. 212. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

10. I. M. Zviagin, V. E. Saraev, E. Yu. Bryleva, T. A. Blank, S. V. Khimchenko, A. D. Morozova, E. A. Muravyova, V. A. Chebanov, “Synthesis and complexation properties of some polyazoles and salicylic aldehyde derivatives,” in *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015*, 9-13 November 2015, Kharkiv, 2015, р. 14. *Здобувачем здійснено синтез тетразолів та азометинів та підготовлено повідомлення.*

11. I. M. Zviagin, V. E. Saraev, K. N. Belikov, and V. A. Chebanov, “Novel 1,2,3-triazole derivatives as prospective heavy metals complexones,” in *ChemCYS 2016, the Chemistry Conference for Young Scientists*, 16-18 March 2016, Blankenberge, 2016, р. 181. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

12. А. С. Желавский, Е. Н. Звягин, и В. А. Чебанов, “Исследование трехкомпонентной гетероциклизации 1,6-диамино-2-иминопиримидин-4(3Н)-она в присутствии водостабильных кислот Льюиса,” *Хімічні Каразінські читання-2016, VIII Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 18-20 квітня 2016 р., Харків, 2016, р. 101. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

13. Є. М. Звягін, В. Є. Сараєв, Т. А. Бланк, С. В. Хімченко, К. М. Беліков, та В. А. Чебанов, “Комплексоутворюючі характеристики діімінів на основі саліцилового альдегіду, що прищеплені на твердий носій,” *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, 19-23 вересня 2016 р. Полтава, 2016, р. 37. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

14. В. В. Батов, Е. Н. Звягин, и В. А. Чебанов, “Синтез замещенных

1,2,3-триазолов методом клик-химии с использованием дегидрохалкона как прекурсора,” *Хімічні Каразінські читання-2017, IX Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 18-20 квітня 2017 р., Харків, 2017, р. 93. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

15. О. С. Желавський, Є. М. Звягін, та В. А. Чебанов, “Синтез нового 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1H)-ону та дослідження його реакційної здатності,” *Хімічні Каразінські читання-2017, IX Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 18-20 квітня 2017 р., Харків, 2017, р. 104. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

16. I. M. Zviagin, V. E. Saraev, and V. A. Chebanov, “Successive formation of 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole and tetrazole rings on the way to heavy metal sorbents,” in *IXth International Chemistry Conference “Kyiv-Toulouse” Dedicated to the 100th Anniversary of Fedir Babichev*, June 4-9, 2017, Kyiv, 2017, р. 171. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

17. I. M. Zviagin, V. E. Saraev, D. O. Sysoiev, O. S. Zhelavskiy, V. V. Batov, and V. A. Chebanov, “Click reactions and MCR: useful tools for N-rich chelating agents synthesis,” in *17th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, August 30 – September 2, 2017, Linz, 2017, р. 88. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

18. О. С. Желавський, Є. М. Звягін, Д. О. Сисоєв, та В. А. Чебанов, “БКР та клик реакції як засоби отримання 1,2,3-триазоліл-1,2,4-триазолілтетразолів,” *Хімічні Каразінські читання-2018, X Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 23-25 квітня 2018 р., Харків, 2018, р. 99. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

19. В. В. Батов, Е. Н. Звягин, и В. А. Чебанов, “Синтез 1-аминодигидропиримидинов,” *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, 2-4 травня 2018 р., Харків, 2018, р. 28. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

20. О. С. Желавський, Є. М. Звягін, Д. О. Сисоєв, та В. А. Чебанов, “Синтез поліазольних сполук методами клік-хімії та багатокомпонентних реакцій,” *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, 2-4 травня 2018 р., Харків, 2018, р. 31. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

21. O. S. Zhelavskiy, I. M. Zviagin, and V. A. Chebanov, “Polyazoles - bricks for novel heavy metal ion sorbents,” in *Balticum Organicum Syntheticum, BOS2018*, July 1-4, 2018, Tallinn, 2018, p. PO12. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

22. I. M. Zviagin, S. V. Khimchenko, T. A. Blank, E. Yu. Bryleva, D. O. Sysoiev, M. O. Mazur, O. S. Zhelavskiy, I. B.-Kh. Shcherbakov, K. N. Belikov, V. A. Chebanov “Synthesis and study of complexation properties of polyazole-based sorbents for heavy metal ions,” in *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2018*, 12-16 November, 2018, Kharkiv, 2018, p. 87. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ ІОНАМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА МЕТОДИ СИНТЕЗУ КОМПЛЕКСОНІВ ДЛЯ ТАКИХ ІОНІВ.....	
(огляд літературних даних).....	29
1.1 Проблеми сучасного стану довкілля та «зелена» хімія	29
1.2 Клік-хімія – потужний підхід до синтезу гетероциклічних сполук	37
1.1.1. Методи синтезу 1,2,3-триазолів	38
1.1.2. Методи синтезу 1,2,4-триазолів	44
1.1.3. Методи синтезу тетразолів	46
1.1.4 Клік-хімія як загальний підхід для хімічної модифікації молекули.....	52
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	57
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПРЕКУРСОРІВ СОРБЕНТІВ ПРИМІДИНОВОГО РЯДУ.....	58
2.1 Оптимізація методики трикомпонентної взаємодії 2,6-діаміноурацилу, альдегідів та ацетилацетону	59
2.2 Синтез 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1 <i>H</i>)-ону та дослідження його хімічних властивостей.....	65
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	75
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ПОЛІНІТРОГЕНОВМІСНИХ СПОЛУК- КОМПЛЕКСОНІВ.....	76

3.1 Синтез похідних 1-(3-(1,2,3-триазол-4-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)тетразолу.....	76
3.2 Розробка сорбенту, який містить ковалентно привиті на поверхню твердого носія поліазольні фрагменти.....	82
3.3 Розробка препаративної методики синтезу арилароїлацетиленів	87
3.4 Синтез похідних тетразолу	89
3.5 Розробка сорбентів із шифових основ саліцилового альдегіду	91
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	93
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ СПОЛУК	95
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4	104
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	106
5.1 Загальна інформація	106
5.2 Синтез вихідних сполук, їх фізичні властивості та дані спектральних аналізів.....	106
5.3 Умови проведення сорбційних досліджень	126
5.4 Рентгеноструктурні дослідження	128
ВИСНОВКИ.....	130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132
ДОДАТОК А. СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	155
ДОДАТОК Б. ЛАБОРАТОРНИЙ ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ №6-16.....	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DBU	діазабіциклоундецен
CuAAC	Купрум-каталізоване азид-алкінове циклоприєднання
DIPEA	діізопропілетиламін
Ac	ацетил
DMF/ДМФА	диметилформахід
Ar	арил
Bn	бензил
Me	метил
Et	етил
Pr/i-Pr	пропіл/ізопропіл
Bu/t-Bu	бутил/ <i>трет</i> -бутил
Ph	феніл
TMS	триметилсіліл
MX/MW	мікрохвилі або мікрохвильовий
TEA	триетиламін
THF	тетрагідрофуран
Hal	галоген
Alk	алкіл
DMSO	диметилсульфоксид
Tf	трифліл
NBS	N-бромосукцинімід
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
РНК	Рибонуклеїнова кислота
NMP	N-метилпірролідон
СТАВ	Цетилтриметиламоній бромід
PEG	поліетиленгліколь

ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
PPDO	2-аміно-6-ацетил-7-метил-5,8-дигідропіrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-4(3 <i>H</i>)-он-5-іл
РСД	Рентгеноструктурне дослідження
COSY	Correlation Spectroscopy (кореляційна спектроскопія)
Py	піридин
dppf	дифенілфосфінофероцен
РФА	рентгенофлуоресцентний аналіз
ІЧ	інфрачервоний
US	ультразвук
К.т.	кімнатна температура

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Одними з найбільш небезпечних забрудників природних та техногенних вод є катіони важких металів та радіонукліди, які можуть потрапляти до навколишнього середовища багатьма шляхами. Зокрема, ця проблема є актуальною для України, де більш 60% електроенергії генерується АЕС, та гостро стоїть проблема належного захоронення радіоактивних відходів, а також подолання наслідків катастрофи на ЧАЕС. Багато з уже існуючих комплексонів часто не володіють достатньою сорбційною здатністю або ж селективністю, тому пошук нових триває постійно. Одними з перспективних комплексоутворювачів є різноманітні поліазоли та поліазини.

Клік-хімія – термін, що був запропонований Шарплессом у 1998 році та використовується для описання реакцій, які проходять у м'яких умовах зі значною швидкістю. Саме легкість та невибагливість таких процесів і обумовлюють термін «click» – клацання. Такі реакції часто є простим та ефективним методом синтезу полінітрогеновмісних гетероциклів. Відкриття нових каталізаторів та оптимізація зробили виходи реакцій кількісними, умови – м'якими, регіоспецифічність – високою.

Клік-реакції є дуже корисним інструментом для збільшення молекулярного різноманіття та використовуються для синтезу сполук різного призначення. За останні 15 років азид-алкіновому циклоприєднанню та іншим реакціям гетероциклізації присвячена маса публікацій, у яких описується синтез сполук із заданими властивостями, таких як комплексоутворення з іонами металів для сенсорингу або вилучення останніх, фармакофори для створення біологічно активних сполук, зшивка полімерів, біокон'югація тощо. Велика варіативність сфер застосування безумовно вказує на величезну актуальність цього типу реакцій в даний час.

Таким чином, за допомогою методів клік-хімії можна синтезувати різні типи гетероциклічних сполук, які мають комплексоутворюючі властивості по відношенню до іонів металів, проблема вилучення яких із різних джерел завжди залишається актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових наукових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах наступних НДР: «Розробка новітніх методів синтезу та очищення гетероциклічних речовин з використанням некласичних методів активації» (шифр «Активация»), 2013-2015 рр. № д/р 0113U001412; «Розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук» (шифр «Хемотип»), 2016-2018 рр. № д/р 0116U001209; «Розвиток методології «click»-хімії для створення компонентів новітніх комплексоутворюючих матеріалів» (шифр «Гель»), 2017-2021 рр. № д/р 0117U001280.

Мета і задачі дослідження. З використанням методів клік-хімії розробити способи одержання новітніх гетероциклічних полінітрогеновмісних сполук і їх прекурсорів, що мають комплексоутворюючі властивості та можуть бути використані як компоненти сорбційних матеріалів. Для досягнення поставленої мети розв'язувались наступні задачі:

- синтезувати представники певних типів аміноазолів та аміноазинів, поліазолів, що містять функціональні групи, придатні до подальшої модифікації для одержання комплексоутворюючого фрагменту;
- розробити препаративну методику синтезу арилароїлацетиленів та функціоналізувати їх введенням 1,2,3-триазольного фрагменту;
- одержати поліазолілтетразоли, зокрема з лінкерними групами, придатні для ковалентного зв'язування з твердими носіями;

- розробити препаративну методику введення 1,2,3-триазольного, 1,2,4-триазольного та тетразольного фрагментів у одну молекулу для впливу на її координаційну здатність;
- за допомогою розроблених методик синтезу полінітрогеновмісних азолів модифікувати смолу Меррифільда та визначити основні фізико-хімічні показники для одержаного сорбенту;
- одержати сорбент порівняння на основі 2-(біс((2-гідроксибензиліден)аміно)метил)фенолу, що закріплений на поверхні твердих носіїв та визначити ступінь вилучення іонів важких металів.

Об'єкти дослідження – багатокомпонентні циклоконденсації як метод формування піридо[2,3-*d*]піримідинового та тетразольного фрагменту; азид-алкінове циклоприєднання; комплексоутворююча здатність поліазольних та поліазинових нітрогеновмісних гетероциклів по відношенню до іонів важких металів.

Предмет дослідження – аміноазоли та аміноазини, зокрема 2,6-діамінопіримідин та 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1*H*)-он, 3-заміщені-5-аміно-1,2,4-триазоли, органічні азиди, пропаргілова кислота, метиленактивні сполуки, зокрема ацетилацетон та димедон, одержані похідні 1,2,3-триазолів та тетразолів, а також заміщені піридо[2,3-*d*]піримідини та піримідо[4,5-*b*]хіноліни, тверді носії: силанізований та гідрофільний силікагель, смола Меррифільда.

Методи дослідження – сучасний органічний синтез, що проводиться в умовах термічної активації, під впливом мікрохвильового випромінювання (МХ) та ультразвуку (УЗ), набір спектральних та фізико-хімічних методів дослідження, у тому числі одно- та двовимірні спектроскопія ЯМР, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгенофлуоресцентний аналіз і

рентгеноструктурні дослідження (РСД), атомно-емісійний аналіз з індуктивно зв'язаною плазмою.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертації **вперше**:

- синтезовано неописаний раніше 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он та досліджено його хімічні властивості у реакціях алкілування, ацилювання, взаємодії з арилпіровиноградними кислотами та трикомпонентній гетероциклізації з димедоном та ароматичними альдегідами; досліджено шляхи модифікації одержаних сполук за допомогою клік-реакцій;
- запропоновано та оптимізовано «зелену» методику трикомпонентної гетероциклізації 2,6-діамінопіримідину, ацетилацетону та ароматичних альдегідів;
- методами клік-хімії синтезовано нові похідні 1,2,3-, 1,2,4-триазолів та тетразолів, здійснено послідовне введення в одну молекулу зазначених фрагментів, що дозволило одержати представники нової комплексоутворюючої полінітрогеновмісної гетероциклічної системи – 1,2,3-триазоліл-1,2,4-триазолілтетразолів;
- за допомогою створених полінітрогеновмісних сполук проведено модифікацію поверхні силікагелю та смоли Меррифілда; синтезовано сорбенти порівняння – нові комплексоутворюючі похідні саліцилового альдегіду, які були привиті на поверхню зазначених твердих носіїв; показано здатність одержаних гібридних матеріалів вилучати іони важких металів з розчинів;
- для розроблених сорбційних гібридних матеріалів на основі модифікованих силікагелю та смоли Меррифілда визначено ступінь вилучення іонів Eu(III), Cu(II), Cd(II), Sr(II) та Pb(II) цими матеріалами.

Практичне значення одержаних результатів: вперше розроблено метод синтезу нової гетероциклічної системи – 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону та досліджені його хімічні властивості; розроблено «зелену» препаративну методику трикомпонентного синтезу піридо[2,3-

d]піримідинів; одержано нові N-заміщені тетразоли, у тому числі такі, які містять лінкерну гідроксигетильну групу; розроблено методику послідовного введення в одну молекулу триазольних та тетразольного фрагментів. Шляхом модифікації поверхні силікагелю та смоли Меррифільда полінітрогеновмісними комплексами та похідною 2-(біс((2-гідроксибензиліден)аміно)метил)фенолу одержано нові сорбційні гібридні матеріали та визначено їх здатність до вилучення іонів важких металів. За результатами роботи був розроблений у ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАНУ лабораторний технологічний регламент №6-16 «Виготовлення матеріалу для вилучення важких металів та радіонуклідів з водних розчинів на основі 2,2'-(((2-гідроксифеніл)метилден)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))дифенілу, закріпленого на носій смоли Меррифільда» від 17.11.2016.

Особистий внесок здобувача. Систематизація даних літератури за темою дисертації, синтез вихідних і цільових сполук, а також обробка і аналіз одержаних результатів виконані здобувачем особисто. Постановка завдань, обговорення результатів досліджень та формулювання висновків проведені спільно з науковим керівником проф. В. А. Чебановим та з к.х.н. В. Є. Сарасвим. Рентгеноструктурні та розрахункові роботи виконано у відділі рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії імені О. В. Шишкіна ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України під керівництвом к.х.н. С. В. Шишкіної. Автор висловлює подяку с.н.с. ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, к.б.н. В. І. Мусатову та к.х.н. О. В. Борисову («ENAMIN Ltd», м. Київ) за реєстрацію ЯМР спектрів, к.х.н. О. В. Ващенко (Університет науки і технологій, м. Гонконг, Спеціальний адміністративний округ, Китай) та д-ру Д. О. Сисоєву (Університет Констанца, Німеччина) за реєстрацію мас-спектрів. Елементний CHNS аналіз проведено під керівництвом к.х.н., К. М. Белікова (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України) та д-ра Д. О. Сисоєва. Рентгенофлуоресцентний аналіз виконано к.х.н. І. Б.-

Х. Щербаковим, дослідження сорбційних характеристик отриманих комплексонів – к.х.н. К. Ю. Брильовою, к.х.н. Т. А. Бланк та к.х.н. С. В. Хімченко (всі - ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України).

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації представлено на V-X Всеукраїнських наукових конференціях студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (м. Харків, 2013-2018 pp.), VII та VIII International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (м. Харків, 2015 і 2018 pp.), XXIII Українській конференції з органічної хімії, присвяченої 95-річчю НАН України (м. Чернівці, 2013 p.), ChemCYS 2016 (м. Бланкенберге, Бельгія, 2016 p.), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 p.), 9th International Chemistry Conference “Kyiv-Toulouse” Dedicated to 100th Anniversary of Fedir Babichev (м. Київ, 2017 p.), 17th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (м. Лінц, Австрія, 2017 p.), XIII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2018 p.), Balticum Organicum Syntheticum BOS2018 (м. Таллін, Естонія, 2018 p.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 наукові роботи, у тому числі 5 статей у міжнародних фахових журналах, 17 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій.

Структура и обсяг роботи. Дисертація викладена на 175 сторінках і складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, переліку використаних першоджерел (214 найменувань) та 2 додатки, містить 65 схем, 9 рисунків та 13 таблиць.

РОЗДІЛ 1. ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ ІОНАМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА МЕТОДИ СИНТЕЗУ КОМПЛЕКСОНІВ ДЛЯ ТАКИХ ІОНІВ

(огляд літературних даних)

1.1 Проблеми сучасного стану довкілля та «зелена» хімія

Історія органічного синтезу сповнена знаковими подіями, які впливали на його розвиток. Однією з перших таких подій було спростування теорії віталізму після синтезу сечовини в 1828 році Велером з ціанату амонію [1]. Його експеримент показав, що принципово можливо синтезувати органічну сполуку в лабораторії з неорганічної та що ніякої «життєвої сили» в природних сполуках не існує. Іншим значним моментом було одержання Перкінім в 1856 році першого синтетичного барвника, мовеїна [2]. Цей експеримент деякими науковцями вважається початком промислового органічного синтезу, а легкість одержання та використання природної сировини зумовили стрімкий розвиток комерціалізації продуктів хімічної галузі [3]. Далі були відкриття, які також змінили підхід до органічного синтезу, зокрема, відкриття реакції дієнового синтезу Дільсом та Альдером [4], розробка каталізатору для ефективної полімеризації ненасичених вуглеводнів Циглером [5] та Наттою [6], розвиток галузі «тотального синтезу» на чолі з Вудвордом, а тепер – з Корі та Ніколау, а також Бараном.

За більше ніж два століття з початку промислової революції в Англії людство виробило велику кількість корисної для нього продукції, відходи якої для природи такими, на жаль, є не завжди. Так, кожного дня в атмосферу в середньому викидається 27 мільйонів тон вуглекислого газу [7], виробляється близько 800 тисяч тон пластмасових виробів [8] (не включаючи поліетилентерефталатні, поліакрилові матеріали): поліетилен [9] і CO₂ [10], [11] є одними з найбезпечніших забрудників навколишнього середовища. Очевидно, що рівень тривожності щодо постійного накопичення маси речовин, які не

мають значення для людства та шкодять природі, постійно зростає, та логічним шагом була б розробка норм, які мають регулювати ступінь забруднення довкілля, а ще краще – змушувати змінювати промислові процеси для зменшення або навіть зникнення неприродних речовин в викидах підприємств. Були створені спеціальні комісії, зокрема ООН заснувала Всесвітню комісію з питань довкілля та розвитку (World Commission for Environment and Development), яка в 1987 році випустила звіт під назвою «Наше спільне майбутнє» (“Our Common Future”) [12]. Цей звіт, поряд з інформацією про стан забруднення навколишнього середовища, містить план дій по навіть не його консервуванню, а зменшенню шкідливих викидів та покращенню загального становища довкілля.

Декількома роками пізніше в американській Агенції захисту довкілля (EPA, Environmental Protection Agency) був розроблений принцип «зеленої» хімії. «Зелена» хімія пов’язана з розробкою хімічних процесів та одержанням кінцевих продуктів таким чином, щоби зменшити або зовсім запобігти утворенню шкідливих речовин. Сам концепт можна застосовувати до кожного етапу існування хімічного продукту, включаючи його синтез, виробництво, використання та кінцеву утилізацію. Про його суть найкраще говорять так звані 12 принципів «зеленої» хімії [13], які коротко можна переказати наступним чином: необхідно модифікувати існуючі промислові процеси, а нові створювати з урахуванням того, щоби у них використовувалося якнайменше речовин (у тому числі розчинників та каталізаторів), кількість відходів була мінімальна, а для активації реакцій використовувалося менше енергії.

Але для повернення становища довкілля у задовільний стан необхідно не лише не смітити, а ще й усувати ті забруднення, які вже існують сьогодні. І окрім поліетилену та вуглекислого газу одними з найшкідливіших забрудників є іони важких металів. Поряд із тим, що Ферум, Купрум, Кобальт, Цинк, Манган, Хром та інші елементи [14] є необхідними для повноцінного функціонування

людського організму, їх надлишок у воді та ґрунтах може бути шкідливим та навіть смертельним. Сполуки токсичних металів (Меркурій, Плюмбум) мають властивість накоплюватися в організмі та порушати функції нервової системи [15]. Важкі метали потрапляють в живі організми з води, як прісної, так і солоної. В свою чергу, у воді вони з'являються з викидів промисловості, недобросовісність підприємств та через техногенні катастрофи. Незважаючи на те, що на атомних електростанціях радіоактивні ізотопи містяться лише у водах внутрішнього контуру, трапляються аварії, які приводять до вивільнення їх у навколишнє середовище, де вони розповсюджуються вільно повітряним, водним та біологічним шляхом, як то показали інциденти на ЧАЕС та відносно недавній випадок у Фукусімі.

Один з методів дослідження впливу людства на забруднення вод важкими металами є вимірювання їх концентрацій на різній глибині в океанах, у яких перемішування у вертикальному напрямку не таке значне і тому дозволяє судити про зміну змісту речовин впродовж відносно невеликого терміну. Вперше такий підхід був застосований Паттерсоном для вимірювання впливу використання тетраетилплюмбуму в якості присадки до автомобільного палива [16] і показав, що в деяких областях океану концентрація Плюмбуму в поверхневих шарах води в десятки разів більше, ніж на значній глибині. Більш сучасні дослідження [17] доводять, що на півночі Індійського океану вміст Плюмбуму зменшується від 42-82 пмоль/кг на поверхні до 1,5-3 пмоль/кг на глибині. Інша група вчених виявила [18], що найбільша забрудненість – аж до 800 пмоль/кг – Атлантичного океану Плюмбумом спостерігається у місцях, де зосереджені потужності підприємств та активні морські перевезення, а саме біля берегів Південно-Африканської Республіки, Аргентини та особливо країн Західної Європи; більша частина цього Плюмбуму має антропогенне походження.

Меркурій з'являється в океанах переважно з природних джерел – випаровування з її скупчень, вимивання меркурійвмісних мінералів, виверження вулканів тощо. Навіть на даний момент антропогенний вклад в збільшення вмісту Меркурію в довкіллі незначний [19]. Тим не менше, трапляються техногенні катастрофи, які приводять до масових викидів сполук Меркурію до довкілля, що призводить до поширення захворювання Мінамати – отруєння іонами Меркурія.

Таблиця 1.1

Гранично допустимі концентрації деяких металів

Метал	ГДК у воді, мг/л [20]	Вплив на організм людини
Стибій	0,006	Гіпоглікемія, підвищення рівня холестеролу
Арсен	0	Пошкодження шкіри, канцероген
Барій	2	Гіпертонія
Берилій	0,004	Пошкодження внутрішніх органів
Кадмій	0,005	Пошкодження нирок
Хром	0,1	Алергічний дерматит
Купрум	1,3	Порушення перистальтики, пошкодження нирок, печінки
Плюмбум	0	Пошкодження нервової системи, нирок, гіпертонія
Меркурій	0,002	Пошкодження нервової системи, нирок
Талій	0,0005	Облисіння, пошкодження видільної системи

Дуже важливою задачею сьогодення, з оглядом на вищевказане, є моніторинг стану природних та техногенних вод на предмет вмісту іонів важких металів в них та розробка ефективних методів очищення цих вод шляхом

вилучення, компактизації та утилізації таких забрудників. Ефективним засобом для досягнення цих цілей є селективні або неселективні сорбенти.

На даний момент для видобування іонів важких металів з води вже використовуються природні матеріали, зокрема, лігнін та хітозан [21], водорості та їх волокна [22], попіл [23], мінерали [24]–[26] та глини [27]. Відомі також сорбенти на основі наночастинок магнетиту [28], аллофану та смектиту [29], вуглецевих нанотрубок [30] та активованого вугілля [31], модифікованого силікагелю [32]–[34]. Досліджуються наноструктури типу «core-shell», які містять у ядрі магнітну компоненту, а сорбент виступає в ролі оболочки: після сорбції значно полегшується процес вилучення матеріалу з аналіту [34]–[36].

Дуже велике значення для зв'язування іонів металів мають комплекси – органічні речовини, які утворюють з катіонами стабільні комплексні сполуки, виступаючи в ролі лігандів. Оскільки іони важких металів можна розглядати як кислоти Льюїса, то, як правило, молекули таких речовин містять атоми з неподіленими електронними парами, як то атоми Нітрогену, Оксигену, Сульфору – тобто є основами Льюїса. Різноманітність іонів металів, їх радіусів та зарядів, «жорсткості» кислот за Пірсоном зумовлює необхідність мати для кожного з них комплексон, який здатний буде селективно та міцно зв'язатися саме з ним. Для деяких цілей важливий ліганд, який буде зв'язувати якусь групу комплексоутворювачів, тобто, селективність у даному випадку менш важлива. Варіативність задач та вимог для комплексонів є основною причиною великого інтересу матеріалознавців до їх синтезу і сьогодні.

Одним з найвідоміших комплексонів є трилон Б – динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА – етилендіамінтетраацетат **1**), який використовується в комплексонометрії, зокрема, для визначення жорсткості води. Згідно з теорією, аніон ЕДТА (схема 1.1) містить атоми з надлишком електронів, які є джерелом льюїсовської основності іону та є гексадентантним –

тобто в його складі є шість атомів, що здатні насичувати координаційні валентності комплексоутворювача.

Цією здатністю ЕДТА вже користуються – створений гідрогель [37], що складається з хітозану, на поверхню якого привиті залишки ЕДТА та акріламідю. Для цього матеріалу було вимірено параметри сорбції, та показано, що він має ємності по відношенню до кадмію (II), купруму (II) та плюмбуму (II), рівні відповідно 86,00, 99,44 та 138,41 мг/г. Цей матеріал не є єдиним – можливості ЕДТА щодо відповідності вказаним вище цілям широко досліджуються [38]–[40].

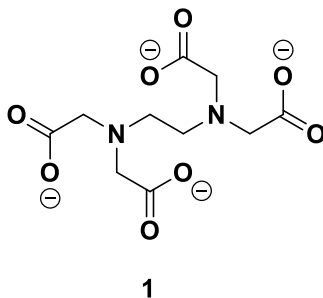


Схема 1.1

Інші амінополікарбоксілати також відомі своїми властивостями утворювати стабільні комплекси з іонами металів [41]. Серед таких сполук присутні залишки нітрілотриацетату (НТА) **2**, імінодисукцинату (ІДС) **4** та етилендіаміндисукцинату (ЕДДС) **3** (схема 1.2), які можуть бути модифіковані з метою легшого вилучення утвореного адукту з розчину. Наприклад, N,N'-біс(додecil)ЕДДС **5** легко екстрагувати з водного середовища за допомогою неполярного органічного розчинника [42]. Такі полідентантні комплекси можна використовувати для очищення від важких металів навіть тверді носії, такі як ґрунт [43].

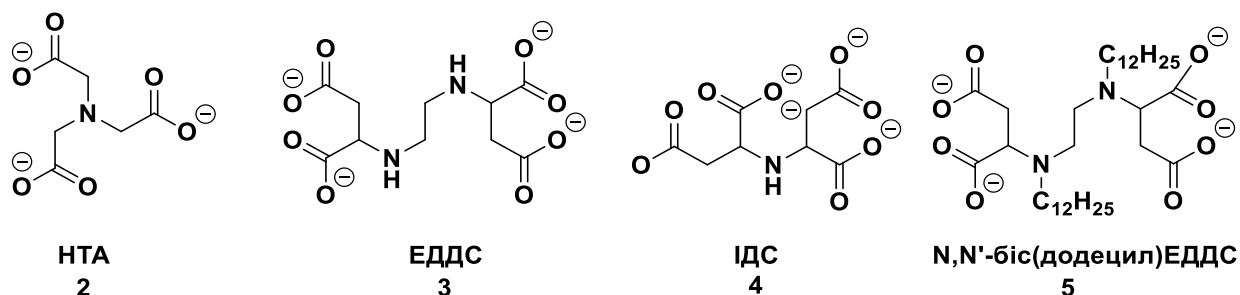


Схема 1.2

Однак вищенаведені комплекси все ж не володіють достатньою сорбційною здатністю або ж селективністю, яка може знадобитися для деяких цілей, тому пошук нових триває постійно. Одними з таких перспективних сполук є різноманітні поліазоли та поліазини (схема 1.3), які містять в одній молекулі декілька атомів Нітрогену піридинового типу з неподіленими електронними парами, не залучених до забезпечення ароматичності циклів, а також часто вони є неслабкими NH-кислотами. Все це і забезпечує їх високу спорідненість до іонів металів та можливість застосування цих сполук для вилучення катіонів з водних розчинів.

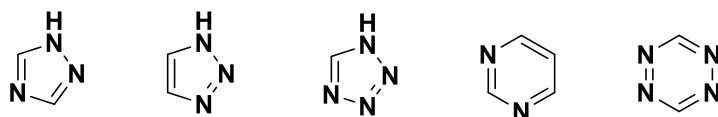


Схема 1.3

Окрім того, що 1,2,3-триазольний фрагмент є чудовим біоізостером пептидного зв'язку [44], відомо, що сполуки на основі цього гетероциклу мають комплексоутворюючі властивості. Одержані на даний момент комплекси можуть мати різну структуру та будову; так, відомі поліядерні комплекси триазолів з Купрумом [45], супрамолекулярні адукти (зокрема металоцени, «клітки») [46]. Інші комплекси з багатьма іншими металами, в тому числі металами платинової групи, були синтезовані [47], а їх спектральні та дані люмінесценції досліджені [48], [49].

Координаційні сполуки 1,2,4-триазолу та його похідних з іонами металів мають багато можливих структур. Ця різноманітність пов'язана зі здатністю гетероциклічного фрагменту утворювати координаційні зв'язки з двома або трьома центральними атомами. Огляд [50], присвячений комплексам 1,2,4-триазолів з іонами металів, показує величезну варіативність структур та будов таких координаційних сполук, а також висвітлює можливі галузі їх застосування. Зокрема, авторами [51] наголошується, що хелатуючі полімери на основі 1,2,4-триазолів можуть бути дуже перспективними, наприклад, для концентрування та вилучення іонів Купруму та Аргентуму з морської води.

Багато хімічних та фізикохімічних властивостей тетразолів пов'язані з їх властивостями реагувати як кислоти та як основи. Наприклад, серед інших термічно стабільних азолів NH-незаміщені тетразоли **6** є одними з найбільш сильних кислот та слабких основ [52]–[56]. У зв'язку з цим, можна пояснити утворення солей NH-кислот, тетразолятів **7**. Дослідження одержаних солей говорять про те, що будова їх переважно іонна (схема 1.4). Утворення солей металів при взаємодії тетразолів **6** з різними основами (гідроксидами, алкоголями та гідридами лужних та лужноземельних металів) добре досліджено у водному середовищі, метанолі та ацетонітрилі.

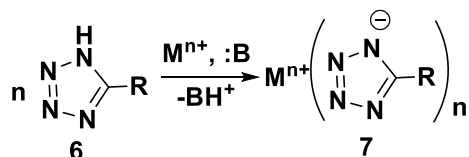


Схема 1.4

В огляді [57] було зазначено, що варіювання методик синтезу, використовуваних субстратів і умов синтезу робить можливим одержання тетразоловмісних координаційних сполук різного складу та будови. Так, авторами було обговорено утворення комплексів тетразолів з талієм (I), талієм (III), цинком (II), кадмієм (II), купрумом (II), кобальтом (II), ферумом (II), аргентумом (I), меркурієм (II), манганом (II), металами платинової групи та

катионом уранілу; приведені реакції утворення монотетразолільних та дитетразолільних комплексів.

Цікавою платформою для будування потенціальних комплексонів є піридо[2,3-*d*]піримідиновий скелет, хоча відомо лише про біологічну активність сполук цього ряду [58] і мало про їх спорідненість до іонів металів. Як правило, похідні піридо[2,3-*d*]піримідину можна досить легко хімічно модифікувати, оскільки сполуки, описані в наукових статтях [59], [60], містять різноманітні функціональні групи, які здатні до перетворення на лінкери для привиття на тверді поверхні або ж на фрагменти комплексонів.

1.2 Клік-хімія – потужний підхід до синтезу гетероциклічних сполук

Клік-хімія – досить новий термін в сучасній хімії, яким можна описувати реакції, які, за визначенням Б. Шарплеса [61], мають бути широкими за обсягом можливого застосування (придатні для більшості субстратів), проходити з великими виходами, давати мінімальну кількість побічних продуктів, які можуть бути усунені без хроматографії, та бути стереоспецифічними. Також до самого процесу висуваються вимоги простих реакційних умов, реагенти повинні бути доступними, причому розчинника не повинно бути взагалі, або ж його можна було легко усунути. Сам продукт повинен легко виділятися з реакційної суміші. Слід відзначити, що таким чином сам концепт клік-хімії чудово вписується до підходу «зеленої» хімії, особливо якщо зауважити, що вода як розчинник дуже часто використовується в клік-реакціях.

Незважаючи на те, що часто під терміном «клік-хімія» мають на увазі азид-алкінове циклоприєднання під дією мідних або рутенієвих каталізаторів, до цього масиву реакцій першовідкривачі терміну відносять [61] й інші реакції, наприклад:

- [3+2], [4+2] та [4+1] циклоприєднання, зокрема реакція Дільса-Альдера;

- нуклеофільного заміщення, відкриття оксіранового та азіридінового циклів;
- гетероциклізації;
- карбонільних сполук: утворення похідних азометинів, епоксидування, гліколювання, реакція Міхаеля [61].

Найбільш очевидна причина для розвитку методології такого типу реакцій – зменшення зусиль для одержання цільового продукту шляхом економії ресурсів. Переваги клік-хімії дуже корисні для фармакологічної та медичної хімії: перша є галуззю з величезною кількістю відходів – більшою, ніж навіть у нафтопереробної [3]. Тому той факт, що багато продуктів клік-реакцій мають біологічну активність, сприяє використанню цього підходу в синтезі фармакофорів [62], [63]. Безвідходність та біоортогональність цього типу реакцій сприяє його активному впровадженню в медичну хімію – наприклад, розроблені молекули-складові контрастів для визначення ракових клітин [64], молекул ДНК, РНК, білків [65], тощо.

Як було сказано вище, найбільш розповсюджена асоціація з терміном «клік-хімія» - азид-алкінове циклоприєднання, яке використовується для синтезу заміщених 1,2,3-триазолів. Однак деякі реакції гетероциклізації, які дозволяють одержати похідні інших поліазолів, наприклад, піразолів [66], 1,2,4-триазолів та тетразолів, також можна віднести до клік-реакцій.

1.1.1. Методи синтезу 1,2,3-триазолів

Хоча 1,2,3-триазольний фрагмент був відомий ще у XIX столітті та викликав інтерес науковців через свою незвичайну структуру, особливої уваги він не привертав, оскільки методи синтезу похідних цього гетероциклу були дуже важкі. Один з найстаріших [67], який включав у себе приєднання 2-феніл-2*H*-триазіріну **8** до естеру ацетилендикарбонової кислоти **9**, здійснювався за жорстких умов та мав низьку конверсію відносно продукту (схема 1.5).

гідроксиламіном, одержана суміш продуктів **16** подальшої дегідратації нагрівається, утворюючи лише сполуку **17**. Наступним кроком є дегідратація з утворенням циклічного 1,2,3-триазольного фрагменту (схема 1.8).

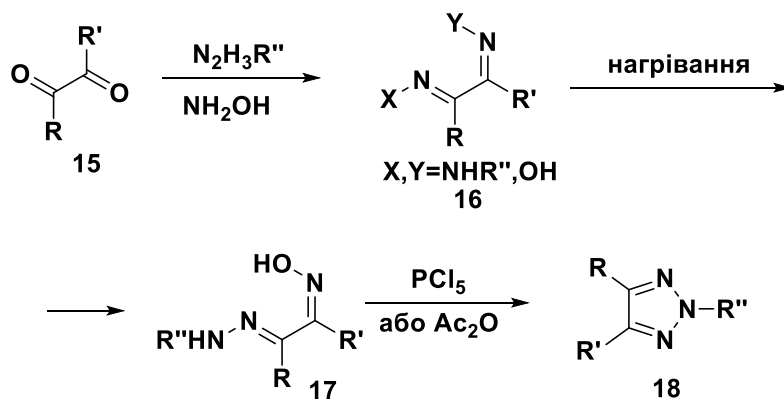


Схема 1.8

Під дією солей купруму (II) як каталізатору арилгідрозони ароматичних альдегідів **19** здатні формувати 2,4,5-триарил-1,2,3-триазоли **20** [73]. Авторами був синтезований цілий ряд сполук з виходами від 45% до 87% (схема 1.9). Слід відмітити, що синтез проводився лише за температури 60°C в толуені, що є суттєвою відмінністю від більш ранніх експериментів.

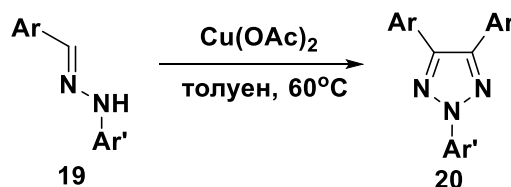


Схема 1.9

Досить детальний огляд присвячений циклоприєднанню азидів до таких диполярфілів, як еноли, енаміни та нітроалкени [74]. У статті обговорюється роль органічних каталізаторів, таких як бензиламін, DBU, циклічні вторинні аміни, морфолін та малонодінітрил та приводяться механізми каталізу. Серед іншого наведені приклади використання цих методів та переваги і недоліки кожного. Також можливий варіант використання 4-нітрофенілазиду у якості допоміжного реагенту в синтезі 1,2,3-триазолів [75].

Однак найпростішим на даний момент методом синтезу 1,2,3-триазолів є 1,3-диполярне циклоприєднання азиду **13** та алкіну **21** під дією одновалентного купруму як каталізатору (CuAAC). Цей метод був відкритий паралельно в групах Мельдаля [76] та Шарплеса [77] в 2002 році. Механізм реакції докладно вивчений та опублікований [78] групою Фокіна, учня Шарплеса. Каталітичний цикл наведений на схемі 1.10. Сам механізм детально вивчався у роботі Воррелла [78]; також широкий огляд механістичних даних представлений у статті Лін [79] та Берга [80]. Слід зазначити, що метод CuAAC швидко розвивається і тому розглядається у багатьох статтях та оглядах [80]–[83]; багато інших публікацій присвячені варіаціям цього методу, включаючи синтез на твердій підложці [84], зелений синтез [85], [86], методи з утворенням органічного азиду *in situ* [87] та синтез без розчинника [88], а також модифікації полімерів [89]. Синтези бі- та бістриазольних систем розглядаються в оглядах [90], [91].

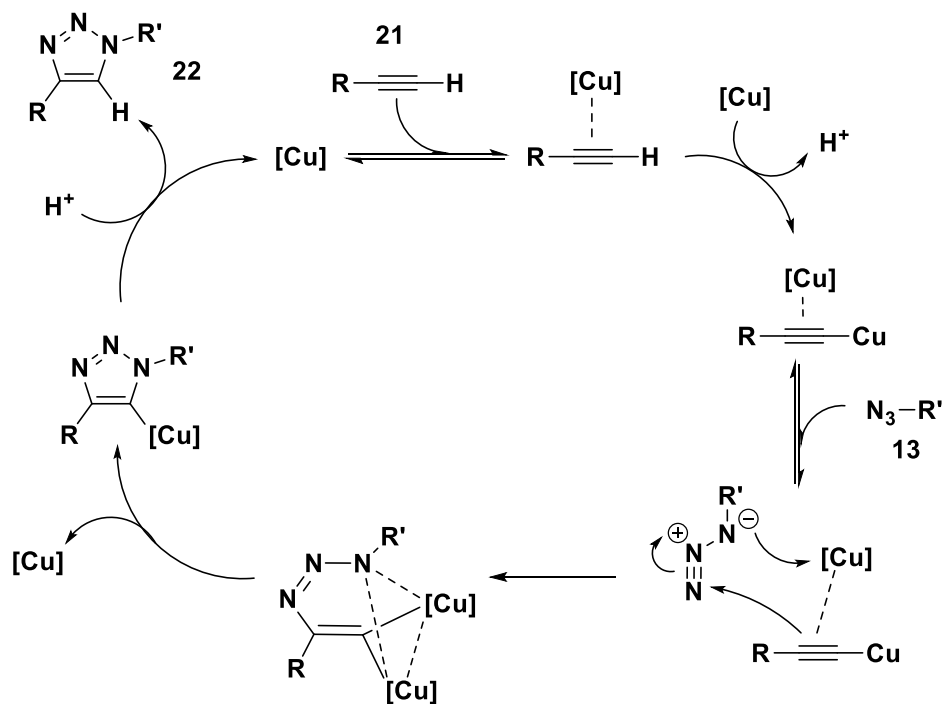


Схема 1.10

Слід зазначити, що одновалентний купрум проявляє свою ефективність як каталізатора лише при використанні термінальних алкінів, що впливає з механізму реакції. Для нетермінальних алкінів часто використовуються каталізатори на основі металів платинової групи, таких як Рутеній [92], [93] чи Паладій [94]. Клік-реакції без металічних каталізаторів та такі, що активуються світлом, також відомі та інтенсивно вивчаються [95]–[97].

Незважаючи на те, що CuAAC є достатньо новим методом, через свою доступність, дешевизну та простоту виконання він давно вже є найпоширенішим підходом до одержання похідних 1,2,3-триазолів. Крім того, на його ідейній основі були відкриті методи синтезу цих гетероциклів з алкенів. Так, наприклад, α,β -ненасичені кетони **23** при додаванні органічних азидів **13** в кисневій атмосфері також формують 1,2,3-триазольний фрагмент [98]. Визначним є той факт, що в ролі алкенів можна використовувати не тільки вінілкетони, а й навіть халкони (схема 1.11).

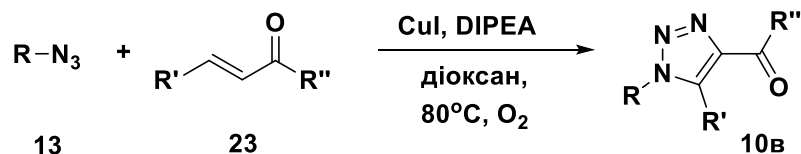


Схема 1.11

Група китайських авторів [99] розробила метод синтезу, аналогічний попередньому, однак замість кисневої атмосфери, яку порівняно важко створити, як окисник використовувався оксид купруму (II), який в процесі окиснення подвійного зв'язку відновлювався, генеруючи каталізатор – купрум (I). Синтез проходив за стандартних для клік-реакції умов – нагрівання в ДМФА, а одержаний триазол без виділення з реакційної суміші арилювався арилгалогенідами (схема 1.12). Відновлений купрум (I) окислювався киснем повітря до купруму (II), який далі каталізував окиснення подвійного зв'язку.

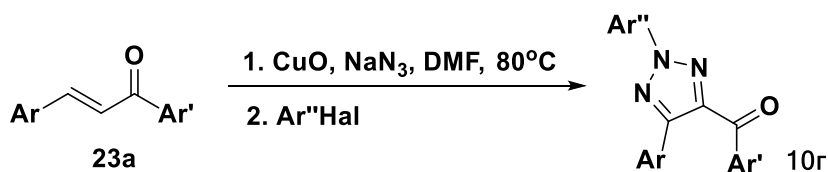


Схема 1.12

Досить актуальний з точки зору зеленої хімії метод [96] полягає у мікрохвильовому опроміненні суміші органічного азиду та нетермінального алкіну **14** в гліцеролі при 100°C (схема 1.13). При цьому інші полярні чи протонні розчинники не виявились ефективними, з чого був зроблений висновок, що сам гліцерол бере участь в реакції як каталізатор.

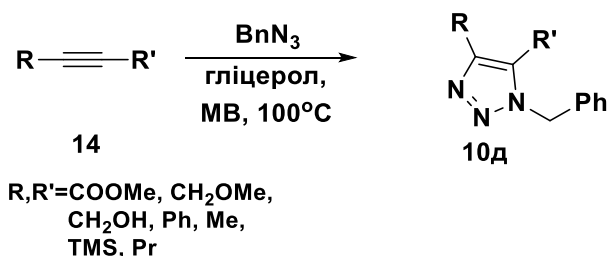


Схема 1.13

Великий інтерес також викликають багатокомпонентні методи синтезу 1,2,3-триазольного фрагменту. Один з них [100] полягає у взаємодії органічного азиду **13** та термінального алкіну **24** під дією купруму (I) та подальшому заміщенню купруму (I), приєднаного до гетероциклу, на алкільний або арильний електрофіл за аналогією з реакцією Ульмана (схема 1.14). Реакція працює для небагатьох вихідних речовин, але також має суттєве значення.

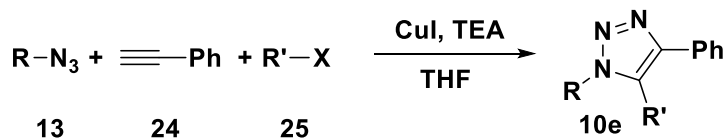


Схема 1.14

Інший підхід [101] полягає у використанні альтернативного каталізатору для реакції Соногашири між ацилгалогенідом **26** та алкіном **21**, такого як бромід

цинку, який при подальшій дії азиду натрію на одержаний α,β -ненасичений кетон знову виступає в ролі каталізатору (схема 1.15).

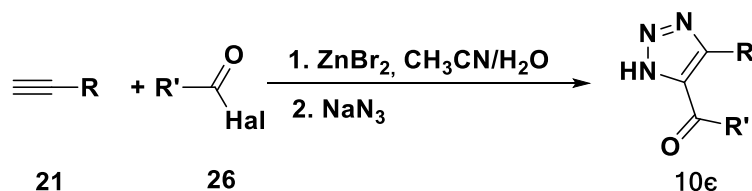


Схема 1.15

1.1.2. Методи синтезу 1,2,4-триазолів

Один з найпростіших методів синтезу 1,2,4-триазольного фрагменту був запропонований Тіле [102] та полягав у ацилюванні аміногуанідину **28** та подальшій циклізації одержаного продукту **29** в основному середовищі (схема 1.16). Використання двохосновних кислот та їх похідних давало можливість утворення діамінодитриазолів [103].

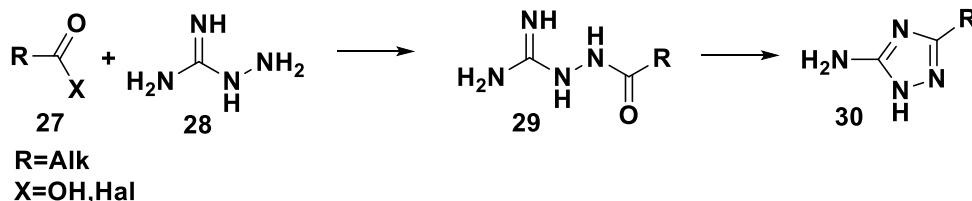


Схема 1.16

Більш затратним методом одержання 1,2,4-триазольного фрагменту можна вважати модифікацією реакції Пааля-Кнорра, оскільки в ньому діацилгідразин **31** реагує з первинним аміном **32**, хоча і в дуже жорстких умовах [104], [105] (схема 1.17).

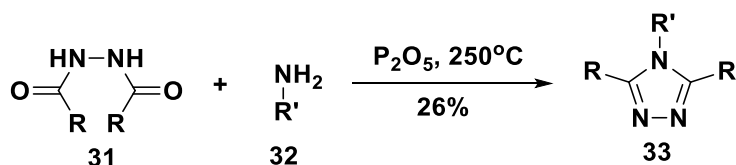


Схема 1.17

Простий, ефективний та, як стверджують автори [106], м'який метод синтезу 1-заміщеного 1,2,4-триазолу **36** був розроблений за колаборації

канадських та індійських вчених. Вихідними речовинами слугують заміщені гідразини **34** та формамід **35**, а сама реакція протікає за температури 160°C та тиску 17 атм під дією мікрохвильового опромінення. Реакція є швидкою, не потребує каталізатору та мало залежить від вибраного замісника в гідразині **34** (схема 1.18).

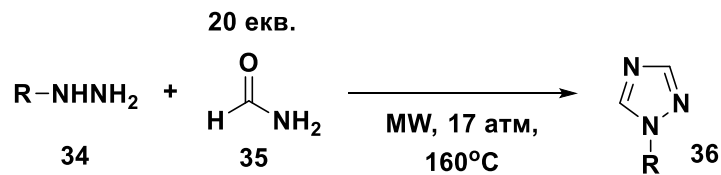


Схема 1.18

1,2,4-Триазоли **39** також можливо синтезувати за допомогою каплінгу нітрилу **37** та ацилімідамідів **38** в окиснючій атмосфері під дією каталітичної кількості купруму (I). Процес, як стверджують автори [107], складається з послідовного утворення зв'язків між атомами N та C, а потім N та N. Окисником слугував кисень повітря (схема 1.19).

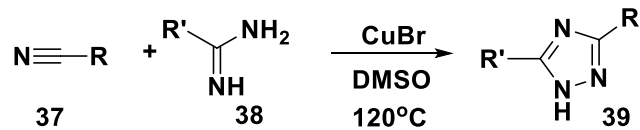


Схема 1.19

Інші автори [108] використовували 1,3,5-тріазін **40** як синтетичний аналог NH(CHO)₂ та з його допомогою провели гетероциклізацію заміщеного гідразину. Синтез має порівняно високі виходи, аж до 80%, та проходить за м'яких умов – кип'ятіння в етанолі (схема 1.20).

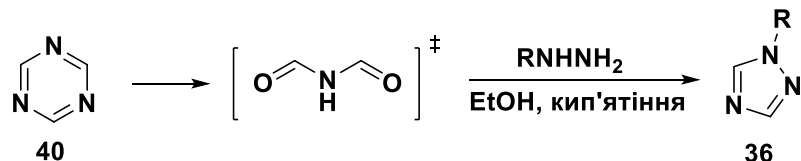


Схема 1.20

1,2,4-Триазолін-3-они **44** можуть бути утворені з первинних амінів в реакції з адуктом ортомурашиного естеру та гідрозинкарбоксилату **41** [109] (схема 1.21), а синтез часто використовуваного 4-феніл-1,2,4-триазолін-3,5-діону **46** також починається з метилкарбазату, з якого в результаті показаних на схемі 1.21 перетворень утворюється червоно-карміновий продукт [110].

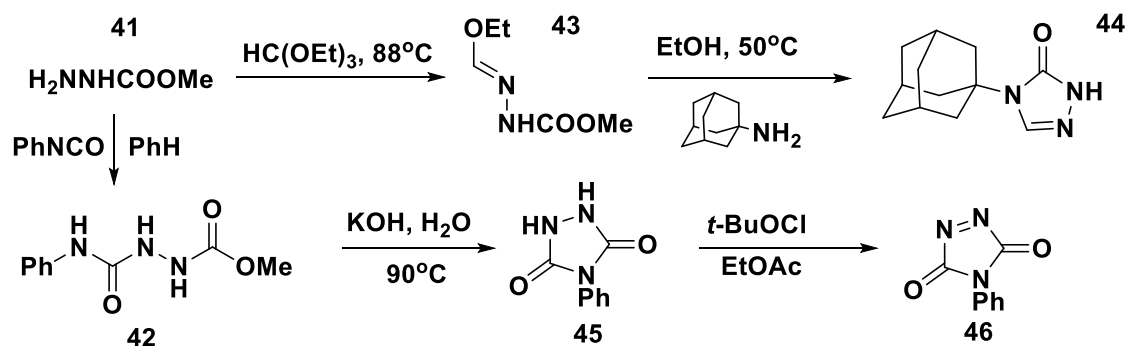


Схема 1.21

Також стверджуються, що ацилгідрозиди **47** здатні реагувати з S-метилізотіосечовинами, утворюючи 3-аміно-1,2,4-триазоли **48** [111], або з імідоілхлоридами [112], формуючи 1,2,4-триазоли типу **49** (схема 1.22).

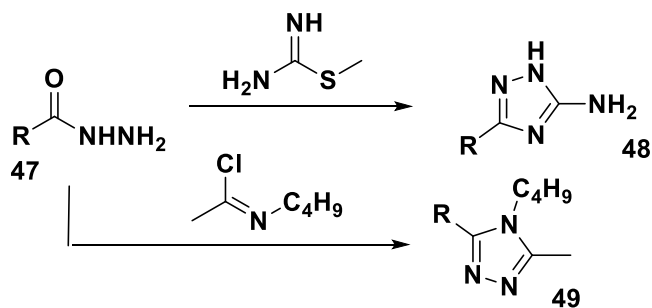


Схема 1.22

1.1.3. Методи синтезу тетразолів

Синтези тетразолів проводились ще більше століття тому [113], [114], але вони були дуже довгі та енергозатратні: потребували сорокагодинного кип'ятіння в етанолі, нагрівання в запаяній ампулі за високого тиску, тощо. Подібні методи детально описані в огляді [115].

Лише у другій половині ХХ століття були розвинені порівняно більш прості та швидші процедури синтезу тетразольного фрагменту. Трикомпонентна взаємодія широкого кола первинних амінів різної природи **32** з ортомурашиним естером **50** та азидом натрію **51**, яка призводить до утворення 1-монозаміщених тетразолів **52** (схема 1.23), була досконально вивчена групою Гапоніка [116]–[119]

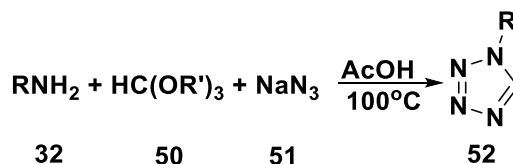


Схема 1.23

Деяка інформація по синтезу похідних тетразолу приведена у патенті [120], однак на той час вченим не вдалося зробити багато висновків щодо особливості цієї реакції. Поглиблене вивчення впливу співвідношення реагентів, процедури їх введення до реакційного середовища, часу взаємодії, умов одержання й очищення продукту, контроль кількості азидоводню дозволили визначити оптимальні та безпечні умови реакції [121]. Ґрунтуючись на даних з ідентифікації інтермедіатів (амідіни, іміноестери), були запропоновані два найбільш вірогідних механізми, за якими реакція може перебігати в залежності від природи аміну [116] (схема 1.24).

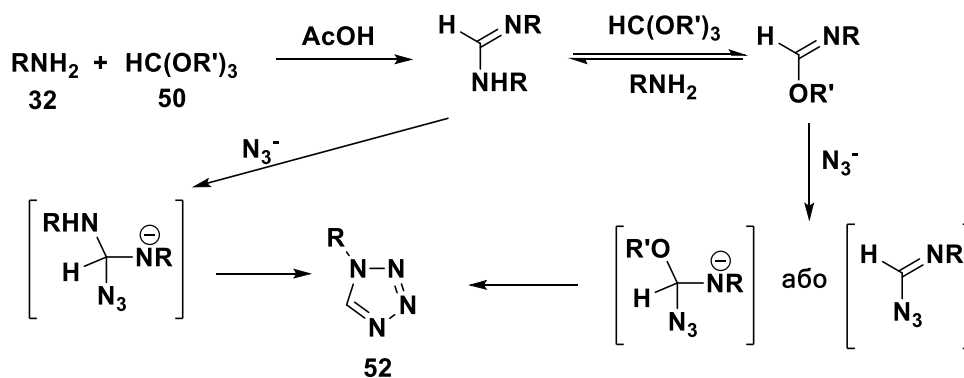


Схема 1.24

Діаміни реагують досить легко, при цьому в реакцію вступають відразу дві аміногрупи з утворенням відповідних бістетразоліл похідних [116], [121] (схема 1.25).

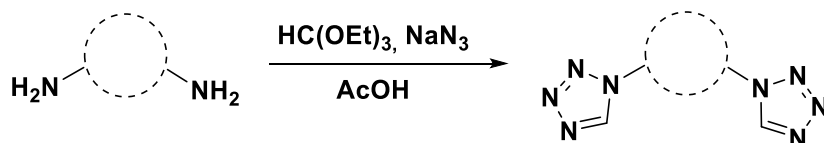


Схема 1.25

Ще один метод синтезу [122] N-заміщених тетразолів полягає у взаємодії різноманітних ізонітрилів з триметилсілілазидом у присутності каталізатора – хлоридної кислоти (схема 1.26).

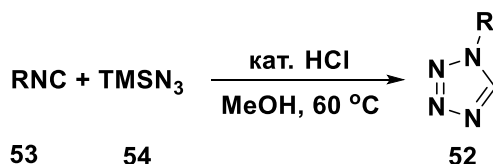


Схема 1.26

Арилізотіоціаніди **55**, реагуючи з азидом натрію **51**, утворюють 5-меркаптозаміщені тетразоли **56**, які під дією окиснюючих агентів, таких як перекис водню або хром (VI) оксид, перетворюються на 1-арилтетразоли типу **52a** [104] (схема 1.27).

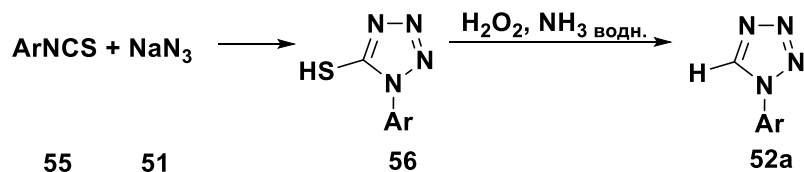


Схема 1.27

Синтез C-заміщених тетразолів **6** досліджувався більш широко, тому методів одержання таких сполук відомо більше. Найбільш популярним з них є взаємодія нітрилів карбонових кислот **37** з азидом натрію **51** в присутності кислот Бренстеда або, частіше за все, Льюїса (схема 1.28) [123].

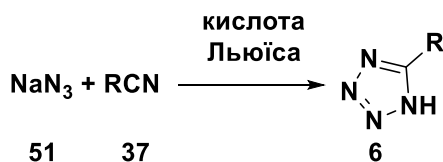


Схема 1.28

Виходи для сполук **6**, де R=Ar, складали біля 90% в присутності оксохлориду цирконію як каталізатору [124]. Однак найбільш розповсюдженим є використання в ролі каталізатору солей цинку (реакція Демко-Шарплеса) [125]. Цими ж авторами [126] за допомогою обчислень було показано, що застосування кислоти Льюїса, яка координує реагенти, знижує бар'єр енергії активації до 5-6 ккал/моль, що значно збільшує швидкість хімічної реакції.

Один з методів синтезу [127] являє собою взаємодію первинних спиртів **57** або альдегідів **58** з йодом у водному амоніаку під дією мікрохвильового опромінення. Інтермедіат, а саме нітрил **37**, далі взаємодіє з азидом натрію за механізмом [3+2]-циклоприєднання, утворюючи тетразоли **6** з досить високими виходами (схема 1.29).

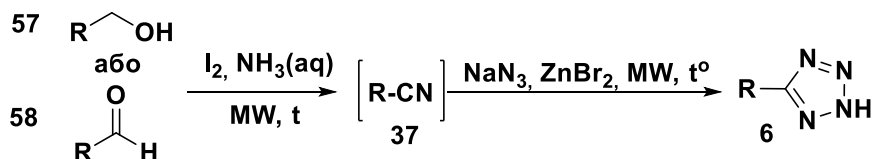


Схема 1.29

N-Нітрозування гідразидінів також дозволяє одержати тетразоли, як було вперше показано Піннером в 1894 році [113]. Цей метод був розвинений Боівіном, який нітрозував N-формілазидрони **60**, що розщеплювалися під дією води до 5-арилтетразолів **6a** з виділенням мурашиної кислоти [128] (схема 1.30).

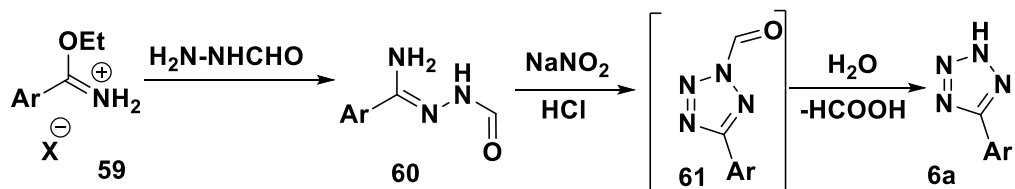


Схема 1.30

Крім 1-заміщених **52** та 5-заміщених **6** тетразолів також можливо одержувати одразу двозаміщені гетероцикли. Один з таких методів синтезу [129] був запропонований в 2011 році і полягає в змішуванні ізонітрилів **53** в ацетонітрилі з бромом та азидом натрію; одержаний проміжний продукт **63** вводять в реакцію Сузукі, одержуючи 1,5-дизаміщений тетразол **64**. Механізм даного перетворення включає нуклеофільне заміщення одного з атомів бром у інтермедіаті **62** на азид (схема 1.31).

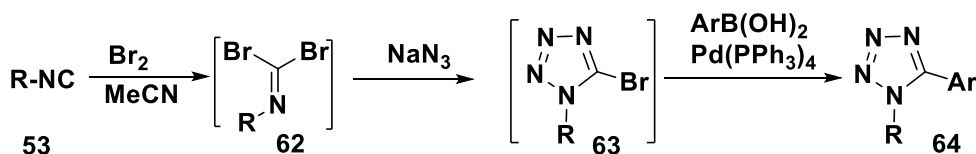


Схема 1.31

У статті [130] описано синтез 1,5-дизаміщених тетразолів виходячи з карбодіімідів та азоімідів, а також наведені спектральні дані одержаних продуктів.

Спосіб одержання анельованих похідних тетразолу описаний у статті [131]. За методикою, N-оксиди піридинів **65** перетворюються з відмінними виходами в тетразоли **66** при нагріванні їх з фосфорилазидами в піридині як розчиннику (схема 1.32). Розглядаються різні фосфорилазиди, а також сульфонілазиди. Виявилось, що найбільш зручним джерелом N₃-групи є дифенілфосфоразидат (DPPA).

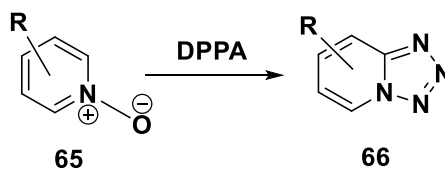


Схема 1.32

Схожий з описаним вище метод синтезу включає в себе одnoreакторну реакцію алкену **67**, N-бромсукциніміду, нітрилів та TMSN₃ [132]. Каталізатором

при цьому виступають трифлати різних металів, а найвищі виходи спостерігалися при використанні трифлату цинку (схема 1.33).

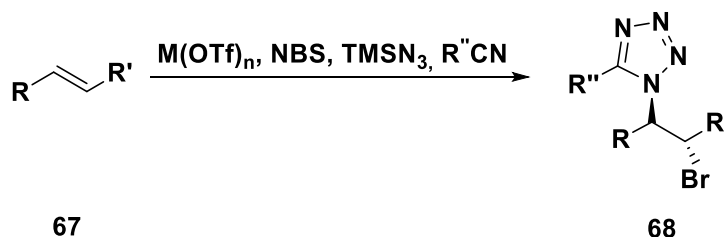


Схема 1.33

1-Алкіл-5-амінотетразоли можливо [133] одержувати і взаємодією ціаназиду та первинних амінів, які утворюють амідоілазид як інтермедіати в суміші ацетонітрил-вода з їх подальшою циклізацією (схема 1.33).

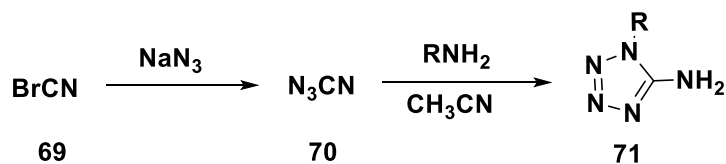


Схема 1.33

Відомі також методи синтезу тетразольного фрагменту **73** з амідів карбонових кислот **72**. Для цього амідна група спочатку повинна бути активована за допомогою ангідриду трифлуорометансульфонової кислоти [134] (схема 1.34) або бензотриазолу. Іншим методом активації може бути перетворення на тіоамід, чи використання трифенілфосфіну з диетилазодикарбоксилатом [104].

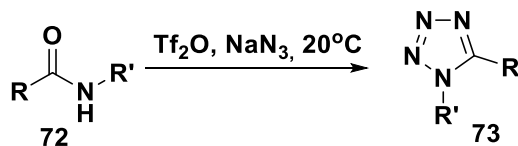


Схема 1.34

5-Амінотетразол **75** синтезується за допомогою нітрування аміногуанідину **28** і подальшої циклізації одержаного інтермедіату **74** з досить високими виходами [103], [135] (схема 1.35).

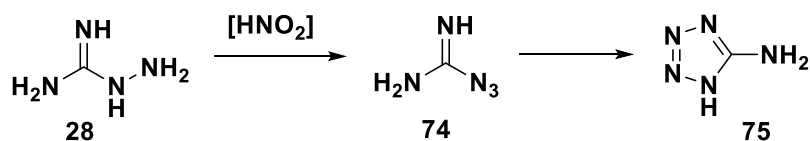


Схема 1.35

1,5-Діамінотетразол **77** за літературними даними [135] утворюється з тіосемікарбазиду **76** при нагріванні його суспензії в сухому ДМФА з хлоридом амонію, плюмбум (II) оксидом та азидом натрію (схема 1.36). У дану реакцію вступає лише свіжовиготовлена червона модифікація PbO.

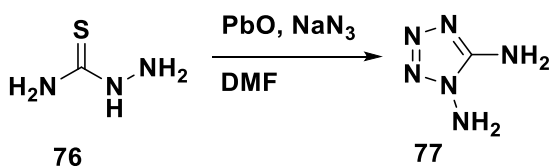


Схема 1.36

Окрім усього вищенаведеного, ведуться активні роботи по використанню принципів зеленої хімії у синтезі тетразолів. Наприклад, використанню мікрохвильової активації при одержанні тетразольного фрагменту присвячений огляд [136]. Автори роблять висновок, що мікрохвильове нагрівання є дуже зручним інструментом для автоматизації та інтенсифікації процесів синтезу та модифікації заміщених тетразолів. Інші методи розглядаються також в огляді [137].

1.1.4 Клік-хімія як загальний підхід для хімічної модифікації молекули

Як вже очевидно з вищезазначеного, розвиток підходу клік-хімії може значно підвищити ефективність хімічних процесів та допомогти задовольнити принципи «зеленої» хімії. Оскільки умови клік-реакцій значно варіюються, основним лімітуючим фактором залишається різноманіття функціональних груп, по відношенню до яких можна розробити методики, які підходять під визначення «клік-хімія». Для синтезу триазолів та тетразолів такими функціональними групами є азидна, нітрильна, аміногрупа та кратний C-C

зв'язок. До цього списку також можна долучити і карбонільну (разом з карбоксильною) групу та нуклеофільний карбоновий атом, здатний брати участь в реакції Міхаеля. Саме ці групи найбільш часто використовуються в синтезі інших гетероциклів, зокрема, конденсованих, таких як азолазини та азиноазини, які часто отримують з відповідних аміноазолів та аміноазинів. Нашою науковою групою детально досліджувалися сполуки саме ряду піридо[2,3-*d*]піримідинів та піридо[4,5-*b*]хінолінів.

Серед методів синтезу заміщених 1,3-диметилпіридо[2,3-*d*]піримідин(1*H*,3*H*)-2,4-діонів **80** конденсація 6-аміно-1,3-диметилурацилу **78** з електрофільними реагентами є найбільш згадуваною. В роботі [138], виконаній групою Бішофа, похідна урацилу конденсується з основами Манніха **79**, що містять арилалканоновий фрагмент (схема 1.38). Суміш нагрівали в етанолі до 65°C протягом 3 годин із наступною складною очисткою. Вихід продуктів **80** склав 30-50%.

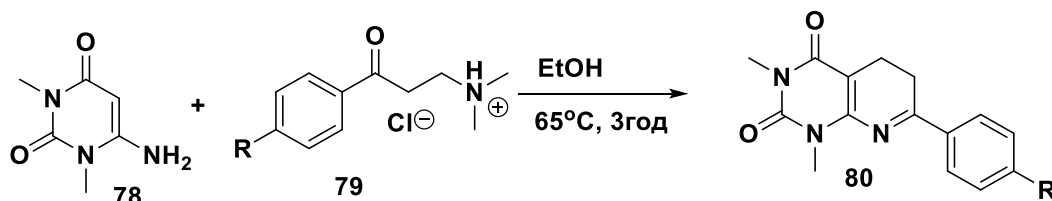


Схема 1.38

Авторами [139], були досліджені міжмолекулярні [4+2]-циклопрієднання азометинів ароматичних альдегідів з урацилом **81a**. Синтез азометинів проводився в ДМФА протягом 3 годин (150°C), а реакція Дільса-Альдера – 18 годин в сухому киплячому діоксані (схема 1.39). Вихід продуктів **83** сягав 80%.

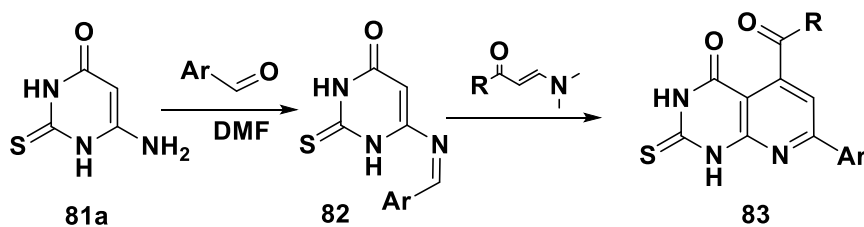


Схема 1.39

Похідні піридо[2,3-*d*]піримідину також можуть бути одержані регіоселективно та з досить високими виходами за допомогою однореакторної трикомпонентної конденсації 6-аміно-2-(метилтіо)піримідин-4-ону **81b**, ароматичних альдегідів **59a** та етилціаноацетату **84** з використанням гідрогенсульфату 1,2-диметилімідазолілбутансульфонової кислоти ([DMBSI]HSO₄) в ролі каталізатору [140]. Головними перевагами процесу є відсутність розчинника, м'які умови (80°C) і малий час реакції (3-10 хвилин), відтворюваність, можливість повторного використання каталізатору та високі виходи (до 90%) (схема 1.40).

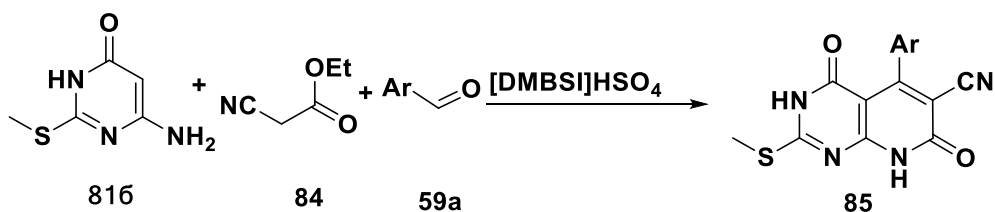


Схема 1.40

В роботі [59] запропоновано синтез сполук **89**, що містять скелет піридо[2,3-*d*]піримідину, за схемою 1.41 трикомпонентною конденсацією кротонової похідної **86** (1 екв.), нітрилу **87** (1,2 екв.) та сечовини або гуанідину **88** (3 екв.) під дією мікрохвильового опромінення в метанолі при 100°C протягом 10 хвилин. Виходи склали 78-90%.

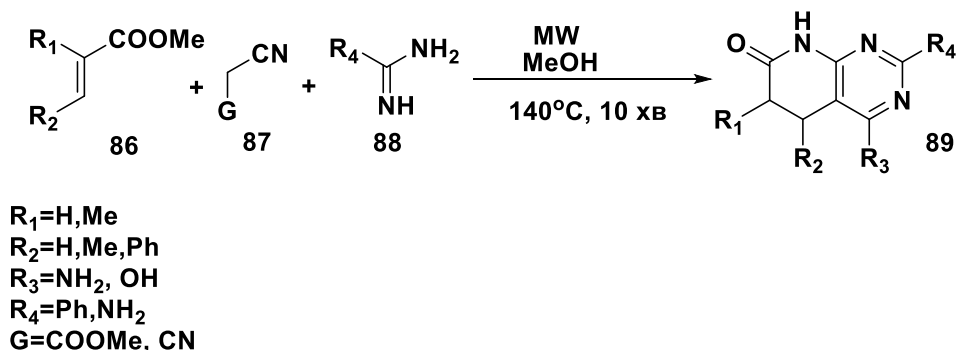


Схема 1.41

Один із методів синтезу піридо[2,3-*d*]піримідинів полягає в трикомпонентній конденсації аміноурацилу **81a**, малононітрилу **87a** й ароматичних альдегідів **59a**. Так, в роботі [141] описується синтез піридопіримідинів **90** при проведенні реакції в ДМФА (120°C) впродовж 5 хвилин під дією мікрохвильового опромінення, а також в суміші етанол-вода (2:1) з дигідрогенфосфатом амонію як каталізатору при кип'ятінні впродовж 2 годин (схема 1.42). В обох випадках продукти **90** були одержані з достатньо високими виходами (до 93%).

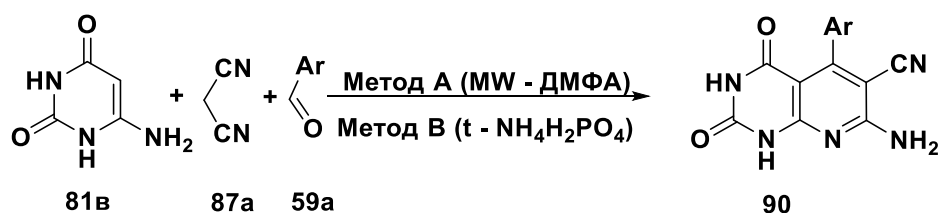


Схема 1.42

Ряд нових піридо[2,3-*d*]піримідинів **93** був синтезований при нагріванні різноманітних 6-аміно-1-арил-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрилів **92** в льодяній оцтовій кислоті (схема 1.43) в присутності каталітичної кількості концентрованої сірчаної кислоти в мікрохвильовому полі впродовж 20 хвилин [142]. Вихід продуктів **93** склав близько 90%.

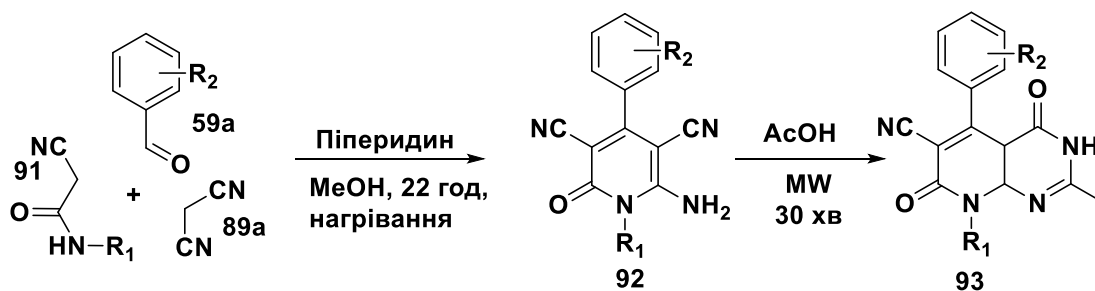


Схема 1.43

Також одним із методів синтезу цільових сполук **95** є трикомпонентна конденсація похідних 6-аміноурацилу **81** з альдегідами **59a** та димедоном **94** в

етанолі з каталітичною кількістю триетиламіну в мікрохвильовому полі за температури 150°C впродовж 10 хвилин [143] (схема 1.44).

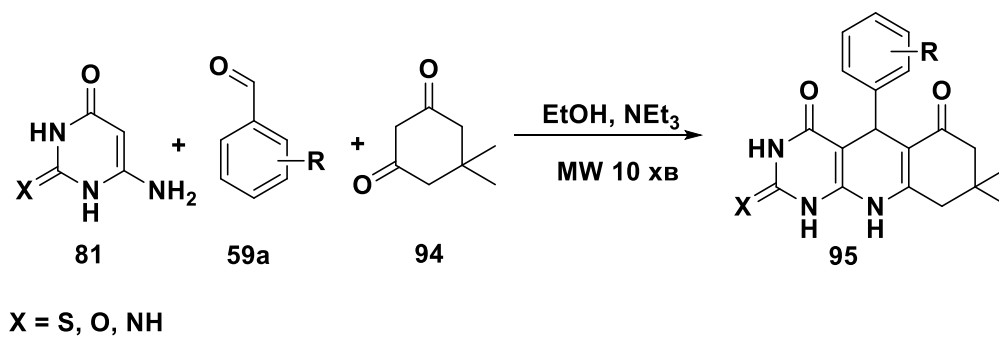


Схема 1.44

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Загальна індустріалізація призвела до масового забруднення довкілля та погіршення стану середовища існування живих істот, в тому числі людини. Актуальною та необхідною задачею на сьогодні є перетворення існуючих технологічних процесів на такі, які б впливали на довкілля якнайменше, для чого було розроблено концепт «зеленої» хімії для модифікації хімічних процесів з метою зменшення кількості відходів та використання відновлюваних ресурсів з більшою атомною та енергетичною ефективністю.

2. Крім зменшення негативного антропогенного впливу на довкілля існує ще проблема вже наявної його забрудненості, в тому числі іонами важких металів. Це викликає потребу у матеріалах для моніторингу вмісту цих іонів у навколишньому середовищі та, за необхідності, їх вилучення. У різних випадках може бути важливою як селективність таких матеріалів, так і їх загальна спорідненість до іонів металів. Одними з перспективних матеріалів є сорбенти на основі органічних комплексонів, які містять атоми Нітрогену, що здатні координуватися навколо катіонів, зокрема, поліазоли та поліазини.

3. Клік-хімія – сучасний підхід в методології органічного синтезу, який використовується для описання реакцій, які проходять з найменшими затратами, характеризуються низькою кількістю побічних продуктів, високими виходами продукту та конверсією, а також легкістю виділення. З оглядом на це, цей підхід ідеально вписується в концепт «зеленої» хімії. Методи клік-хімії дозволяють легко синтезувати такі сполуки, як 1,2,3- та 1,2,4-триазоли, тетразоли, конденсовані гетероцикли – піридо[2,3-*d*]піримідини. Ці класи проявляють сорбційну активність по відношенню до іонів важких металів або ж можуть бути використані для їх функціоналізації з метою введення комплексоутворюючого фрагменту, а тому і для розробки матеріалів для вирішення проблеми важких металів у природних водах. Деякі положення розділу також викладені в огляді [83].

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПРЕКУРСОРІВ СОРБЕНТІВ ПІРИМІДИНОВОГО РЯДУ¹

Проблема зменшення кількості відходів виробництва широко обговорюється в багатьох областях сучасної науки та техніки. Одна з цих областей, «зелена» хімія, направлена на мінімізацію або навіть запобігання утворення відходів та марнотратства енергетичних ресурсів. Принципи «зеленої» хімії [13] стосуються таких важливих шляхів промислового розвитку, як використання мінімальної кількості розчинників та допоміжних речовин (за винятком «зелених» розчинників, які входять до біологічних циклів живих істот – вода, етанол, оцтова кислота), відкриття нових методів синтезу (оптимізація кількості стадій процесу, використання альтернативних методів активації реакції) та застосування поновлюваних реагентів (переробка біомаси, розвиток біоінженерії).

Багатокомпонентні реакції (БКР), порівняно з традиційним покроковим підходом до синтезу, часто задовольняють принципам «зеленої» хімії, оскільки дають змогу зменшити кількість стадій [144], підвищити атомну економію [145], [146], молекулярне різноманіття, знизити E-фактор [147], і тому отримали широке розповсюдження в останні десятиліття. З іншого боку, все більшої популярності набувають неklasичні методи активації хімічних реакцій, такі як мікрохвильове або ультразвукове опромінення, показуючи доволі непогані результати в одержанні різних нітрогеновмісних гетероциклів [148]–[151].

Важливість похідних такого нітрогеновмісного гетероциклу, як піримідину, важко переоцінити. Урацил, тимін та цитозин є трьома з п'ятих азотистих основ, що формують молекули ДНК та РНК, які є основними носіями спадкової інформації в живих створіннях. Оскільки сполуки цього класу є життєво необхідними не лише для вищих істот, а й для бактерій та вірусів, похідні піримідину використовуються як активні речовини в лікарських засобах

¹ Починаючи з розділу 2 використовується нумерація сполук, незалежна від розділу 1

для лікування різноманітних хвороб, в тому числі важких [152]. Наприклад, AZT [153] використовується для полегшення становища людей, які мають ВІЛ, 5-фтороурацил корисний при лікуванні раку [154], [155], багато інших використовуються як проліферативні [156], антивірусні [157], [158], протипухлинні [159], протизапальні [160] та проапоптотичні [161] засоби. Похідні піримідинів також здатні утворювати стабільні комплекси з іонами металів [162] та білками [161] для аналітичних та медичних цілей, а також з метою фундаментальних досліджень та покращення стану навколишнього середовища. Недивно, що їх синтезу присвячена велика кількість публікацій у сучасній науковій літературі [58], [60], [140], [141], [163]–[165].

2.1 Оптимізація методики трикомпонентної взаємодії 2,6-діаміноурацилу, альдегідів та ацетилацетону

Один із найпоширеніших методів синтезу піридо[2,3-*d*]піримідинового фрагменту ґрунтується на трикомпонентній взаємодії СН-кислот, похідних 6-аміноурацила та різних карбонільних сполук [140], [165]. Тим не менше, методики, яка би дозволяла отримати сполуки цього класу з високими виходами у повністю «зелених» умовах із використанням вихідних нециклічних СН-кислот, не існує, оскільки більшість авторів використовують отруйні або шкідливі розчинники або тривале нагрівання за високих температур. Більш того, багато з уже опублікованих «зелених» методик виявилися невідтворюваними – нам не вдалося одержати продукти з такими же виходами та чистотою, використовуючи відомі процедури [166]. В той же час, описані «зелені» методи одержання схожих продуктів з високими виходами, але як СН-кислоти використовуються циклічні 1,3-дикетони, такі як циклогексан-1,3-діон та димедон [164], [167].

Беручи до уваги зазначене вище, нами була проведена розробка ефективних «зелених» умов для трикомпонентної реакції 2,6-діамінопіримідо-

2,4(1*H*,3*H*)-діона, ацетилацетона та заміщених ароматичних альдегідів, в результаті якої утворювалися 5-заміщені 2-аміно-6-ацетил-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]-піримідин-4(3*H*)-они (Схема 2.1), які придатні до проведення подальших модифікацій за участі кількох функціональних груп (наприклад, аміногрупа у положенні 2, іміно- у положенні 8, ацетильна група у положенні 6).

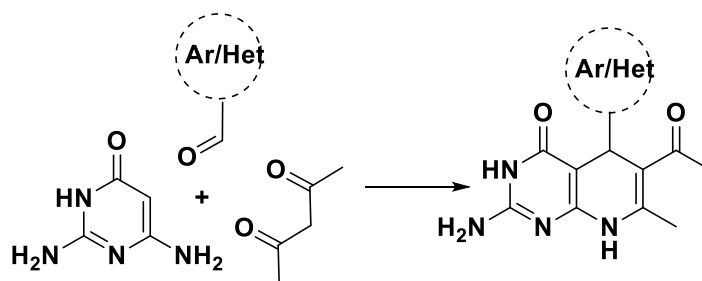


Схема 2.1

Як модельну реакцію для оптимізації умов синтезу нами було вибрано взаємодію 2,6-діаміноурацила **1**, 4-метоксибензальдегіда **2a** та ацетилацетона **3** (Таблиця 2.1). Перш за все, задля зменшення часу протікання реакції ми звернулися до висококиплячих розчинників, таких як ДМСО, *N*-метил-2-пірролідон (NMP), поліетиленгліколь (PEG-300), диметилформамід (ДМФА) та ін. Експерименти 1 та 2 з таблиці 2.1 показують, що внаслідок випаровування реагента з нижчою температурою кипіння необхідно додавати його надлишок. Підвищення температури, використання мікрохвильової активації та підбір високиплячого розчинника не привели до позитивного результату (експерименти 3-11). Лише нагрів реакційної суміші в ДМФА протягом 10 годин привів до утворення сполуки **4a** з виходом 43% (експеримент 12). Імовірними причинами можуть бути розклад ДМСО при нагріванні, фізична взаємодія молекул розчинника з реагентами та інші сольватаційні та електронні властивості розчинника. Окрім того, більшість розчинників, які використовувались в експериментах 1-12 не узгоджуються з принципами «зеленої» хімії, оскільки є шкідливими, канцерогенними та їх важко

утилізувати, тому ми продовжили вивчати реакцію в таких розчинниках, як вода та спирти, використовуючи каталізатори [168].

Таблиця 2.1

Оптимізація умов реакції 2,6-діаміноурацилу 1, 4-метоксибензальдегіду 2а та ацетилацетону 3

Експ.	1:2а:3	Умови	Розчинник	Каталізатор	Вихід
1	2	3	4	5	6
1	1:1:1	8 год 110°	ДМСО	Немає	Сліди
2	1:2:2	8 год 110°	ДМСО	Немає	80%
3	1:2:2	1 год MW 150°	ДМСО	Немає	Немає
4	1:2:2	2 год MW 150°	ДМСО	Немає	Сліди
5	1:2:2	(2 год MW + 8 год нагрів) 140°	ДМСО	Немає	Сліди
6	1:2:2	8 год 140°	NMP	Немає	Немає
7	1:2:2	10 год 140°	MeNO ₂	Немає	Немає
8	1:2:15	10 год 140°	(CH ₃ CO) ₂ CH ₂	Немає	Сліди
10	1:2:3	8 год 200°	PEG-300	Немає	Немає
11	1:2:2	8 год 140°	DMF	Немає	Сліди
12	1:2:2	10 год 140°	DMF	Немає	43%
13	1:2:3	1 год MW 200°	BuOH	Sc(OTf) ₃	Немає
14	1:2:3	8 год 120°	BuOH	Sc(OTf) ₃	Немає
15	1:2:3	8 год 100°	Вода	СТАВ, VB ₁	41%
16	1:2:3	4 год 100°	Вода	СТАВ, VB ₁	68%
17	1:2:3	2 год 100°	Вода	СТАВ, VB ₁	39%
18	1:2:3	1 год 100°	Вода	СТАВ, VB ₁	33%

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6
19	1:2:3	0,5 год 100°	Вода	СТАВ, VB ₁	21%
20	1:2:2	4 год 100°	Вода	СТАВ, VB ₁	Сліди
21	1:1:3	4 год 100°	Вода	СТАВ, VB ₁	48%
22	1:1:2	4 год 100°	Вода	СТАВ, VB ₁	55%
23	1:1:2	4 год 100°	Вода	СТАВ	68%
24	1:1:2	4 год 100°	Вода	Немає	69%
25	1:1:1	1 год MW 150°	Вода	Немає	67%
26	1:1:1	30 хв MW 180°	Вода	Немає	53%
27	1:1:1	15 хв MW 180°	Вода	Немає	56%
28	1:1:1	10 хв MW 180°	Вода	Немає	63%
29	1:1:1	5 хв MW 180°	Вода	Немає	38%
30	1:1:1	5 хв MW 200°	Вода	Немає	56%
31	1:1:2	2 год MW 150°	Вода	СТАВ, VB ₁	57%
32	1:1:2	1 год MW 180°	Вода	СТАВ, VB ₁	62%
33	1:1:2	10 хв MW 180°	Вода	Немає	71%
34	1:1:2	10 хв MW 180°	Вода ^a	Немає	66%

^aпісля обробки розчином NaHSO₃

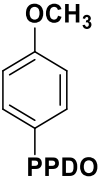
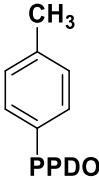
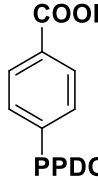
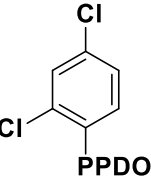
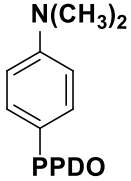
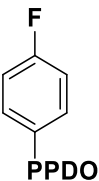
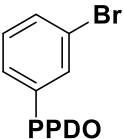
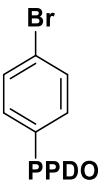
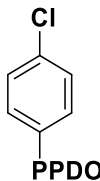
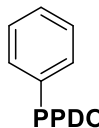
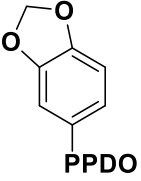
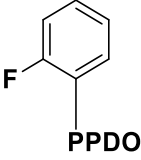
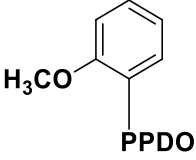
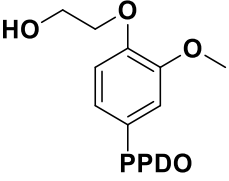
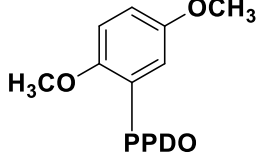
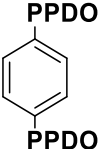
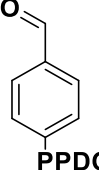
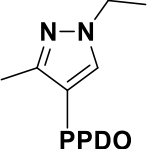
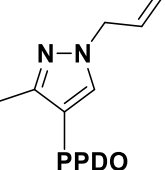
Солі рідкоземельних металів довели свою ефективність у БКР у неводному середовищі [169], в той час як пара цетилтриметиламоній бромід (СТАВ) – вітамін В₁ (тіамін, VB₁) – у воді [170]. Однак, використання скандій (III) трифлату Sc(OTf)₃ (10% мол.) у н-бутанолі не виправдало себе як при звичайному нагріві, так і при мікрохвильовому (експерименти 13 та 14). Але при восьмигодинному нагріванні у киплячій воді суміші реагентів з додаванням СТАВ та тіаміну (10% мол. кожного) було виділено **4a** з невеликим виходом (експеримент 15).

Виявилось, оптимальний вихід цільової сполуки спостерігається після нагрівання реакційної суміші протягом 4 годин (експерименти 16-22). Необхідність додавання надлишку реагентів знижувала атомну економію, і тому були також проведені експерименти по підборі оптимального співвідношення вихідних сполук. Найбільш компромісним варіантом є використання сполук **1:2a:3** у молярному співвідношенні 1:1:2 [171].

Для того, щоб перевірити факт необхідності запропонованих каталізаторів, ми провели експерименти 23 та 24, і несподівано виявилось, що всупереч уже опублікованій інформації для подібних реакцій [170], [172], присутність тіаміну (експеримент 23) знижує вихід продукту, а СТАВ не впливає на вихід взагалі (експеримент 24).

Для зменшення часу реакції ми звернулися до альтернативних методів активації, а саме мікрохвильового опромінення, варіюючи температуру процесу та його час, а також співвідношення реагентів (експерименти 25-34). На основі одержаних численних експериментальних даних було показано, що найкращими умовами для багатокomпонентної реакції діаміноурацилу **1**, анісового альдегіду **2a** та ацетилацетону **3** є нагрівання суміші реагентів у співвідношенні 1:1:2 у мікрохвильовому полі у воді без каталізатору протягом 10 хвилин при 180°C. ¹H ЯМР спектр отриманого продукту свідчив, що у виділеному осаді знаходились вихідні речовини – альдегід **2a** та діаміноурацил **1**, які не прореагували. Для очистки продукту до реакційної суміші перед виділенням додавався розчин натрій гідрогенсульфіту (експеримент 34), який прореагував з надлишком альдегіду, десорбувавши його з осаду кінцевого продукту, а також розчинив 2,6-діаміноурацил.

**МХ синтез 5-заміщених-2-аміно-6-ацетил-7-метил-5,8-
дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів 4**

 4а , 66%	 4б , 59%	 4в , 76%	 4г , 76%	 4г , 61%
 4д , 61%	 4е , 63%	 4е , 66%	 4ж , 60%	 4з , 61%
 4и , 62%	 4і , 71%	 4к , 76%	 4л , 51%	 4м , 83%
 4н^а , 42%	 4н'^а , 42%	 4о , 68%	 4п , 63%	

^асполуки **4н** та **4н'** були отримані в одному експерименті

Для оцінки меж застосування розробленої методики були проведені експерименти з іншими заміщеними альдегідами, у тому числі гетероциклічними (Таблиця 2.2). Більш високі виходи спостерігаються при використанні альдегідів з електронакцепторними замісниками (–M та –I-ефекти, сполуки **4в,г,і**). З іншого боку, присутність замісників в *орто*-положенні до

альдегідної групи у вихідних бензальдегідах також підвищує вихід (якщо порівнювати виходи **4д** та **4і**, також **4а**, **4к** та **4м**). Реакція 2,6-діаміноурацилу **1** (2 екв.), ацетилацетону **3** (2 екв.) та терафталевого альдегіду **2н** (1 екв.) призвела до утворення суміші моно- (**4н'**) та біс- (**4н**) продуктів у молярному співвідношенні 1:1.

2.2 Синтез 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону та дослідження його хімічних властивостей

Похідні піримідинів є досить популярними сполуками, і тому існує велика кількість методів їх синтезу, які відточувалися роками. Відомі дуже ефективні методи одержання амінованих [173], [174], галогенованих [175] та алкілованих [176] піримідинів. Тим не менше, нам не вдалося знайти інформації щодо синтезу та властивостей простого похідного піримідину: 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-она (**5**), або «триаміноурацил», показаний як (**5'**) (рис. 2.1) [177].



Рисунок 2.1. Таутомерні форми сполуки **5**.

Тому, можна констатувати, що сполука **5** синтезована нами вперше реакцією аміногуанідину **6** з етилціанацетатом **7** (схема 2.2) за аналогією із синтезом діаміноурацилу **1**. Через асиметричність молекули аміногуанідину, можна запропонувати дві можливі структури утвореного продукту: ізомери **5** та **5б**; утворення саме ізомеру **5** було підтверджено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 2.2).

Було показано, що сполука **5** добре розчинна у воді та оцтовій кислоті, помірно розчинна в метанолі, великих об'ємах етанолу, етилацетату,

диметилсульфоксиду та диметилформаміду, але нерозчинна в більшості інших органічних розчинниках, таких як бензен, толуен, ацетонітрил, метиленхлорид, хлороформ та тетрагідрофуран, що накладає значні обмеження для її подальших перетворень.

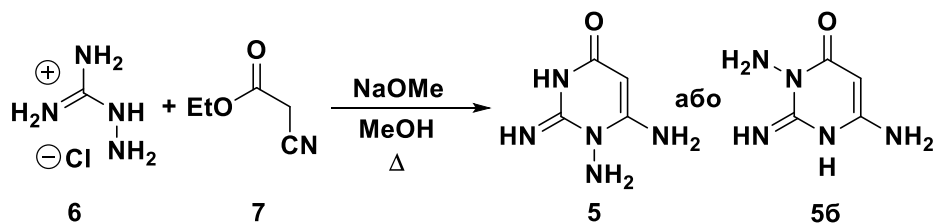


Схема 2.2

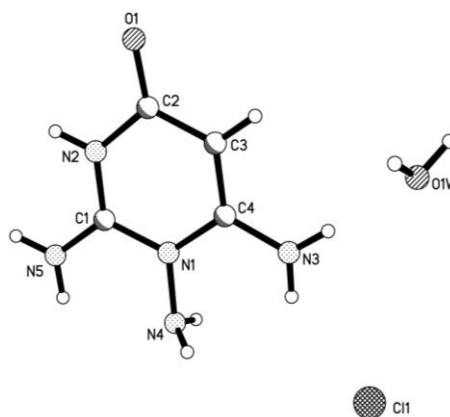


Рисунок 2.2. Молекулярна будова сполуки **5** у формі гідрохлориду моногідрату за даними РСД.

Структура 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону (**5**) дозволяє припустити, що ця сполука може проявляти властивості мононуклеофілу, 1,3- та 1,4-бінуклеофілу (рис. 2.3). Існують методи алкілювання [178] та ацилювання [179] схожих (полі)аміноазинів як мононуклеофілів, відомі реакції таких сполук з халконами в ролі 1,3- та 1,4-бінуклеофілів з утворенням діарилтетрагідропіридо[2,3-*d*]піримідинів та діазепінів [180] відповідно. Набір хімічних реакцій, які були вивчені, включали у себе перевірку схильності сполуки **5** до реакцій алкілювання та ацилювання,

галогенування, а також деяких інших дво- та трикомпонентних реакцій для доказу здатності **5** виступати у ролі моно- та бінуклеофілу [181].

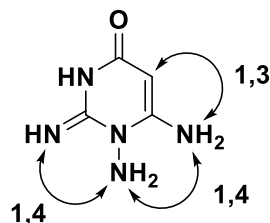


Рисунок 2.3. Нуклеофільні центри сполуки **5**.

Як алкілюючі агенти нами були використані іодометан та диметилсульфат, які відрізняються за своєю жорсткістю, і тому можуть бути схильними алкілювати нуклеофіли різної поляризованості та питомою електронною густиною, а також 2-бромо-1-фенілетан-1-он (ω -бромоацетофенон). Тим не менше, навіть використання такої сильної основи як гідрид натрію і застосування мікрохвильового опромінення як альтернативного методу активації показало, що сполука **5** має дуже низьку спорідненість до алкілюючих агентів, оскільки виявити продукти алкілювання в усіх проведених експериментах не вдалось. Таким чином, схоже що аміногрупи сполуки **5** мають недостатню нуклеофільність навіть в сильноосновних умовах. Таке спостереження є досить незвичним, беручи до уваги реакційну здатність близького за структурою діаміноурацилу **1** та інших аміноазинів.

Наступним шагом наших досліджень було вивчення здатності сполуки **5** до ацилювання; як ацилюючі агенти були використані ацетилхлорид, оцтовий ангідрид, трифлуорооцтовий ангідрид, бензоїлхлорид, оксалілхлорид та хлороацетилхлорид. Лише кип'ятіння сполуки **5** в оцтовому ангідриді протягом 48 годин (схема 2.3) призвело до утворення *N*-(2-метил-5-оксо-4,5-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-іл)ацетаміду **8**. При цьому вихідний амін **5** проявив властивості як моно-, так і 1,4-бінуклеофілу.

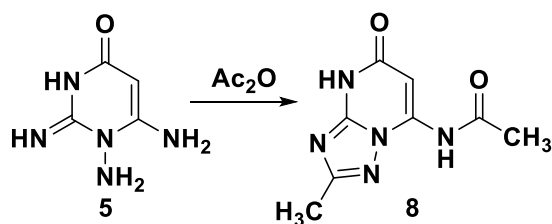


Схема 2.3

Будова сполуки **8** була підтверджена за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії та рентгеноструктурного дослідження (рис. 2.4).

Застосування інших ацилюючих агентів не призвело до хімічного перетворення, а з реакційних сумішей були виділені лише вихідні сполуки. Незважаючи на те, що ацилгалогеніди, виходячи із засад теоретичної органічної хімії, є більш активними ацилюючими агентами, ацетилхлорид, на відміну від оцтового ангідриду, у різних умовах виявився нереакційноздатним по відношенню до сполуки **5**.

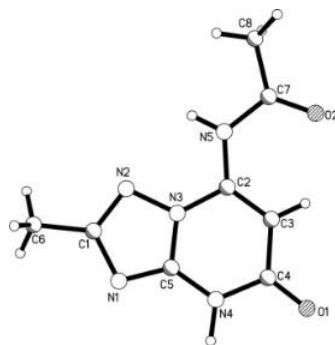


Рисунок 2.4. Молекулярна будова *N*-(2-метил-5-оксо-4,5-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-іл)ацетаміду **8** за даними РСД.

Безрезультатними також виявились і пряме бромовання та іодування 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону (**5**) за різних умов, у тому числі в окиснюючому середовищі, а також бромовання з використанням *N*-бромосукциніміду [182].

Реакція сполуки **5** з кислотою Мельдрума **9** проводилася за різних умов, причому використовувалися різноманітні методи активації реакції, у тому числі ультразвукове випромінення. Лише кип'ятіння впродовж тривалого часу суміші

сполук **5** та **9** у воді призвело до виділення дигідрату малонату **5** у вигляді жовтих кристалів **10** (схема 2.4). Будова солі **10** також була підтверджена за допомогою РСД (рис. 2.5).

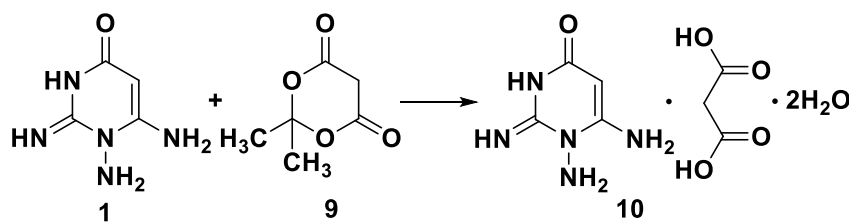


Схема 2.4

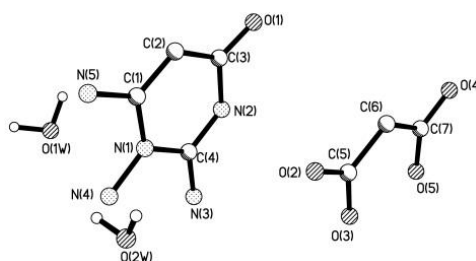


Рисунок 2.5. Молекулярна будова 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону малонату дигідрату **10** за даними РСД.

Аміни, особливо ароматичні, в реакціях з альдегідами зазвичай легко утворюють азометини [183]. Тим не менше, при використанні 4-метилбензальдегіду як карбонільної компоненти в реакції зі сполукою **5** нам не вдалося виділити будь-який продукт взаємодії в умовах і кислотного (розбавлена хлоридна кислота), і основного (піперидин в ізопропанолі) каталізу.

Літературний огляд також показує, що сполуки зі структурою, схожою на **5**, порівняно легко реагують с α,β -ненасиченими кетонами, наприклад, халконами, а також їх дибромопохідними [180], утворюючи продукти циклоконденсації. Нажаль, продукти взаємодії 4-хлоро-4'-метилхалкону та 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону **5** не були отримані при проведенні експерименту за різноманітних умов, в тому числі з використанням кислотного та основного каталізу, мікрохвильового та ультразвукового опромінення. Очевидно, нуклеофільність атому Карбону у положенні 4 є

недостатньою для атаки спряженої системи халкону та утворення адукту Міхаеля; 2- та 6-аміногрупи також інертні до атаки цинамоїльним фрагментом ненасиченого кетону.

Тим не менше, сполука **5** вступила в ролі 1,3-бінуклеофілу в реакції з більш активною ариліденпіровиноградною кислотою **11**. Так, кип'ятіння еквімолярної суміші сполук **5** та **11** в льодяній оцтовій кислоті протягом 2 годин (схема 2.5) призвело до утворення жовтого осаду, який може являти собою один з ізомерів **12** – **12a** або **12b**, або навіть їх суміш. Для визначення структури продукту були проведені детальні ЯМР-дослідження [181].

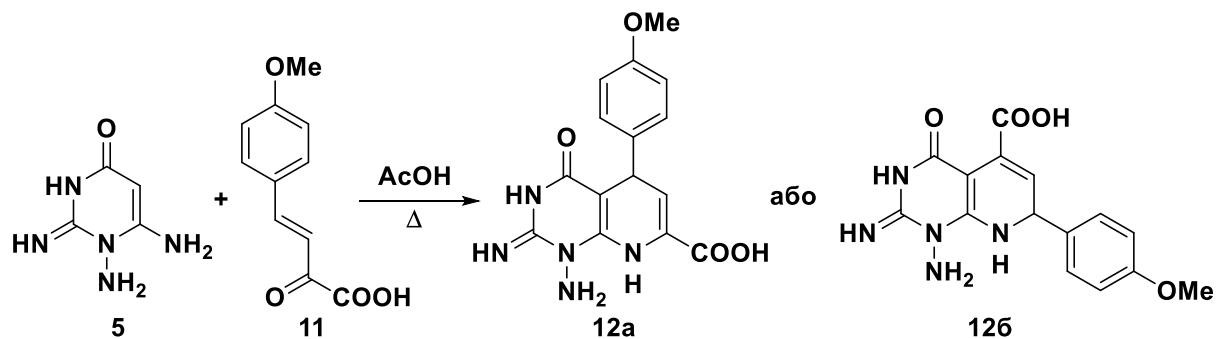


Схема 2.5

Перш за все, спектр 2D COSY сполуки **12** не містить крос-піку між метиновим протоном та 8-NH-групою, який очікувався би у випадку сполуки **12b**. Додатковим доказом є хімічні зсуви ^1H ЯМР етиленового протону у положенні 6 та амінного протону у положенні 8, на магнітне оточення яких вплинули електронні ефекти сусідніх груп (рис. 2.6). Очевидно, електроноакцепторна карбоксильна група та електронодонорна 8-NH аміногрупа входять в ту ж саму спряжену систему, що і атом карбону 6-CH в молекулі **12a**: карбоксильна група повинна збільшувати значення хімічного зсуву сигналу 6-CH, в той час як аміногрупа за рахунок свого +M-ефекту це значення зменшує, зсуваючи сигнал 6-CH протону у більш сильне поле. Таким чином, можна передбачити положення 6-CH протону у проміжку 5-7 м. ч. В той же час, сигнал 6-CH протону в сполуці-ізомері **12b** знаходився би у більш

слабкому полі, оскільки електроноакцепторна карбоксильна група також входить в спряження з π -системою при 6-СН атомі карбону, але спряження не спостерігається для електронодонорної аміногрупи. Більш того, хімічний зсув 8-НН групи в сполуках типу **12a** та **12b** був розглянутий і описаний у публікації [184]. Було встановлено, що для структур типу **12a** хімічний зсув сигналу 8-НН знаходиться в регіоні 9-10 м. ч., а у випадку сполук типу **12b** цей сигнал перебуває у більш сильному полі з хімічним зсувом близько 2-3 м. ч. Для сполуки **12** синглет 8-НН протону має хімічний зсув 8,20 м. ч., що є ще одним аргументом у користь структури **12a**. Також, літературний огляд показує [150], що схожі двокомпонентні реакції аміноазолів та аміноазинів частіше за все приводять до утворення сполук, подібні до **12a**.

Таким чином, 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он у реакції з ариліденпіровиноградною кислотою реагує як типовий 1,3-бінуклеофіл, утворюючи при цьому 1-аміно-2-іміно-5-(4-метоксифеніл)-4-оксо-1,2,3,4,5,8-гексагідропіридо[2,3-d]піримідин-7-карбонову кислоту (**12a**), а інші нуклеофільні центри в даній реакції участі не беруть.

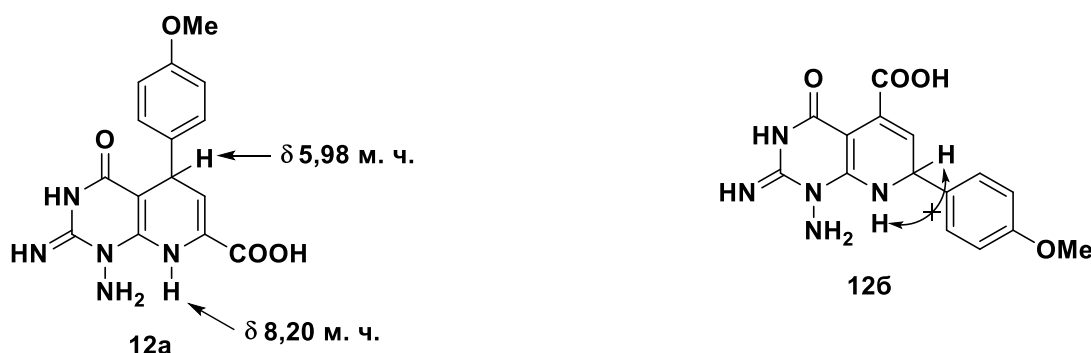


Рисунок 2.6. ЯМР-дослідження сполуки **12**.

Похідні урацилу дуже відомі своєю здатністю вступати в багатокомпонентні реакції, як у випадку 2,6-діаміноурацилу **1**. Беручи до уваги низьку реакційну здатність 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону **5**, вивчення реакції цього похідного піримідину у трикомпонентній реакції з СН-кислотами та альдегідами мало значний інтерес. Було виявлено, що взаємодія

сполуки **5** з 4-метоксибензальдегідом **2a** та димедоном **13a** у воді при 180°C під дією мікрохвильового випромінення протягом 10 хвилин веде до утворення продукту **14aa** з виходом 60% (Схема 2.6). Заміна розчинника та методу активації не призвело до підвищення ефективності реакції.

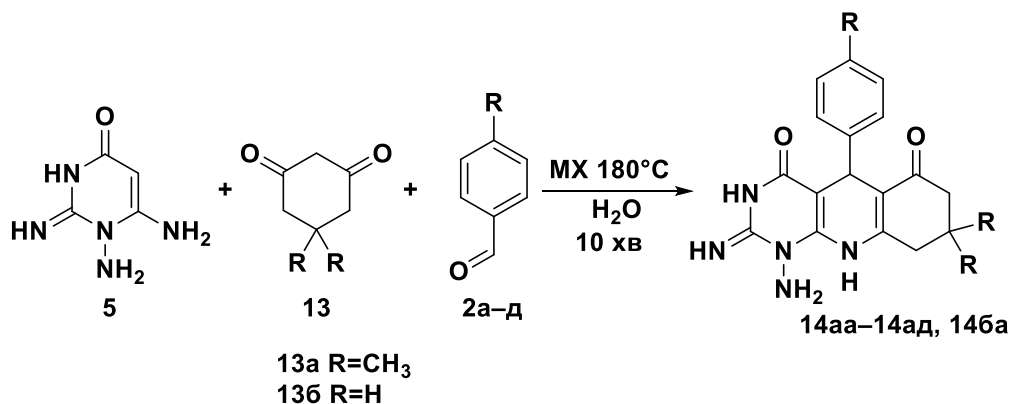


Схема 2.6

¹H ЯМР спектр сполуки **14aa** показав, що вона забруднена вихідними речовинами – альдегідом **2a** та димедоном **13a**. Очищення відбувалося за допомогою розчину гідрогенсульфіту натрію, як і для сполук **4**. За розробленою методикою отримано також сполуки **14аб-14ад**, виходячи з відповідних альдегідів **2б-д** (Таблиця 2.3).

Відомо [185], що кислоти Льюїса часто використовують як катализатори в аналогічних реакціях гетероциклізації. Оскільки середовищем синтезу була вода, а FeCl₃ або ZnBr₂ та інші подібні солі часто легко гідролізуються і втрачають здатність до каталізу, необхідно було використовувати водостійку кислоту Льюїса, тому був обраний Yb(OTf)₃. Застосування трифлату ітербію (III) допомогло підвищити вихід продукту гетероциклізації, але, з іншого боку, воно також призвело до комплексоутворення продукту **14** з іоном f-металу, який дуже важко зруйнувати. Останній факт є беззаперечним свідомством того, що одержані піримідо[4,5-*b*]хіноліни **14** можуть бути ефективними лігандами для іонів важких металів [186].

Наступним шагом наших досліджень була заміна димедона **13a** на його близький аналог – 1,3-циклогександіон **13б**. Реакційна здатність останнього з оглядом на схожість структури також виявилися аналогічною – реакція між сполукою **5**, 4-метоксибензальдегідом **2a** та циклічним дикетоном **13б** у вищеописаних умовах призвела до утворення продукту **14ба**, хоча і з більш низьким виходом (Таблиця 2.3), ніж для сполуки **14аа**. Таку різницю можна пояснити, зокрема, більшою розчинністю **14ба**.

Таблиця 2.3

Трикомпонентні реакції між 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-оном (5), циклічними дикетонами (13), та ароматичними альдегідами 2 (схема 2.6).

Продукт	R	Вихід у МХ, %	Вихід з кат. Yb(OTf) ₃ , %
9аа	OMe	60%	75%
9аб	Cl	42%	73%
9ав	H	48%	56%
9аг	NMe ₂	24%	30%
9аг	COOH	66%	72%
9ад	COOMe	56%	65%
9ба	OMe	41%	-

Багатокомпонентні реакції за участі кислоти Мельдрума **9** можуть приводити до різноманітних продуктів через її високу реакційну здатність та нестабільність за високих температур, і тому контроль селективності таких реакцій є актуальною проблемою для органічного синтезу [149], [187]–[189]. Але при проведенні трикомпонентної взаємодії сполуки **5**, альдегіду **2a** та кислоти Мельдрума **9** нам не вдалося виділити індивідуального продукту реакції, що можна пояснити розкладанням останньої за температур, коли сполука **9** стає реакційноздатною.

Дуже схожі результати були отримані, коли замість циклічних 1,3-дикетонів були використані ациклічні аналоги **15**, включаючи ацетилацетон **15a**, етилціаноацетат **15б** та ацетоацетанлід **15в**: взаємодія цих сполук зі сполукою **5** та ароматичними альдегідами **2** призвела до утворення нероздільної суміші, при цьому спроби оптимізувати синтетичну методику (заміна розчинника, зміна температури, часу мікрохвильового нагріву та каталізатору) виявилися невдалими та не призвели до збільшення селективності реакції (схема 2.7).

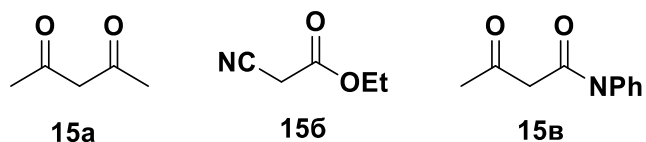


Схема 2.7

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Розроблено методику трикомпонентного мікрохвильового синтезу похідних піридо[2,3-*d*]піримідинів з 2,6-діаміноурацилу, ацетилацетону та різноманітних ароматичних та гетероароматичних альдегідів. Методика виявилася відтворюваною для широкого набору вихідних речовин та дозволяє швидко одержувати цільові гетероцикли з доволі високими виходами, атомною економією, малою кількістю відходів та водою у ролі розчинника. Мікрохвильове випромінення як метод активації даної хімічної реакції також має перевагу над звичним термічним нагрівом з точки зору збереження енергії та ККД [190], [191]. Всі ці аспекти дають можливість для подальшого використання розробленої методики через більшу відповідність принципам «зеленої» хімії та меншої шкоди для навколишнього середовища. Аналогічно можуть також бути отримані похідні піридо[2,3-*d*]піримідинів при використанні інших похідних урацилу та СН-кислот, наприклад, барбітурової кислоти, циклічних 1,3-дикетонів, малонодінітрилу, і інших гетероциклів.

2. Раніше неописаний 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1*H*)-он **5** за результатами комплексу проведених експериментів показав надзвичайно низьку реакційну здатність у порівнянні до його структурних аналогів. Сполука **5** реагує тільки у двокомпонентному приєднанні за Міхаелем з ариліденпіровиноградною кислотою з наступною циклізацією та утворенням основи Шиффа, а також у трикомпонентній взаємодії з карбонільними сполуками та деякими активними СН-кислотами у досить жорстких умовах, що дає змогу одержати похідні 5-арилгексагідропіридо[2,3-*d*]піримідину. Аміногрупи сполуки **5** також активні лише по відношенню до таких електрофілів, як іон Гідрогену, утворюючи солі органічних кислот, наприклад, малонові.

Основні положення розділу викладені у публікаціях автора [168], [171], [177], [181], [182], [186], [192].

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ПОЛІНІТРОГЕНОВМІСНИХ СПОЛУК- КОМПЛЕКСОНІВ

3.1 Синтез похідних 1-(3-(1,2,3-триазол-4-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)тетразолу

1,2,3-Триазоли та 1,2,4-триазоли, тетразоли та інші полінітрогеновмісні гетероцикли відомі своєю здатністю утворювати досить стабільні комплекси з іонами металів, зокрема елементами d- та f-блоків Періодичної системи. Багато цих молекул є електронадлишковими гетероциклами, які до того ж містять атоми Нітрогену піридинового типу, а тому можуть проявляти властивості основ Льюїса, утворюючи стабільні сполуки за кислотно-основним типом взаємодії з кислотами Льюїса – полізарядними іонами важких металів. Два та більше поліазольних або поліазинових фрагменти, сполучені разом, повинні мати ще більшу комплексоутворюючу здатність на одиницю кількості речовини, аніж окремі молекули. Такі активні ліганди, закріплені на поверхні якогось твердого носія, можуть добре слугувати меті вилучення іонів металів з розчину для моніторингу вмісту цих іонів, а також для очищення вод, зокрема техногенно забруднених природних, від таких одних з найшкідливіших відходів промисловості.

З оглядом на це, нами вирішувались завдання щодо синтезу ряду речовин, які містять фрагменти поліазольних, з'єднаних один з одним, введення до молекул таких сполук якорних груп, за допомогою яких їх можна було б закріпити на поверхні твердого носія, а також розробки матеріалу, що містить ці гетероцикли, привиті на поверхню твердого носія. Як модельні гетероцикли розглядалися 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, тетразол, 1,3,4-гіадіазол, піридин, піримідин та деякі інші.

Вихідними сполуками слугували заміщені різноманітні реагенти, зокрема аніліни та бензилхлориди, пропаргілова та фенілпропаргілова кислота, аміногуанідин, тіосечовина та роданід амонію, аміноазоли, аміноазини та

продукти їх трикомпонентної гетероциклізації, описані у попередньому розділі, халкони, амоніак, альдегіди, а також азид натрію та ортомурашині естери. Використовуючи ці сполуки, нам вдалося синтезувати кожний з описаних модельних гетероциклів.

Одним з напрямків нашого дослідження був синтез сполуки, яка б містила одночасно 1,2,3-, 1,2,4-триазольні та тетразольний фрагмент. Найпростішим та найелегантнішим методом синтезу 1,2,3-триазольного фрагменту є азид-алкінове циклоприєднання під дією солей купруму(I) як каталізаторів; 3-аміно-1,2,4-триазоли можна синтезувати гетероциклізацією аміногуанідину з карбоновими кислотами [193], а тетразол – методом Гапоніка, функціоналізуючи аміногрупу за допомогою ортомурашиного естеру та азиду натрію. З оглядом на ці методи, а також обрані вихідні речовини, з усіх можливих варіантів комбінації гетероциклічних фрагментів був вибраний 1-(3-(1-заміщений-1,2,3-триазол-4-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)тетразол (**16**) [194].

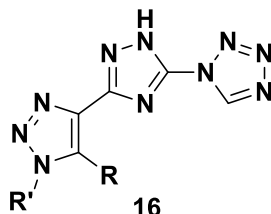


Схема 3.1

Для такої сполуки можна запропонувати декілька шляхів синтезу, і основні з них приведені на схемі ретросинтетичного аналізу 3.2.

Першою спробою зібрати за допомогою обраних реакцій та речовин кінцеву молекулу було слідування шляху 1 (схема 3.2), а саме через взаємодію пропаргілової кислоти **17** з аміногуанідином **18**, в ході якої повинен був утворитися 5-аміно-3-етініл-1,2,4-триазол **19**, який в подальшому планувалося вводити у реакцію з органічними азидами для формування 1,2,3-триазолу та з ортомурашиним естером і натрій азидом для замикання тетразольного циклу у сполуці **16** (схема 3.3). Тим не менше, після реакції утворювалася нерозділена

суміш сполук, в ЯМР спектрах якої не виявлені сигнали бажаного продукту, натомість, скоріш за все, утворювались продукти спряженого приєднання аміногуанідину **18** до пропаргілової кислоти **17**.

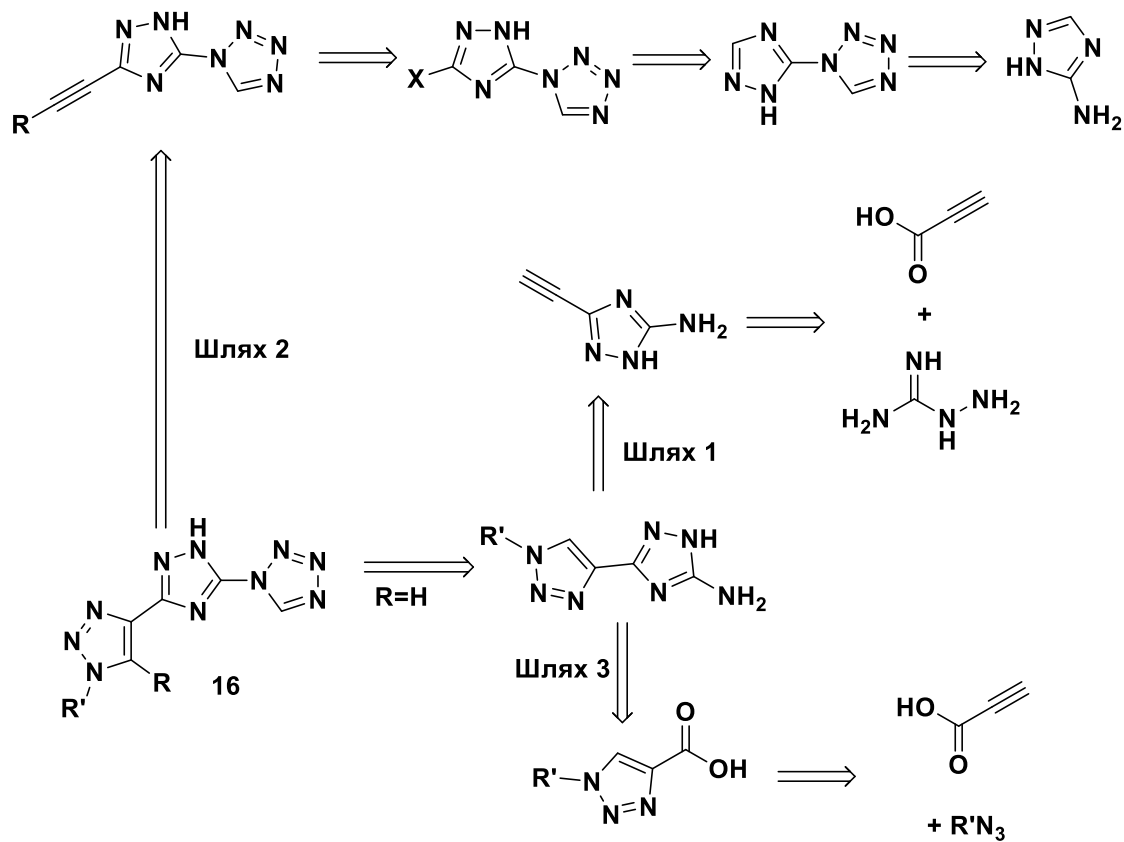


Схема 3.2

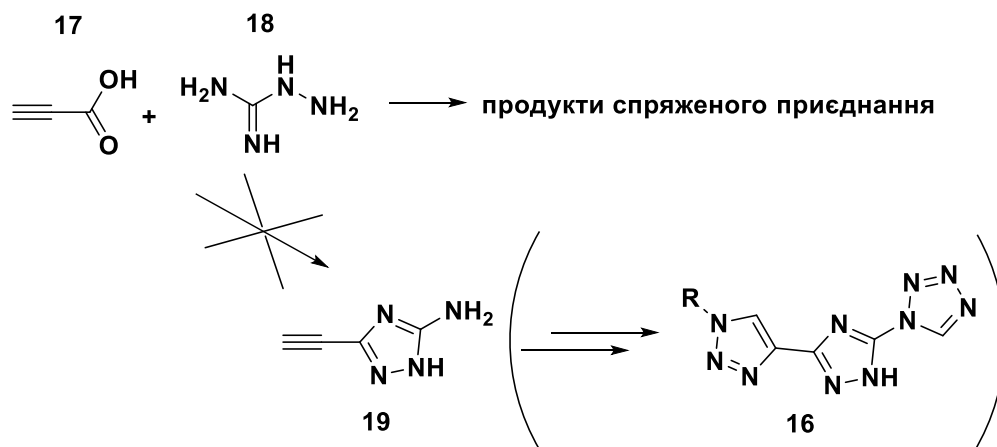


Схема 3.3

Інший шлях 2 (схема 3.2), що було випробувано, полягав у синтезі 1,2,4-триазолілтетразолу **23**, який далі селективно бромується в 1,2,4-триазольний цикл (схема 3.4). Для введення 1,2,3-триазольного фрагменту планувалося використати реакцію Соногашири та у подальшому модифікувати введений потрібний зв'язок за допомогою азид-алкінового циклоприєднання [195].

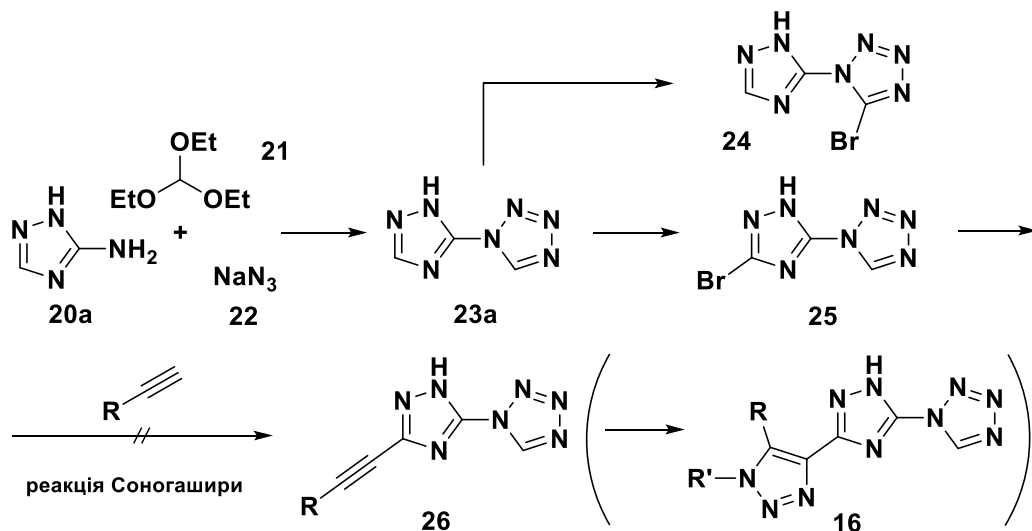


Схема 3.4

Для бромовання 1,2,4-триазолілтетразолу **23** було випробувано декілька методик. Виявлено, що пряме бромовання елементарним бромом у водному або органічному середовищі у присутності основи, а також застосування більш м'якого бромуючого агенту піридиній броміду перброміду (PvHBr₃) приводить до утворення суміші продуктів заміщення атому Гідрогену на Бром як у триазольному **25**, так и в тетразольному фрагменті **24**. Селективність була досягнута лише при використанні N-бромосукциніміду в тетрахлорометані на льодяній бані. На жаль, подальша спроба ввести отриманий 1-(3-бromo-1,2,4-триазол-5-іл)тетразол **25** у реакцію Соногашири з фенілацетиленом не призвела до позитивного результату – з реакційної суміші були виділені лише вихідні речовини. Найбільш вірогідною причиною є дезактивація паладієвого каталізатору через перекомплексування іону металу, при якій ліганд у вихідному каталізаторі заміщувався на 1,2,3-триазолілтетразольний. При цьому

результат експерименту не залежав від того, якими лігандами був оточений паладій у вихідному комплексі – $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ та $\text{PdCl}_2(\text{Me}_2\text{NPhP}(t\text{-Bu})_2)_2$. З однієї сторони, це вимушує використати інший підхід до синтезу цільової сполуки, але з іншої прямо вказує на значну комплексоутворюючу здатність сполук, що синтезуються.

Єдиним практично реалізованим шляхом синтезу кінцевих сполук виявилася шлях 3 (схема 3.2). Для того, щоб запобігти спряженому приєднанню аміногуанідину **18** до пропаргілової кислоти **17**, останню перед тим було промодифіковано за допомогою азид-алкінового циклоприєднання з органічними азидами **27** (схема 3.5). Слід зазначити, що використовувалися як заміщені фенілазиди, які були отримані з відповідних анілінів, так і бензилазиди, синтезовані з бензилхлоридів. Результати та виходи сполук вказані в таблиці 3.1 [196].

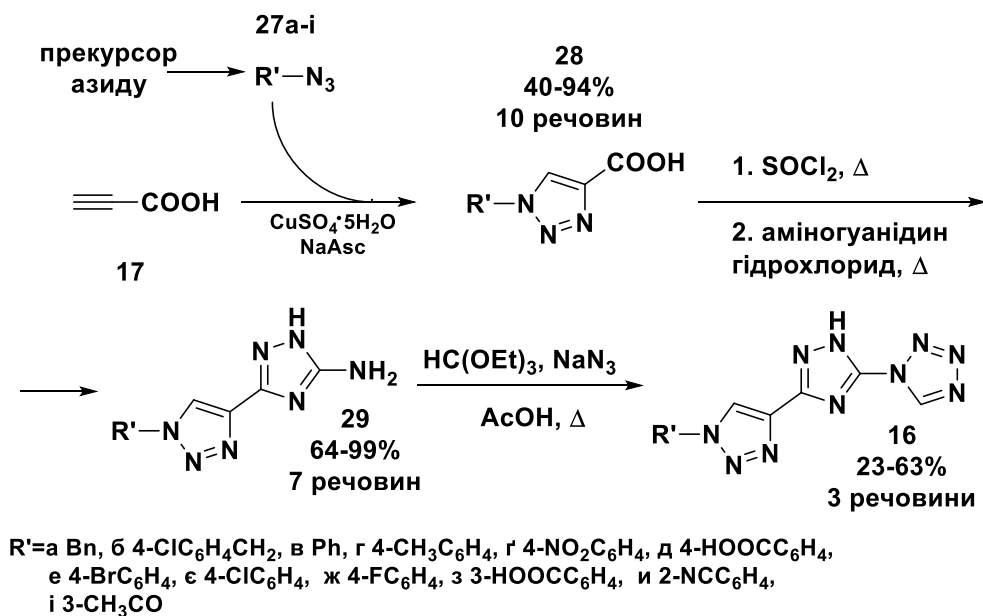


Схема 3.5

Отримана 1-заміщена-1,2,3-триазол-4-карбоксілна кислота **28** була перетворена на хлорангідрид кип'ятінням у тіонілхлориді, а далі введена в реакцію з аміногуанідин гідрохлоридом. Суміш вихідних речовин сплавлялася на масляній бані за температури 180°C протягом 2 годин, а потім поміщалася у

б-молярний розчин лугу, та нагрівалася ще 2 години за температури кипіння розчину. Аміногрупу 3-заміщеного-5-аміно-1,2,4-триазолу **29** функціоналізували за методом Гапоніка з утворенням тетразольного фрагменту.

Слід зауважити, що в наших умовах селективність кожної стадії процесу залежала від типу вихідних речовин. Так, перетворення анілінів у азиди проходило кількісно у випадку нітро- та карбокси-заміщених анілінів, галогенозаміщені фенілазиди були отримані з середніми виходами, а сам анілін та його алкільні похідні давали азиди з дуже низькими виходами. Перш за все, це пов'язано з агрегатним станом кінцевих азидів та чистотою вихідних анілінів: очевидно, що у порядку перелічення нами фенілазиди мали все меншу температуру плавлення, а аніліни підвищували свою здатність до окиснення киснем повітря через наявність донорних замісників у кільці.

Клік-реакції за участю натрій аскорбату та мідного купоросу в ролі каталізатору мали протилежну закономірність – алкіл- та галоген-похідні фенілазиду **27** реагували швидко та з високою конверсією при перемішуванні за кімнатної температури, але для деяких, в тому числі 3-карбокси-, 4-карбокси- та 4-нітрофенілазиди (**27г**), за таких умов спостерігається низька конверсія реагентів у продукт. Так, на ^1H ЯМР спектрі **28г** спостерігаються сигнали як азиду, так і триазолу із співвідношенням інтенсивностей приблизно 3 до 1 відповідно, навіть після тривалого перемішування та нагріву до 60°C протягом доби. Взаємодія азиду та пропаргілової кислоти, що активувалася за допомогою ультразвукового заглибного зонду, приводила до утворення продукту **28г** вже після 3 годин опромінення з високою конверсією та виходом. Залишки вихідного азиду **27г** при їх наявності можуть бути видалені за допомогою ацетону, у якому азид розчиняється порівняно краще, ніж триазол **28г**. Можна припустити, що використання ультразвуку покращує масоперенесення, саме цим сприяючи протіканню реакції. Не останню роль також можуть грати і

локальні підвищення температури та тиску в середовищі реакції за рахунок ефекту кавітації.

Для гетероциклізації аміногуанідину з карбоксильними кислотами явної закономірності в реакційній здатності помічено не було, але перетворення аміногрупи триазолу **29** в тетразол **16** виявилися успішними лише для трьох R' – бензил- та *para*-хлоробензил, а також для *para*-бромобеніл (табл. 3.1) [197].

Таблиця 3.1

Результати синтезу **16** та проміжних сполук **27-29**

	R'	27 , вихід, %	28 , вихід, %	29 , вихід, %	16 , вихід, %
а	C ₆ H ₅ CH ₂	87	78	63	23
б	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	99	94	99	47
в	C ₆ H ₅	41	73	74	0
г	4-CH ₃ C ₆ H ₄	78	40	84	0
г	4-NO ₂ C ₆ H ₄	94	75	суміш	-
д	4-НООСС ₆ H ₄	66	62	-	-
е	4-BrC ₆ H ₄	91	93	99	63
є	4-ClC ₆ H ₄	87	54	-	-
ж	4-FC ₆ H ₄	27 (сумарний)		56	-
з	3-НООСС ₆ H ₄	84	83	89 (суміш)	-
и	2-NCC ₆ H ₄	89	суміш	-	-
і	3-CH ₃ СОС ₆ H ₄	79	суміш	-	-

3.2 Розробка сорбенту, який містить ковалентно привиті на поверхню твердого носія поліазольні фрагменти

Маючи в активі методики послідовного синтезу похідних 1,2,3-, 1,2,4-триазолів та тетразолу, нами вирішувалась задача синтезу сполуки, яка би мала 1,2,3-триазоліл-1,2,4-триазолілтетразольний фрагмент, закріплений будь-яким

чином (ковалентно або гідрофобно імпрегнований) на поверхні твердого носія. Однак, оскільки імпрегнація потенційно може закривати комплексоутворюючі сайти у молекулі поліазолу, вибір було зроблено на створенні саме сполуки з ковалентними зв'язками між носієм та лігандом.

Основних підходів для виконання поставленої задачі можна виділити два: синтез сполуки **16**, що вже містить необхідні центри зв'язування з іонами важких металів, з додатковою якірною групою, яку можна прикріпити на поверхню твердого носія; та модифікація вже відомого твердого носія із поступовим нарощуванням поліазольних фрагментів на ньому.

Одною з найбільш доступних, відомих та ефективних гідрофільних якірних груп є гідроксиетильна, яка найчастіше вводиться в молекулу за допомогою N- або O-алкілювання хлоретанолом. Поверхня носія при цьому повинна мати здатність алкілювати або ацилювати ОН-групу гідроксиетильного фрагменту [198]. Очевидною перевагою введення такого лінкеру в молекулу є підвищення доступності нуклеофільного центру, що буде закріплено на поверхні, а також уніфікація умов введення, адже нуклеофільні властивості гідроксиетильної групи, прикріпленої до іншої частини молекули, змінюються у більш вузькому інтервалі, ніж нуклеофільні властивості безпосередньо груп, до яких прикріплюється гідроксиетил.

На жаль, умови послідовного нарощування поліазольних фрагментів є такими, що не дозволяють використання ані гідроксиетильної групи у якості якірної, ані такої групи, до якої б могла кріпитися гідроксиетильна група на останньому етапі синтезу. Гідроксиетильна група в череді перетворень була би легко окиснена, а введення захисної групи для таких малорозчинних, як виявилось, сполук додає дві стадії, і в цьому випадку не можна стверджувати про кількісні виходи стадій захисту та зняття захисту. Аміногрупа буде або ж окиснена, або ж у деяких стадіях слугуватиме реакційним центром. Саме тому

оптимальним методом синтезу необхідної сполуки є поступове введення гетероциклічних фрагментів шляхом модифікації поверхні твердого носія.

У ролі такого твердого носія було вибрано смолу Меррифільда – полі(*n*-хлорометил)стирен. Вона є досить доступною, містить хлорметильний фрагмент **33-1**, який може бути перетворений на азидометильний **33-2**, та є гідрофобною з початку, а її модифікації мають низьку розчинність у більшості розчинників, у тому числі і воді, що є найважливішим для практичного використання. Важливо відмітити, що модифікації піддавалися не всі ланки смоли Меррифільда, і тому після кожної стадії виділений продукт містив ланки, які були утворені і на цій стадії, і на всіх попередніх, що виявлялося за допомогою ІЧ-спектроскопії та рентгенофлуоресцентного аналізу.

Першою стадією модифікації смоли Меррифільда (схема 3.6) було нуклеофільне заміщення атому хлору на азидну групу. Ступінь протікання реакції моніторилася за допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу, у ході якого визначали масову частку хлору. Факт наявності у новій сполуці саме азидної групи підтверджували за допомогою інфрачервоної спектроскопії: N_3 містить характеристичну вузьку полосу поглинання при $\sim 2090\text{ см}^{-1}$. Результати РФА показали, що масова частка хлору зменшується з 19,2-22,0% до 1,9-2,3%, що відповідає максимальній конверсії в 91%, при цьому масова доля інших важких елементів, які можна виявити за допомогою цього методу аналізу, не була вагомою. Слід зазначити, що таких результатів вдалося досягти при заміні розчинника з води, яка використовувалася у синтезі низькомолекулярних неpolімерних бензилхлоридів на ДМФА.

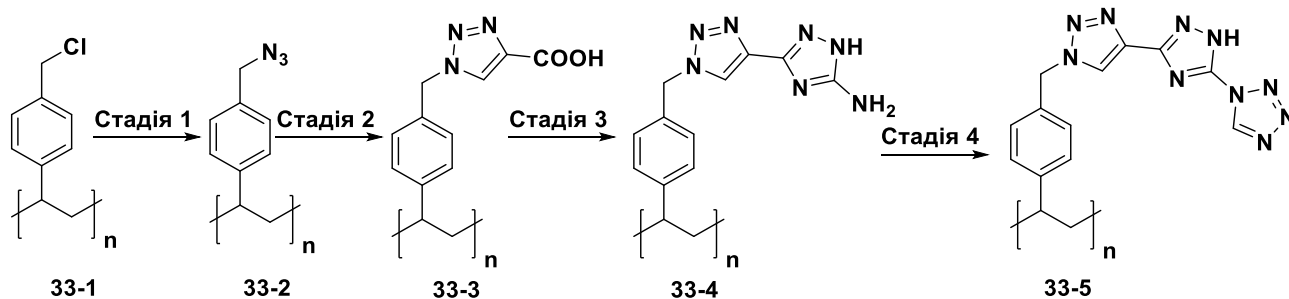


Схема 3.6

Другою стадією було 1,3-диполярне [3+2]-циклоприєднання отриманого азиду до потрійного зв'язку пропаргілової кислоти. Утворення 1,2,3-триазольних ланок **33-3** було підтверджено за допомогою ІЧ-спектроскопії, де спостерігалися характеристичні полоси поглинання при ~ 1283 та ~ 1072 cm^{-1} . Перевірялися паралельно різні умови клік-реакції: мідний купорос та натрій аскорбат у ролі відновника у суміші *трет*-бутанол/вода (1:2), купрум (I) іодид у тетрагідрофурані та купрум (I) іодид та натрій аскорбат у ДМФА за температури 60°C . Найкращі результати отримані при використанні останньої пари каталізатор/реакційне середовище, судячи із даних РФА. Основним недоліком вибраної методики є забруднення одержаного полімеру металічною міддю та її солями. Для вирішення цієї проблеми утворений комплекс обробляли надлишком 30% розчину нітратної кислоти, витримували 24 години та відфільтровували. Така процедура дозволила зменшити вміст міді за даними РФА з 2% до 0,2%. Для утвореної 1-заміщеної-1,2,3-триазол-4-карбоксільної кислоти було проведено кількісне визначення вмісту карбоксільних груп і визначено, що в 1 г утвореного полімеру міститься 0,06 ммоль COOH -груп, здатних до обміну.

Наступний крок включав утворення 1,2,4-триазольмісних ланок **33-4** в структурі смоли, що було підтверджено за допомогою ІЧ-спектроскопії: спектр містить характеристичну полосу при ~ 1088 cm^{-1} . Цікаво, що ІЧ-спектр продукту стадії 4 був схожий на спектр продукту стадії 3, що означає, що конверсія 5-аміно-1,2,4-триазольних ланок **33-4** в тетразольні **33-5** була неповною (рис 3.1).

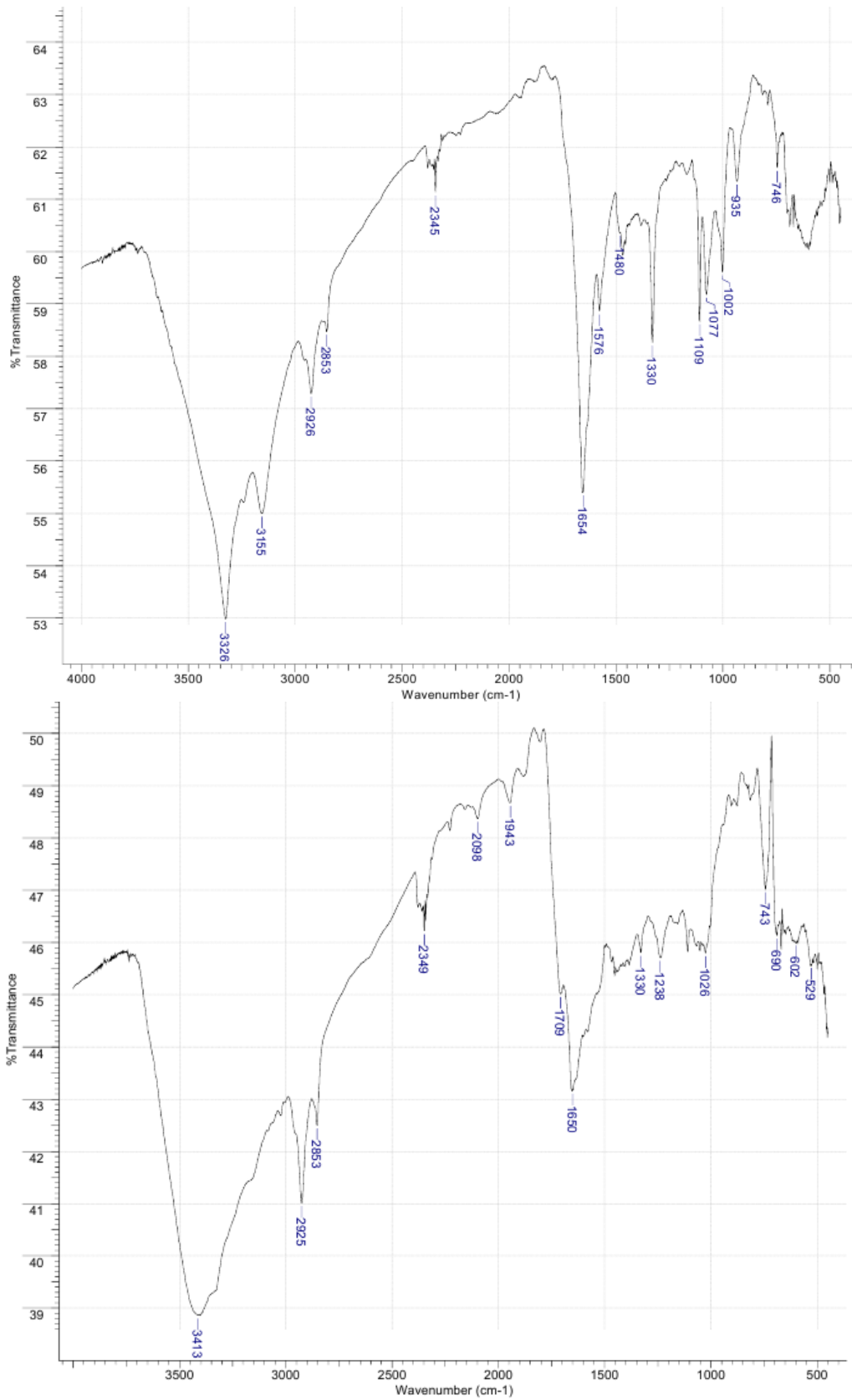


Рисунок 3.1. ІЧ-спектри продуктів стадій 3 та 4 модифікації смоли Меррифілда

Тим не менше, продукт стадії 4 проявив значно кращі комплексоутворюючі характеристики по відношенню до іонів металів, що дає нам право зробити висновок, що утворився новий фрагмент ліганду.

Для утвореного сорбенту були виміряні ступені вилучення іонів металів у залежності від багатьох факторів, що буде описано в розділі 4.

3.3 Розробка препаративної методики синтезу арилароїлацетиленів

У реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання до азидів здатні брати участь не лише термінальні алкіни, а також і нетермінальні. Особливо легко в такі реакції вступають сполуки, які мають стеричне напруження (як-то циклооктін [199]) або сполуки з поляризованим потрійним зв'язком, наприклад, арилароїлацетилен, для синтезу якого найпопулярнішою є методика, що включає взаємодію фенілацетиленів з бензоїлгалогенідами за реакцією Соногашири. На жаль, цей метод вимагає використання дорогих каталізаторів на основі паладію, а азид-алкінове циклоприєднання – рутенієвих каталізаторів. Саме тому нами була поставлена задача синтезувати заміщені 4-арил-5-ароїл-1,2,3-триазили з якомога меншими затратами.

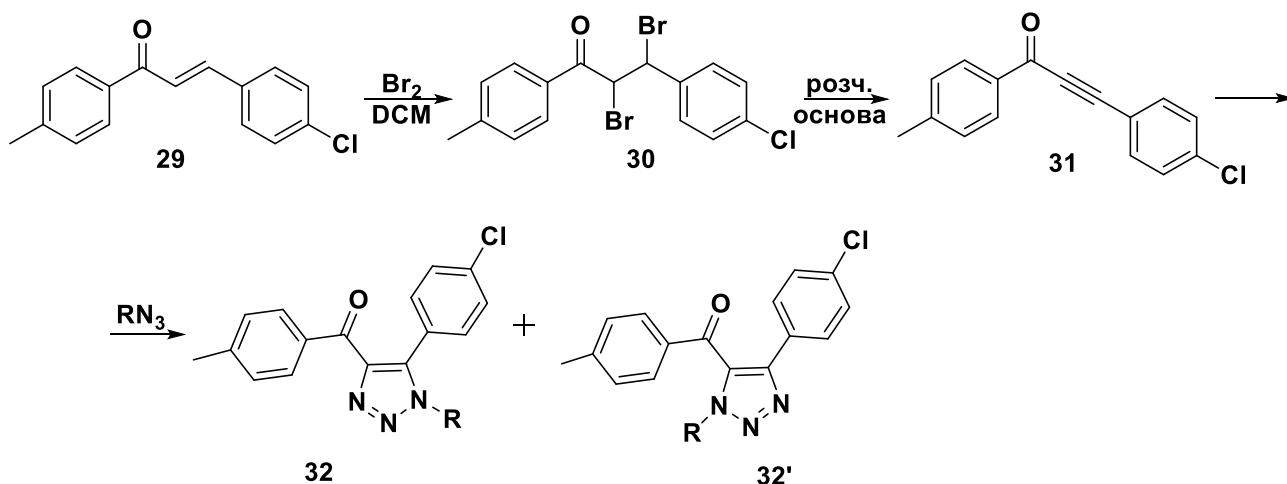


Схема 3.7

Задача синтезу вихідного для клік-реакції арилароїлацетилену також виявилася нетривіальною. Найбільш простою схемою є галогенування халконів

з подальшим їх подвійним дегідрогалогенуванням, і саме її було застосовано. Слід зазначити, що бромовання халконів проходить за тривіальних умов з кількісними виходами, за виключенням тих випадків, коли в ароматичних кільцях халкону наявні сильні електронодонорні замісники, наприклад, метокси-замісник, які полегшують електрофільну атаку. Для подібних сполук значною є домішка продуктів бромовання в електрононадлишкове ароматичне кільце. Щоб запобігти утворенню побічних продуктів, та покращити ідентифікацію продуктів дегідробромовання дигідрохалкону як модельну сполуку був вибраний 4-хлоро-4'-метилхалкон, який було введено у реакцію в різних умовах (Табл. 3.2).

Існують публікації, в яких сполука даного класу утворюється саме за такою схемою, але у суміші з іншими продуктами [200], та все ж одною з пар основа-розчинник була вибрана зв'язка триетиламін-метанол. На жаль, у більшості випадків, навіть при використанні суперосновного середовища ДМСО-КОН переважно утворювалися продукти монодегідробромовання, і реакція до кінця пройшла лише після витримування суміші протягом 48 годин за температури -15°C у тетрагідрофурані з натрій гідридом.

Отриманий 1-(*para*-толіл)-3-(4-хлорофеніл)-проп-2-ін-1-он був введений в реакцію з бензилазидом в різних умовах для отримання похідних 1,2,3-триазолу. Початкові етапи досліджень включали в себе перевірку вже існуючих методик [96], [101] для циклоприєднання до подібних нетермінальних алкінів, і лише в одному випадку ми одержали суміш регіоізомерів **32** та **32'** у співвідношенні 1:3, яку не вдалося розділити навіть за допомогою колонкової хроматографії. Дані результати можуть говорити або про низьку реакційну здатність отриманого алкіну в реакціях азид-алкінового циклоприєднання, або ж про обмеженість існуючих методик [201].

Також була здійснена спроба синтезувати цільові 1,2,3-триазоли безпосередньо з халкону як вихідної речовини, як то було зроблено для

аналогічних α,β -ненасичених кетонів [98], [99], але позитивного результату також досягнуто не було – після проходження синтезу виділялись лише непрореаговані реагенти.

Таблиця 3.2

Оптимізація умов синтезу арилароїлацетилену 3

№	Розчинник	Основа	Умови	Вихід 31
1	MeOH	MeONa	К. т.	0
2	MeOH	MeONa	US	0
3	MeOH	MeONa	Δ	0
4	MeOH	MeONa	MW 120°C	0
5	MeOH	KOH	Δ	0
6	EtOH	EtONa	К. т.	0
7	i-PrOH	i-PrONa	К. т.	0
8	t-BuOH	t-BuOK	К. т.	0
9	Толуен	Et ₃ N	К. т.	0
10	Ацетон	Et ₃ N	К. т.	0
11	MeOH	Et ₃ N	К. т.	сліди
12	DMSO	KOH	К.т.	0
13	Діоксан	NaN	-10	сліди
14	THF	NaN	-15	60%
15	THF	NaN	Δ	сліди
16	THF	NaN	Водяна баня	сліди
17	гексан	NaN	Льодяна баня	0

3.4 Синтез похідних тетразолу

Як вже було показано, аміногрупи різної природи – як ароматичні, так і аліфатичні, здатні вступати у трикомпонентну взаємодію з ортомурашиними

естерами та азидом натрію, утворюючи при цьому тетразоли (сполуки **16**, наведені вище, є окремими випадками таких тетразолів). Такі гетероцикли можна у подальшому прививати до поверхні твердого носія та використовувати в ролі комплексонів. Так, із амінів **20**, піримідинону **5**, та продукту його трикомпонентної гетероциклізації **14** були синтезовані тетразоли **23а-е** в умовах реакції Гапоніка (схема 3.8). Слід зазначити, що використовувались як моно-, так і діаміногетероцикли, та у випадку діамінопохідних утворювалися відразу дитетразолопохідні. Цікавим є той факт, що 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1*H*)-он **5** та продукт його трикомпонентної гетероциклізації **14** вступили в реакцію, в той час як їх близькі аналоги діаміноурацил **1** та продукт його трикомпонентної конденсації **4а** – ні. Це можна пов'язати з відсутністю аміногрупи гідразинового типу у сполуках **1** та **4а**; присутні аміногрупи інших типів за рахунок спряження з електронодефіцитним гетероциклом проявляють низьку нуклеофільну здатність в умовах реакції [202].

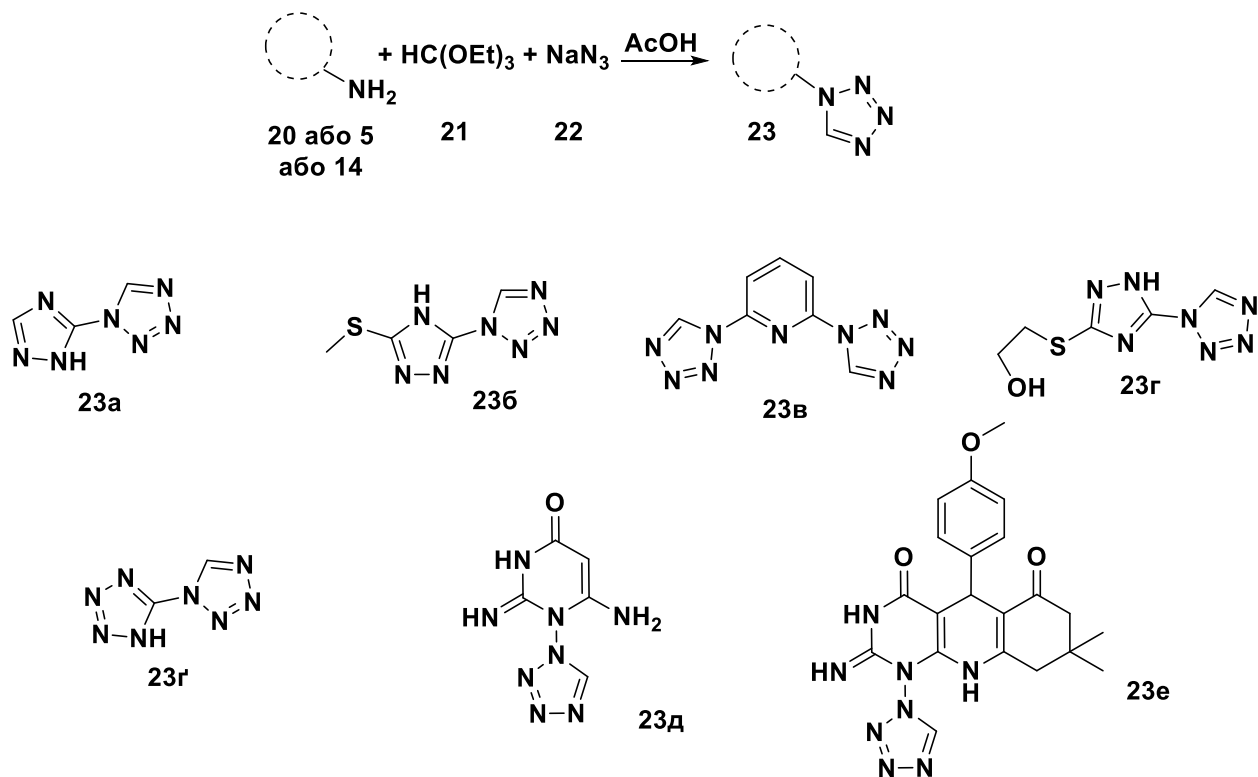


Схема 3.8

Слід зазначити, що серед інших сполук нами був синтезований тетразол **23г**, що містить якорну гідроксиетильну групу, яку можна ковалентно привити до поверхні твердого носія, такого як, наприклад, немодифікований силікагель або ж смола Меррифілда. Вихідний для синтезу **23г** амінотриазол **20г** був синтезований з роданіду амонію та гідразину за схемою 3.9 [203].

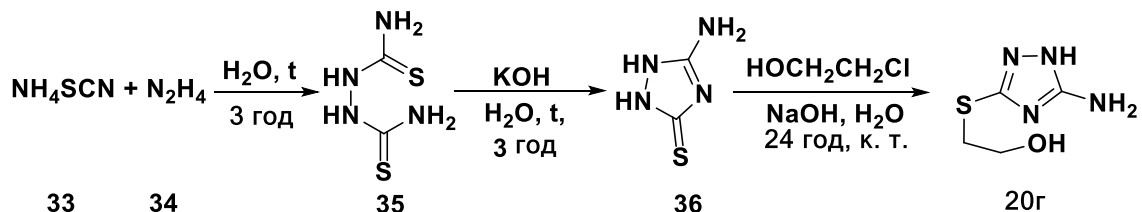


Схема 3.9

3.5 Розробка сорбентів із шифових основ саліцилового альдегіду

Саліциловий альдегід та його похідні здатні також утворювати стабільні комплекси з іонами металів як головної, так і побічної підгруп [204], [205]. Саме тому нами було синтезовано шифові основи **38**, а також сполука **40**, які окрім фрагментів альдегіду містять фрагмент нітрогеновмісного гетероциклу або ж іміногрупу відповідно (схема 3.10). Одержані сполуки здатні виступати хелаторами по відношенню до іонів металів.

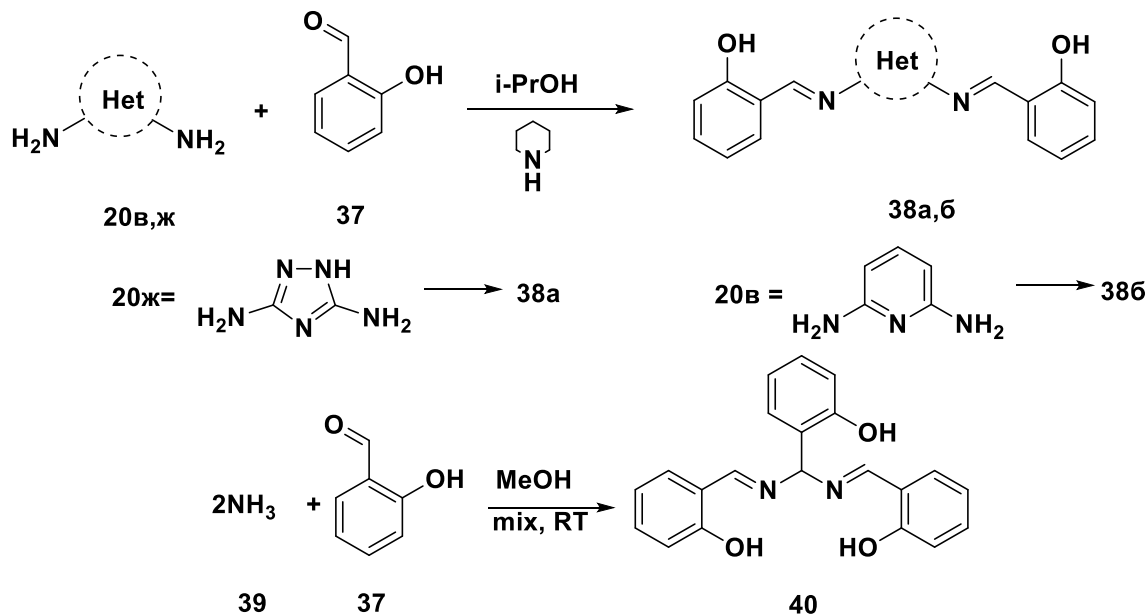


Схема 3.10

Сполуку **40** було модифіковано для можливості закріплення на поверхнях твердих носіїв, таких як силанізований силікагель та смола Меррифілда [206], [207]. У випадку силікагелю імпрегнація самої сполуки відбувалася за рахунок гідрофобних взаємодій: синтез проводився з додаванням силікагелю, твердий залишок потім було відфільтровано та промито полярними та неполярними розчинниками для видалення залишків реагентів та незакріплених молекул **40**.

Модифікація сполуки **40** для ковалентного закріплення на смолі Меррифілда **33** включала введення якорної групи до молекули комплексону, що було здійснено за допомогою модифікованого ваніліну **41** (схема 3.11). Утворені ланки **33-6** смоли здатні реагувати з аміаком та саліциловим альдегідом з формуванням ланок будови **33-7**, які є аналогом сполуки **40**.

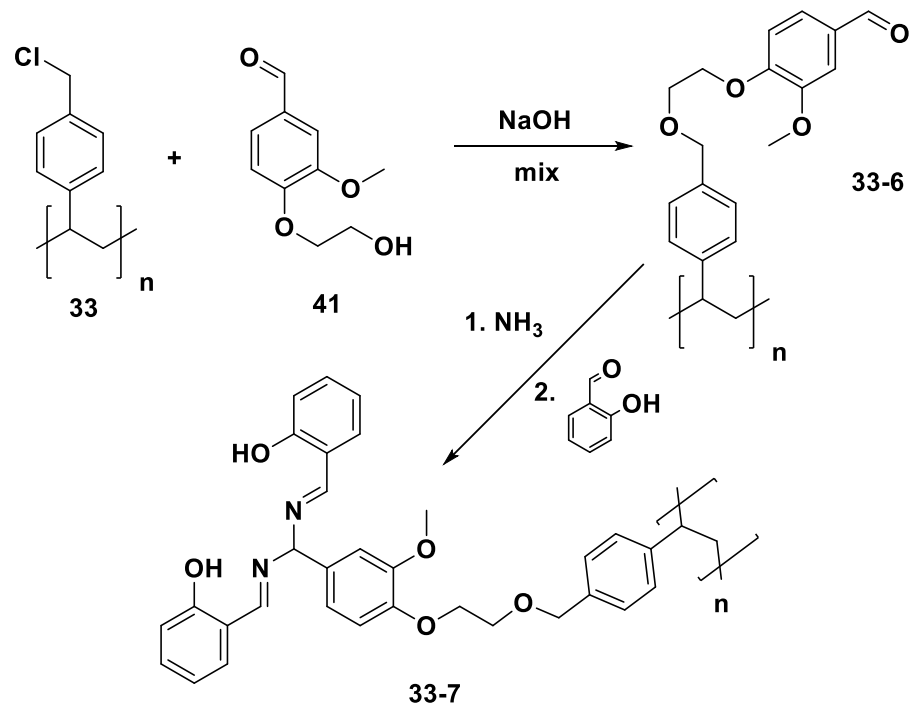


Схема 3.11

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На сьогодні існує обмежена кількість методів синтезу поліазолів та поліазинів, але комбінуванням цих реакцій можливо синтезувати сполуки, в яких присутні декілька гетероциклічних фрагментів, кожний з яких містить два та більше атомів Нітрогену. Із запропонованих схем синтезу сполуки, яка містить одночасно 1,2,3-, 1,2,4-триазольні та тетразольний фрагмент, лише одна довела свою ефективність, в той час як інші не були практично реалізовані через домінування побічних реакцій або через деактивацію каталізатору. Розроблений нами шлях полягає у послідовному введенні гетероциклічних фрагментів у молекулу: 1,2,3-триазольного за допомогою азид-алкінового циклоприєднання, 1,2,4-триазольного гетероциклізацією карбоксильної групи з аміногуанідином та тетразольного за реакцією Гапоніка. За цією схемою синтезовано ряд сполук **16** із вихідних феніл- та бензилазидів, але реакція тетразоловання успішно протікала не для усіх отриманих 3-аміно-1,2,4-триазолів, що можна пояснити низькою її розчинністю.

2. Розроблено препаративний метод одержання арилариоїлацетиленів, для синтезу яких дотепер використовували переважно реакцію Соногашири, яка потребувала використання коштовних паладієвих каталізаторів. Дегідробромовання дибромохалкону за допомогою гідриду натрію в тетрагідрофурані призвело до утворення з виходом 60% арилариоїлацетилен, який може бути використаний як реагент для подальшого азид-алкінового циклоприєднання.

3. Розширено ряд N-заміщених тетразолів, утворених з різноманітних аміноазолів та аміноазинів. Один з одержаних тетразолів, 2-((5-(1H-тетразол-1-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол, має якірну гідроксиетильну групу, яку можна використати в ролі лінкерної для привиття до поверхні твердого носія, таких як смола Меррифільда або ж силікагель.

4. Синтезовано сполуки – похідні саліцилового альдегіду, які здатні утворювати хелатні комплекси з іонами металів; для однієї з найперспективніших таких сполук – адукту амоніаку та альдегіду 2,2'-((((2-гідроксифеніл)метилен)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))дифенолу синтезовано аналог, закріплений ковалентно на смолі Меррифілда за допомогою гідроксиетильної групи.

Основні положення розділу викладені у публікаціях автора [194]–[197], [201]–[203], [206]–[212].

РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ СПОЛУК

У попередніх розділах описано синтези сполук, які здатні виступати у ролі лігандів при взаємодії з іонами металів. Логічним продовженням роботи є дослідження здатності цих сполук утворювати стабільні комплекси з іонами металів для подальшого використання їх з метою моніторингу та контролю вмісту іонів металів у водах природного та техногенного походження. В роботі вивчалися шифові основи **38** та 2-біс[(2-гідроксифенілметилен)аміно]метилфенол **40**, силанізований силікагель з імпрегнованою сполукою **40**, модифікована смола Меррифілда з ланками **33-5** та **33-7** (схема 4.1). Одержані деякі параметри комплексоутворення їх з іонами металів Cu(II), Pb(II), Cd(II), Eu(III), Sr(II).

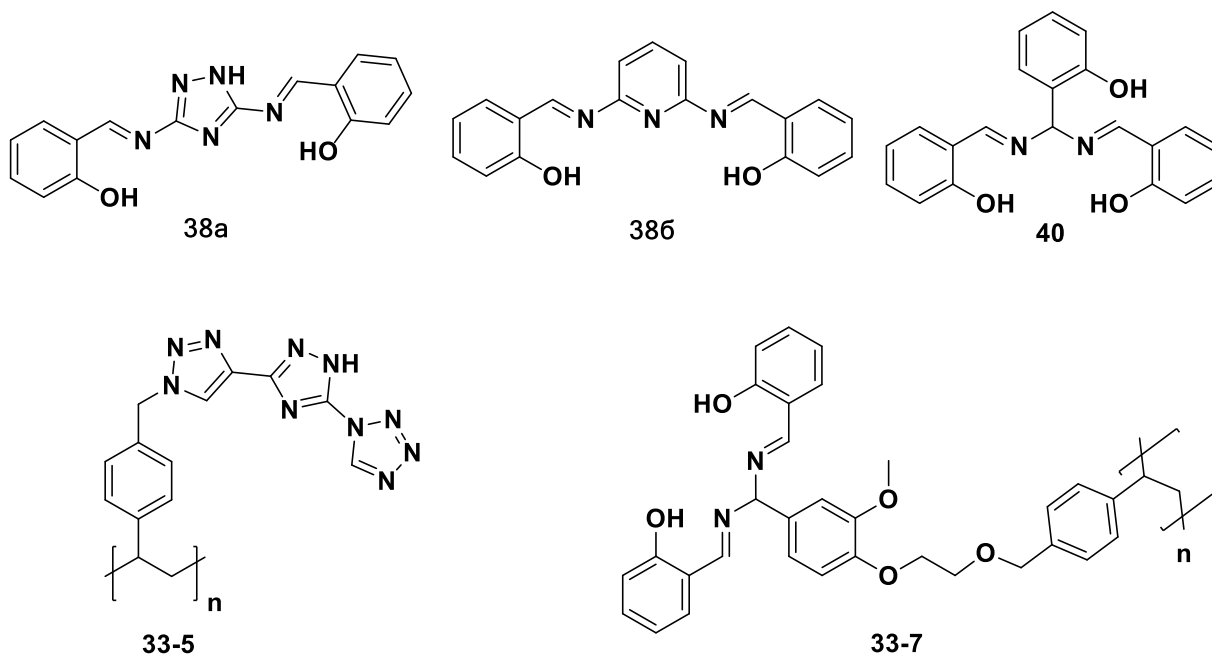


Схема 4.1

Величина рН може впливати на ступінь вилучення іонів металів через утворення гідроксокомплексів та інших, наприклад амоніачних, якщо рН доводиться до потрібного значення за допомогою водного розчину амоніаку.

Сорбція іонів комплексонами за таких умов є конкуруючим процесом. Також рН впливає на ємність сорбенту, якщо в його склад входять групи, здатні взаємодіяти з іонами H^+ або OH^- .

Для модифікованої смоли Меррифільда, що містить ланки **33-5**, було виміряно залежність ступеню вилучення від рН іонів $Eu(III)$, $Pb(II)$ та $Cd(II)$ як модельних. Результати, наведені в табл. 4.1, показують, що сорбція металів на твердому носії має тенденцію до зростання при підвищенні рН. Через можливе конкуруюче комплексоутворення та утворення осадів гідроксидів оптимальний рівень рН був вибраний якнайменшим і для подальших експериментів дослідження сорбційної активності проводилися при рН = 6,5–7 для всіх катіонів [197].

Таблиця 4.1

Залежність ступеню вилучення R іонів від рН

Eu(III)		Pb(II)		Cd(II)	
рН	R, %	рН	R, %	рН	R, %
3.52	86	2.99	42	3.08	17
4.55	96	4.25	91	4.25	52
5.36	95	5.03	98	5.20	60
6.40	97	6.12	97	6.14	67
7.23	97	7.31	96	7.22	66
8.71	97	8.51	95	8.10	67

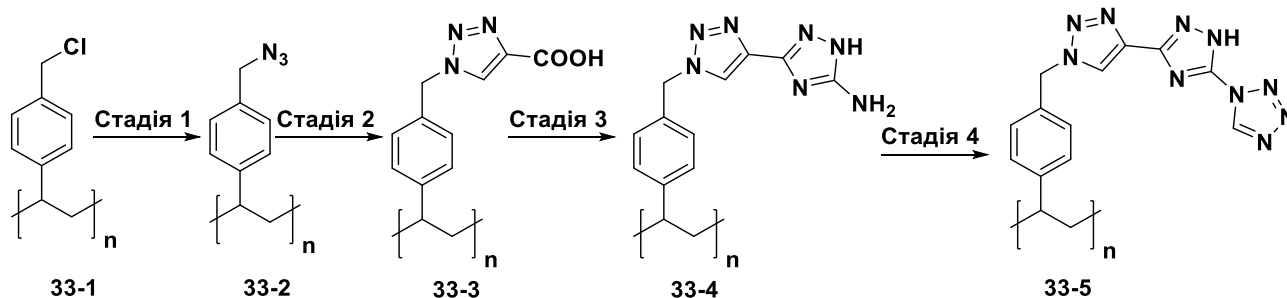


Схема 4.2

Щоби проаналізувати зміни в ступенях вилучення продуктів стадій модифікації смоли Меррифільда (схема 4.2), тим самим підтверджуючи і зміну

будови, для смол з ланками **33-3-33-5** були виміряні ступені вилучення іонів Eu(III), Pb(II) та Cd(II). Всі продукти проявили низьку активність по відношенню до іонів кадмію, ледь вилучаючи їх взагалі (рис. 4.1). Іони плюмбуму(II) мають низький ступінь вилучення продуктом стадії 3, помірний продуктом стадії 2 та високий продуктом стадії 4. Причиною цього може бути різна спорідненість іонів плюмбуму(II) до аміно- та карбоксильних груп. Незважаючи на невелику різницю в інфрачервоних спектрах смол, які були отримані після стадій 3 та 4, продукт останньої стадії має значно більшу здатність вилучати європій(III), що додатково підтверджує зміну структури гетероциклічного фрагменту через утворення тетразольного циклу.

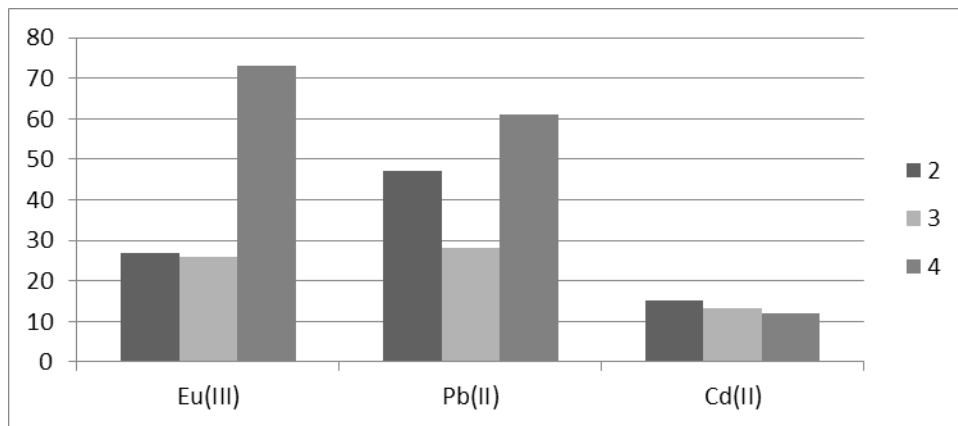


Рисунок 4.1. Ступені вилучення (R, %) катіонів модифікованими смолами, що були отримані після стадій модифікації 2-4.

Ступені вилучення іонів металів також були виміряні при варіюванні їх концентрацій (табл. 4.2). Для цього використовували продукт стадії 4, а іонами, які аналізували, були європій(III), плюмбум(II) та кадмій(II). Їх концентрація варіювалася з 1 до 20 мг/л.

Європій(III), очевидно, насичує сорбент при значно вищих концентраціях, аніж досліджувані двозаряджені катіони. Ступінь вилучення плюмбуму(II) та кадмію(II) значно знижується при підвищенні концентрації. Одержані залежності були описані за допомогою теорії мономолекулярної сорбції

Ленгмюра. Параметри цього методу опису (максимальна адсорбція q_{\max} , константа Ленгмюра K_L та коефіцієнт детермінації R^2) зведені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.2

Залежність ступеню вилучення R від початкових концентрацій іонів

Eu(III)			Pb(II)			Cd(II)		
$C_{\text{введ}}$, МГ/Л	$C_{\text{знайд}}$, МГ/Л	R, %	$C_{\text{введ}}$, МГ/Л	$C_{\text{знайд}}$, МГ/Л	R, %	$C_{\text{введ}}$, МГ/Л	$C_{\text{знайд}}$, МГ/Л	R, %
1	0.008	99.20	1	0.045	95.50	1	0.046	95.40
2	0.005	99.75	2	0.093	95.35	2	0.250	87.50
5	0.005	99.90	5	1.130	77.40	5	2.530	49.40
10	0.005	99.95	10	2.610	73.90	10	6.230	37.70
15	0.005	99.97	15	4.680	68.80	15	10.400	30.67
20	0.005	99.98	20	8.090	59.55	20	13.940	30.30

Таблиця 4.3

Параметри рівняння Ленгмюра для сорбції іонів продуктом стадії 4.

Іон металу	q_{\max} , ММОЛЬ/Г	K_L	R^2
Pb^{2+}	0.021	62	0.97
Cd^{2+}	0.017	21	0.81

Для визначення впливу старіння сорбенту на його сорбційні властивості, зразки продукту стадії 4 різного віку були проаналізовані на предмет їх ступеней вилучення. Як модельні іони використовувалися європій(III) та стронцій, а рівень рН був оптимальний у відповідності з раніше проведеними експериментами (рис. 4.2).

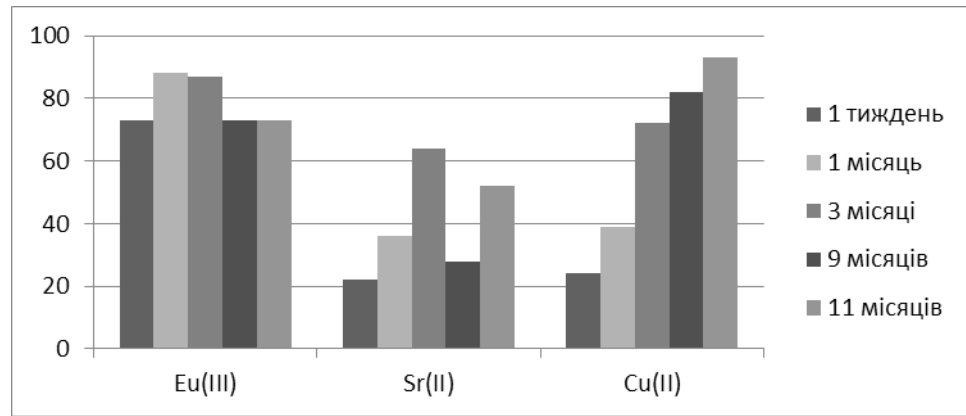


Рисунок 4.2. Залежність ступеней вилучення іонів від віку сорбенту

Свіжі зразки сорбенту можуть бути використані для селективного вилучення європію у присутності іонів стронцію.

З метою визначення впливу надлишку аніонів, які можуть утворювати іонні пари або комплекси, на процес вилучення сорбентом катіонів аналізувався продукт стадії 4 віком 2 місяці. Як модельний катіон було вибрано європій(III), як модельні аніони – хлорид, гідрокарбонат та сульфат. Рівні рН не контролювалися, але моніторилися. Аніони були присутні у розчині одночасно та однакової концентрації.

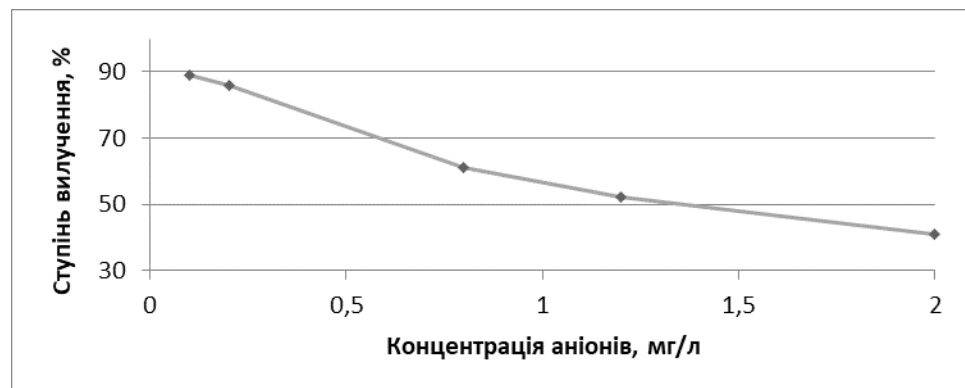


Рисунок 4.3. Залежність ступеню вилучення R від концентрації доданих аніонів

Отримана залежність повністю відповідає теорії: конкуруючий процес утворення аніонних комплексів пригнічує їх вилучення сорбентом. Чим більше

концентрація цих аніонів, тим нижче ступінь вилучення модифікованою смолою.

Щоб визначити, чи придатний одержаний сорбент для екстракції іонів металів з природних вод, джерельна вода с території ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАНУ була збагачена іонами європію(III), плюмбуму(II) та кадмію(II). Вік сорбенту складав три місяці; склад води зазначений у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Склад природної води із джерела ДНУ НТК ІМК НАНУ

Іон	Концентрація, мг/л	Іон	Концентрація, мг/л
Ca ²⁺	100	Fe ³⁺	0.1
Mg ²⁺	30	Cl ⁻	44
Na ⁺	120	NO ₃ ⁻	12
K ⁺	11	SO ₄ ²⁻	144
Sr ²⁺	1	HCO ₃ ⁻	420

Таблиця 4.5

Вилучення іонів металів з природної води.

Елемент	Ступінь вилучення R, %	pH
Eu(III)	60 ± 12	7.0
Pb(II)	80 ± 13	6.8
Cd(II)	14.3 ± 2	6.8

Результати, наведені у табл. 4.5, показують, що іони європію та плюмбуму мають високу спорідненість до сорбенту, який саме через це може використовуватися для очищення природних вод навіть у присутності інших

іонів. Однак, синтезована модифікована смола не може бути використана для вилучення іонів кадмію [212].

Для сполук **38** та **40** виміряно комплексоутворюючі характеристики з іонами купруму(II), плюмбуму(II) та кадмію (табл. 4.6). Найбільшу спорідненість показала сполука **40**, причому для усіх іонів. Невелике значення констант стійкості комплексів сполук **38а,б** з іонами металів можна пояснити меншою конформаційною гнучкістю шифових основ через наявність системи спряжених подвійних зв'язків. На жаль, стійкі комплекси сполуки **38б** спостерігаються з іонами купруму(II) та плюмбуму(II) лише у неводному середовищі – суміші ацетонітрилу та етанолу; при цьому зв'язуванням **38б** з іонами кадмію можна знехтувати. Помірно стабільні комплекси **38а** з купрумом(II) та кадмієм утворюються у тій же ацетонітрил-етанольній суміші, у той час як плюмбум(II) в таких умовах не координує **38а** навколо себе [206].

Таблиця 4.6

Значення логарифмів констант стійкості $\lg \beta$ комплексів іонів металів із сполуками 38а,б та 40 у водному на ацетонітрил-етанольному середовищах

Сполука	$\lg \beta$					
	Вода			CH ₃ CN:EtOH (1:1)		
	Cu ²⁺	Pb ²⁺	Cd ²⁺	Cu ²⁺	Pb ²⁺	Cd ²⁺
38а	мала	мала	мала	2.05	мала	1.06
38б	мала	мала	мала	6.11	4.11	мала
40	4.11	5.64	4.15	6.16	4.95	4.12

Сполука **40**, однак, вже давно відома у сучасній науковій літературі не в останню чергу через свої комплексоутворюючі властивості [213], хоча спроб створити матеріали на її основі знайдено не було. Саме тому було проведено її імпрегнування у силанізований силікагель (синтез проводився при

інтенсивному перемішуванні з додаванням силікагелю (СГ), а потім промивався для видалення неімпрегнованої сполуки **40**), а також привиття до поверхні смоли Меррифільда аналогу сполуки **40**, синтез якої описаний у попередньому розділі. В останньому експерименті утворювалася смола Меррифільда, яка містила ланки **33-7**.

У результаті проведення експериментів щодо визначення кількісних характеристик звязування одержаних асоціатів були отримані результати, наведені у таблиці 4.7. Видно, що ковалентно привиті сорбенти є дуже ефективними для селективного кількісного вилучення іонів європію(III) (ступень вилучення понад 97%) із водних розчинів у одночасній присутності іонів купруму(II) і стронцію. Найбільшу ефективність при сорбційному вилученні іонів європію(III) має силікагель з ковалентно привитими похідними діазометинів.

Таблиця 4.7

**Ступені вилучення іонів важких металів сорбентами на основі
сполуки 40**

Сорбент	Ступінь вилучення, %		
	Cu(II)	Sr(II)	Eu(III)
На основі СГ (40)	16	16	97
На основі смоли Меррифільда (33-7)	20	14	82

Цікавим є факт зменшення сорбційної здатності похідної сполуки **40**, закріпленої на поверхні силанізованого силікагелю з плином часу. При цьому найбільш помітні зміни у кількісних характеристиках сорбції для двозарядних іонів, таких як іони Sr(II) та Cu(II), у той же час як ступінь вилучення Eu(III) зменшується незначно (рис. 4.4). Можна припустити, що відбувається старіння

сорбенту, яке супроводжується окисненням фенольних фрагментів **40** киснем повітря (схема 4.3) та гідролізом азометинового фрагменту. Очевидно також, що, у такому випадку, оскільки старіння мало впливає на ступінь сорбції тризарядного іону, то його зв'язування проходить з меншою участю гідроксильних груп **40**, аніж у випадку двозарядних іонів. У результаті старіння сполука **40** стає більш селективною по відношенню до іону Eu(III) . В той же самий час ступінь вилучення іонів Cu(II) та Sr(II) для **33-5** зростає.

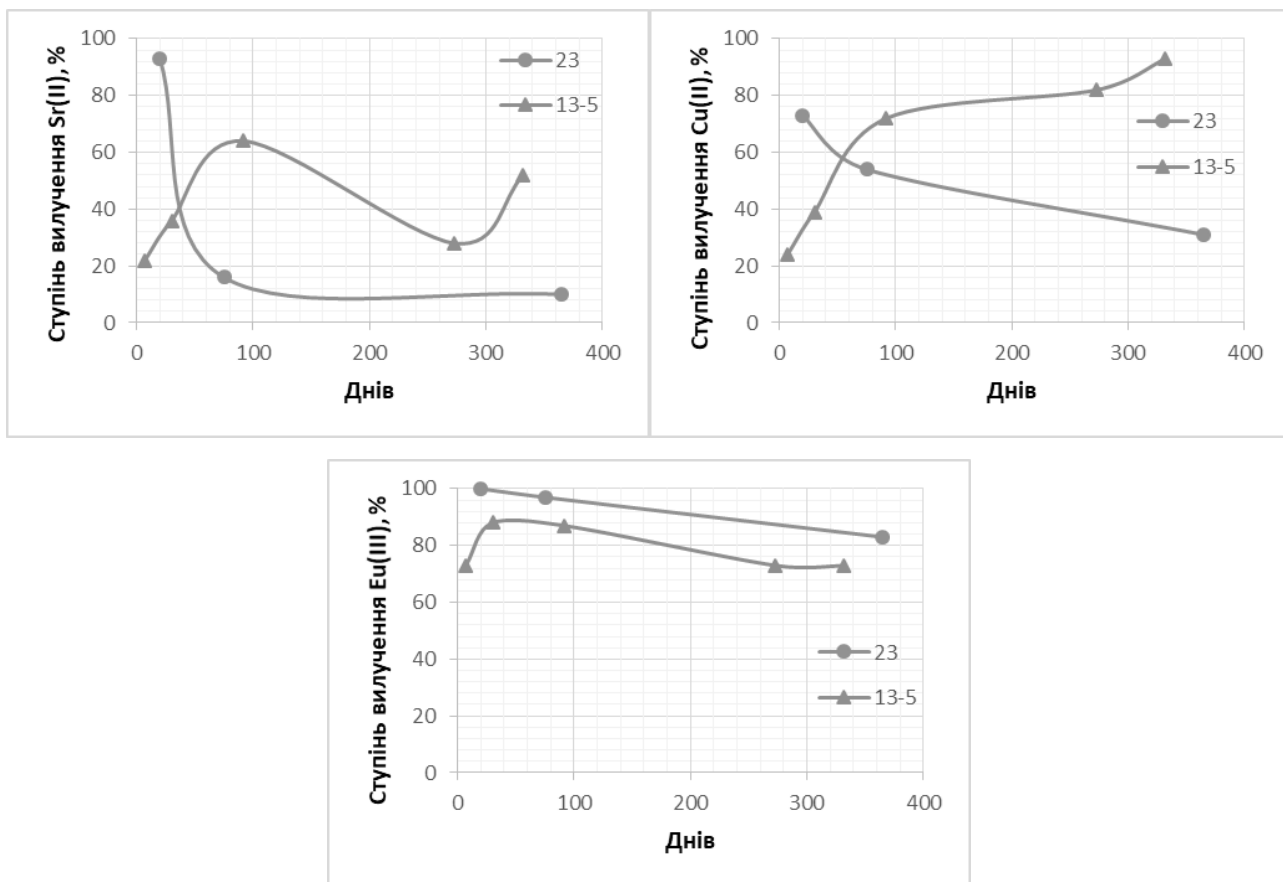


Рисунок 4.4. Старіння сорбенту **40**

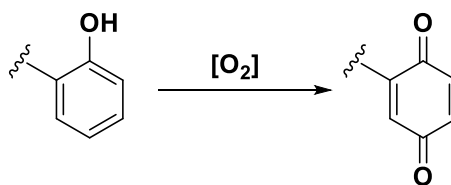


Схема 4.3

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Модифікація смоли Меррифільда привела до послідовного утворення 1,2,3-триазольного, 1,2,4-триазольного та тетразольного циклів, які ковалентно привиті до полімеру. Однак, продукти кожної стадії перетворення містять ланки, утворені у попередніх стадіях синтезу, включаючи поліазидометилстирен та навіть ланки вихідного поліхлорометилстирену, присутність яких була підтверджена за допомогою інфрачервоної спектроскопії. Найбільший ступінь екстракції спостерігається для продукта останньої стадії модифікації смоли, що є доказом успішності її проходження. Цей факт також підтверджує, що кількість поліазольних фрагментів у молекулі прямо впливає на ступінь сорбції.

2. Для одержаного модифікованого полімеру були виміряні ступені вилучення іонів важких металів у залежності від таких змінних факторів, як рН середовища, концентрація катіонів металів, вік сорбенту та концентрація аніонів, які можуть впливати на процес сорбції. Знайдено, що найкращим значенням рН є 6,5-7, причому для іонів плюмбуму(II) це значення повинно бути заниженим через утворення нерозчинних гідроксидів. Для двозаряджених катіонів сорбент досить швидко досягає насиченості, а в тому ж випадку межа насиченості для іонів європію(III) значно вища. З плином часу спорідненість сорбенту до іонів європію падає, а для двозаряджених іонів – підвищується. Модифікована смола Меррифільда здатна вилучати іони металів навіть у присутності значних кількостей гідрокарбонат-, сульфат- та хлорид-аніонів, хоча ємність сорбенту значно знижується. Через нерозчинність у воді одержаний полімер можна використовувати для очистки природних вод.

3. 2-Біс[(2-гідроксифенілметил)аміно]метилфенол має досить велику спорідненість до іонів європію(III), купруму(II) та стронцію та у випадку привиття його модифікації до поверхні смоли Меррифільда вилучає іони

європію(III) майже селективно. Найкращі результати показує сполука **40**, іпрегнована у силанізований силікагель, за допомогою якої можна вилучати європій(III) у присутності інших іонів.

Основні результати цього розділу представлені у публікаціях автора [197], [203], [206]–[208], [212].

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

5.1 Загальна інформація

^1H ЯМР спектри були зареєстровані при 200 та 400 МГц на приборі Varian Mercury VX-200 та Varian Mercury VX-400, а ^{13}C ЯМР спектри – при 126 та 100 МГц на спектрометрі Bruker Avance та Varian Mercury VX-400. Мас-спектри були отримані за допомогою системи Varian 1200L GC-MS (метод електронного удару, 70 eV) та системи Agilent 1200 HPLC з мас-детектором. Дані аналізу LC-MS були отримані на приборі Agilent 1100 (ES-API). Мікрохвильові експерименти були проведені у мікрохвильових моноמודових (2.45 ГГц) реакторі EmrysTM Creator EXP від Biotage AB та Anton Paar Monowave 300. Елементний аналіз був проведений на приборі EuroVector EA-3000 (зразки для аналізу були перед тим додатково висушені у вакуумі). Температури плавлення були визначені на Кофлеровому столі (PTR-M, TU-92 891.0). Експерименти з ультразвуком були проведені у ультразвуковій бані (22 кГц) та за допомогою ультразвукового зонду УЗД 22/44 (44 кГц).

Гуанідиній та аміногуанідиній хлорид, етилціаноацетат, ароматичні альдегіди, СН-кислоти, аніліни, ортомурашиний естер, полімерні матеріали, алкілюючі та ацилюючі агенти, розчинники, каталізатори та неорганічні сполуки були отримані від комерційних постачальників та були використані без додаткової очистки.

5.2 Синтез вихідних сполук, їх фізичні властивості та дані спектральних аналізів

5.2.1 Синтез 2.6-діаміноурацилу (1):

Гуанідин гідрохлорид (4.5 г, 47 ммоль) та етилціаноацетат (5 мл, 5.3 г, 47 ммоль) додавали до розчину натрій метилату в метанолі, який був одержаний додаванням металічного натрію (2.4 г, 104 ммоль) до 50 мл метанолу. Реакційну

суміш нагрівали при кипінні протягом 4 годин, після чого додали 50 мл теплої води для розчинення осаду. Метанол відігнали на роторному вакуумному випарювачі, а після охолодження до водного розчину, що залишився, додали 6 мл льодяної оцтової кислоти. Золотувато-жовтий осад фільтрували та сушили на повітрі. Вихід 5.28 г (83%); $T_{пл}$: 262°C. 1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 9.77 (с, 1H, 3-NH), 6.18 (с, 2H, 2-NH₂), 5.93 (с, 2H, 6-NH₂), 4.43 (с, 1H, CH). Вказаний метод є модифікацією методу групи ван Аллана [174].

5.2.2 Загальна методика синтезу 2-аміно-6-ацетил-5-арил-5,8-дигідро-7-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів (**4**):

У вайлі для мікрохвильових синтезів (максимальний об'єм реакційної суміші 5 мл) поміщали суміш 2,6-діаміноурацилу **1** (0.200 г, 1.59 ммоль), ацетилацетону **3** (0.34 мл, 0.318 г, 3.18 ммоль) та відповідного альдегіду **2** (1.59 ммоль) у 3 мл води. Вайл було герметично закрито та поміщено у мікрохвильовий реактор, де було опромінено мікрохвилями за температури 180°C протягом 10 хвилин (з опцією фіксованого часу витримування за температури). Після цього до реакційної суміші додано 1 мл насиченого розчину NaHSO₃ без виділення продукту, вайл знов герметично було закрито і опромінено мікрохвилями протягом 5 хвилин при 95°C. Утворений осад було відфільтровано, промито 10 мл гарячої води та висушено на повітрі.

*2-Аміно-6-ацетил-5-(4'-метоксифеніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он (4a).*

Вихід 66%, блідо-жовтий осад; $T_{пл}$: понад 300°C. 1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 10.33 (с, 1H, 3-NH), 9.02 (с, 1H, 8-NH), 7.11 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, ArH), 6.75 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, ArH), 6.23 (с, 2H, NH₂), 4.81 (с, 1H, CH), 3.65 (с, 3H, OCH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃CO), 1.99 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 196.8, 161.60, 157.50, 154.00, 153.30, 146.64, 139.74, 128.26 (2C), 113.44 (2C), 110.51, 92.17, 54.96, 36.32, 29.82, 19.35. MS для C₁₇H₁₈N₄O₃, m/z: 326

(M⁺). Дані аналізу LC-MS: найбільш інтенсивний пік 93.46% при 0.885 хв. Розраховано для C₁₇H₁₈N₄O₃: C, 62.57; H, 5.56; N, 17.17. Знайдено: C, 62.88; H, 5.64; N, 17.12.

2-Аміно-6-ацетил-7-метил-5-(пара-толіл)-5,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он (4б)

Вихід 59%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.32 (с, 1H, 3-NH), 9.02 (с, 1H, 8-NH), 7.11 (д, J = 7.8 Гц, 2H, ArH), 6.96 (д, J = 7.9 Гц, 2H, ArH), 6.23 (с, 2H, NH₂), 4.83 (с, 1H, CH), 2.29 (с, 3H, Ar-CH₃), 2.18 (с, 3H, CH₃CO), 1.99 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.59, 161.41, 153.93, 153.27, 146.68, 144.47, 141.97, 134.72, 128.54, 127.12, 110.28, 91.90, 36.68, 29.79, 20.57, 19.27. MS для C₁₇H₁₈N₄O₂, m/z: 310 (M⁺). Розраховано для C₁₇H₁₈N₄O₂: C, 65.79; H, 5.85; N, 18.05. Знайдено: C, 65.52; H, 5.78; N, 17.91.

2-Аміно-6-ацетил-5-(4'-карбоксіфеніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он (4в)

Вихід 76%, червоний осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.53 (уш.с, 1H, COOH та 1H, 3-NH), 9.14 (с, 1H, 8-NH), 7.78 (д, J = 8.2 Гц, 2H, ArH), 7.31 (д, J = 8.3 Гц, 2H, ArH), 6.37 (с, 2H, NH₂), 4.95 (с, 1H, CH), 2.32 (с, 3H, CH₃CO), 2.02 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.26, 167.41, 161.52, 154.24, 153.66, 152.23, 147.43, 129.30 (2C), 128.59, 127.43 (2C), 110.17, 91.11, 37.30, 30.16, 19.47. MS для C₁₇H₁₆N₄O₄, m/z: 340 (M⁺). Розраховано для C₁₇H₁₆N₄O₄: C, 60.00; H, 4.74; N, 16.46. Знайдено: C, 60.25; H, 4.79; N, 16.62.

2-Аміно-6-ацетил-5-(2',4'-дихлорофеніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он (4г)

Вихід 76%, помаранчевий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.32 (с, 1H, 3-NH), 9.10 (с, 1H, 8-NH), 7.33 (с, 1H, ArH), 7.26 (с, 2H, ArH), 6.33 (с, 2H, NH₂), 5.20 (с, 1H, CH), 2.21 (с, 3H, CH₃CO), 2.05 (с, 3H,

CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.71, 161.25, 154.30, 153.78, 146.26, 144.23, 132.95, 132.49, 130.91, 128.36, 127.23, 110.79, 90.74, 35.90, 30.29, 19.38. MS для C₁₆H₁₄Cl₂N₄O₂, m/z: 364, 366, 365 (M⁺). Розраховано для C₁₆H₁₄Cl₂N₄O₂: С, 52.62; Н, 3.86; N, 15.34. Знайдено: С, 52.21; Н, 3.78; N, 14.99.

*2-Аміно-6-ацетил-5-(4'-(N,N-диметиламіно)феніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (4г)*

Вихід 61%, блідо-помаранчевий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.35 (с, 1H, 3-NH), 8.97 (с, 1H, 8-NH), 7.02 (д, J = 8.6 Гц, 2H, ArH), 6.56 (д, J = 8.7 Гц, 2H, ArH), 6.22 (с, 2H, NH₂), 4.74 (с, 1H, CH), 2.78 (с, 6H, N-CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃CO), 1.99 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 161.54, 153.86, 153.07, 148.91, 146.23, 135.76, 131.59, 127.82 (2C), 112.40 (2C), 110.48, 40.40 (2C), 36.16, 29.68, 19.29. MS для C₁₈H₂₁N₅O₂, m/z: 339 (M⁺). Розраховано для C₁₈H₂₁N₅O₂: С, 63.70; Н, 6.24; N, 20.64. Знайдено: С, 64.01; Н, 6.27; N, 20.82.

*2-Аміно-6-ацетил-5-(4'-флуорофеніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (4д)*

Вихід 61%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.39 (розш.с., 1H, 3-NH), 9.02 (с, 1H, 8-NH), 7.23 (t, J = 8.8 Гц, 2H, ArH), 6.99 (t, J = 8.9 Гц, 2H, ArH), 6.26 (с, 2H, NH₂), 4.91 (с, 1H, CH), 2.31 (с, 3H, CH₃CO), 2.02 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.40, 161.48, 159.62, 154.11, 153.42, 147.11, 143.62, 129.00, 128.94, 114.73, 114.57, 110.38, 91.70, 36.43, 30.03, 19.40. MS для C₁₆H₁₅FN₄O₂, m/z: 314 (M⁺). Розраховано для C₁₆H₁₅FN₄O₂: С, 61.14; Н, 4.81; N, 17.83. Знайдено: С, 61.33; Н, 4.75; N, 17.65.

*2-Аміно-6-ацетил-5-(3'-бромофеніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (4е)*

Вихід 63%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.36 (с, 1H, 3-NH), 9.10 (с, 1H, 8-NH), 7.27 (м, 4H, ArH),

6.30 (с, 2H, NH₂), 4.90 (с, 1H, CH), 2.32 (с, 3H, CH₃CO), 2.05 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.12, 161.43, 154.22, 153.59, 150.14, 147.52, 130.38, 129.92, 128.76, 126.28, 121.40, 110.12, 91.16, 36.95, 30.25, 19.46. MS для C₁₆H₁₅BrN₄O₂, m/z: 374, 376 (M⁺). Розраховано для C₁₆H₁₅BrN₄O₂: C, 51.22; H, 4.03; N, 14.93. Знайдено: C, 51.01; H, 4.07; N, 15.02.

2-Аміно-6-ацетил-5-(4'-бромофеніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он (4ε)

Вихід 66%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.41 (с, 1H, 3-NH), 9.11 (с, 1H, 8-NH), 7.38 (д, J = 8.3 Гц, 3H, ArH), 7.16 (д, J = 8.3 Гц, 3H, ArH), 6.30 (с, 2H, NH₂), 4.88 (с, 1H, CH), 2.30 (с, 3H, CH₃CO), 2.02 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.27, 161.50, 154.17, 153.52, 147.30, 146.76, 130.90 (2C), 129.54 (2C), 118.89, 110.16, 91.30, 36.73, 30.11, 19.44. MS для C₁₆H₁₅BrN₄O₂, m/z: 374, 376 (M⁺). Розраховано для C₁₆H₁₅BrN₄O₂: C, 51.22; H, 4.03; N, 14.93. Знайдено: C, 51.50; H, 4.09; N, 15.08.

2-Аміно-6-ацетил-5-(4'-хлорофеніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он (4ю)

Вихід 60%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.34 (с, 1H, 3-NH), 9.07 (с, 1H, 8-NH), 7.23 (с, 4H, ArH), 6.25 (с, 2H, NH₂), 4.90 (с, 1H, CH), 2.31 (с, 3H, CH₃CO), 2.02 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.28, 161.48, 154.17, 153.51, 147.30, 146.35, 130.39, 129.11 (2C), 127.98 (2C), 110.20, 91.38, 36.65, 30.09, 19.44. MS для C₁₆H₁₅ClN₄O₂, m/z: 330, 332 (M⁺). Розраховано для C₁₆H₁₅ClN₄O₂: C, 58.10; H, 4.57; N, 16.94. Знайдено: C, 58.16; H, 4.70; N, 17.00.

2-Аміно-6-ацетил-7-метил-5-феніл-5,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он (4з)

Вихід 61%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.36 (розш.с., 1H, 3-NH), 9.06 (с, 1H, 8-NH), 7.21 (м, 5H,

ArH), 6.27 (с, 2H, NH₂), 4.89 (с, 1H, CH), 2.31 (с, 3H, CH₃CO), 2.01 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.53, 161.47, 154.06, 153.44, 147.46, 146.96, 128.05 (2C), 127.29 (2C), 125.87, 110.34, 91.80, 37.14, 29.96, 19.36. MS для C₁₆H₁₆N₄O₂, m/z: 296 (M⁺). Розраховано для C₁₆H₁₆N₄O₂: C, 64.85; H, 5.44; N, 18.91. Знайдено: C, 64.40; H, 5.40; N, 19.08.

*2-Аміно-6-ацетил-7-метил-5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (4i)*

Вихід 62%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.37 (с, 1H, 3-NH), 9.05 (с, 1H, 8-NH), 6.71 (м, 3H, ArH), 6.28 (с, 2H, NH₂), 5.90 (с, 2H, CH₂), 4.83 (с, 1H, CH), 2.30 (с, 3H, CH₃CO), 2.02 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.64, 161.53, 154.01, 153.31, 146.96, 146.86, 145.34, 141.60, 119.94, 110.27, 107.84, 107.80, 100.65, 91.93, 36.78, 29.88, 19.34. MS для C₁₇H₁₆N₄O₄, m/z: 340 (M⁺). Розраховано для C₁₇H₁₆N₄O₄: C, 60.00; H, 4.74; N, 16.46. Знайдено: C, 59.59; H, 4.64; N, 16.76.

*2-Аміно-6-ацетил-5-(2'-флуорофеніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (4u)*

Вихід 71%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.35 (с, 1H, 3-NH), 9.07 (с, 1H, 8-NH), 7.06 (м, 4H, ArH), 6.30 (с, 2H, NH₂), 5.10 (с, 1H, CH), 2.23 (с, 3H, CH₃CO), 2.05 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.61, 161.30, 154.24, 153.77, 146.32, 134.55, 130.79, 127.75, 124.21, 115.17, 114.99, 110.32, 90.67, 32.04, 29.69, 19.36. MS для C₁₆H₁₅FN₄O₂, m/z: 314 (M⁺). Розраховано для C₁₆H₁₅FN₄O₂: C, 61.14; H, 4.81; N, 17.83. Знайдено: C, 61.01; H, 4.74; N, 18.02.

*2-Аміно-6-ацетил-7-метил-5-(2'-метоксифеніл)-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (4к)*

Вихід 76%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.21 (с, 1H, 3-NH), 8.90 (с, 1H, 8-NH), 6.95 (м, 4H, ArH), 6.22 (м, 2H, NH₂), 5.15 (с, 1H, CH), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 2.10 (с, 3H, CH₃CO), 2.08

(с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 198.13, 161.31, 155.92, 154.38, 154.01, 143.76, 135.92, 129.47, 127.15, 120.49, 111.60, 111.31, 90.71, 55.59, 32.23, 29.17, 18.74. MS для C₁₇H₁₈N₄O₃, m/z: 326 (M⁺). Розраховано для C₁₇H₁₈N₄O₃: С, 62.57; Н, 5.56; N, 17.17. Знайдено: С, 62.42; Н, 5.66; N, 17.02.

*2-Аміно-6-ацетил-7-метил-5-(4'-(2-гідроксиетил)-3'-метоксифеніл)-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (4л)*

Вихід 51%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.48 (с, 1H, 3-NH), 9.04 (с, 1H, 8-NH), 6.93 (д, J = 1.9 Гц, 1H, ArH), 6.78 (д, J = 8.4 Гц, 1H, ArH), 6.62 (дд, J = 8.4 Гц, J = 1.9 Гц, 1H, ArH), 6.32 (с, 2H, NH₂), 4.84 (с, 1H, CH), 4.79 (т, J = 5.5 Гц, 2H, ArOCH₂), 3.86 (т, J = 5.1 Гц, 2H, CH₂), 3.66 (с, 3H, OCH₃), 2.31 (с, 3H, CH₃CO), 2.02 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.79, 161.66, 153.96, 153.31, 148.54, 146.77, 146.48, 140.36, 118.99, 113.19, 111.86, 110.13, 92.07, 70.28, 59.69, 55.42, 36.56, 29.83, 19.31. MS для C₁₉H₂₂N₄O₅, m/z: 386 (M⁺). Розраховано для C₁₉H₂₂N₄O₅: С, 59.06; Н, 5.74; N, 14.50. Знайдено: С, 59.00; Н, 5.70; N, 14.44.

*2-Аміно-6-ацетил-5-(2',5'-диметоксифеніл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (4м)*

Вихід 66%, блідо-жовтий осад; T_{пл}: понад 300°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.30 (розш.с., 1H, 3-NH), 8.93 (с, 1H, 8-NH), 6.80 (д, J = 8.6 Гц, 1H, ArH), 6.66 (дд, J = 8.7 Гц, J = 4.8 Гц, 1H, ArH), 6.54 (д, J = 4.8 Гц, 1H, ArH), 6.25 (с, 2H, NH₂), 5.11 (с, 1H, CH), 3.67 (с, 3H, 2'-OCH₃), 3.59 (с, 3H, 5'-OCH₃), 2.10 (с, 3H, CH₃CO), 2.09 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 198.10, 161.28, 154.36, 154.04, 153.26, 150.25, 143.80, 137.35, 116.14, 112.81, 111.31, 110.68, 90.67, 56.39, 55.13, 32.35, 29.20, 18.73. MS для C₁₈H₂₀N₄O₄, m/z: 356 (M⁺). Розраховано для C₁₈H₂₀N₄O₄: С, 60.66; Н, 5.66; N, 15.72. Знайдено: С, 61.02; Н, 5.73; N, 15.92.

*5,5'-(1,4-Фенілен)біс(2-аміно-6-ацетил-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (4н).*

Вихід 42%, коричневатого-жовтий осад; $T_{пл}$: понад 300°C. 1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 10.38 (м, 2H, 8-NH), 9.02 (с, 2H, 3-NH), 7.02 (с, 4H, ArH), 6.25 (с, 4H, NH₂), 4.80 (с, 2H, CH), 2.27 (с, 6H, CH₃CO), 1.99 (с, 6H, CH₃). ^{13}C ЯМР не був зареєстрований через низьку розчинність сполуки. MS для C₂₆H₂₆N₈O₄, m/z: 514 (M⁺).

4-(2-Аміно-6-ацетил-7-метил-4-оксо-3.4.5,8-тетрагідропіридо[2,3-d]піримідин-5-іл)бензальдегід (4н')

Вихід 42%, коричнево-жовтий осад; $T_{пл}$: понад 300°C. 1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 10.27 (розш.с., 1H, 8-NH), 9.88 (с, 1H, CHO), 9.18 (с, 1H, 3-NH), 7.75 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, ArH), 7.43 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, ArH), 6.34 (с, 2H, NH₂), 4.99 (с, 1H, CH), 2.33 (с, 3H, CH₃CO), 2.04 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР спектр не було отримано через низьку розчинність продукту у ДМСО. MS для C₁₇H₁₆N₄O₃, m/z: 324 (M⁺).

2-Аміно-6-ацетил-5-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он (4o)

Вихід 68%, блідо-жовтий осад; $T_{пл}$: понад 300°C. 1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 10.29 (розш.с., 1H, 8-NH), 8.98 (с, 1H, 3-NH), 7.17 (с, 1H, піразольний CH), 6.22 (с, 2H, NH₂), 4.69 (с, 1H, CH), 3.87 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH₂), 2.23 (с, 3H, CH₃CO), 2.12 (с, 3H, N-CH₃), 2.03 (с, 3H, 7-CH₃), 1.23 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₂CH₃). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 196.83, 161.46, 153.80, 153.16, 145.36, 144.18, 128.17, 125.04, 110.72, 91.88, 45.54, 29.47, 27.47, 19.21, 15.46, 12.07. MS для C₁₆H₂₀N₆O₂, m/z: 328 (M⁺). Розраховано для C₁₆H₂₀N₆O₂: C, 58.52; H, 6.14; N, 25.59. Знайдено: C, 58.90; H, 6.25; N, 25.85.

2-Аміно-5-(1-алліл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-6-ацетил-7-метил-5,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он (4n)

Вихід 63%, блідо-жовтий осад; $T_{пл}$: понад 300°C. 1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 10.26 (розш.с., 1H, 3-NH), 8.99 (с, 1H, 8-NH), 7.15 (с, 1H, піразольний CH), 6.21 (с, 2H, NH₂), 5.86 (м, 1H, алліл-CH), 5.07 (м, 2H,

термінальний CH₂), 4.69 (с, 1H, 5-CH), 4.52 (м, 2H, N-CH₂), 2.22 (с, 3H, 3'-CH₃), 2.12 (с, 3H, CH₃CO), 2.02 (с, 2H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 196.78, 161.43, 153.82, 153.14, 145.40, 144.59, 134.50, 128.72, 125.53, 117.50, 110.69, 91.82, 53.36, 29.45, 27.50, 19.21, 12.02. MS для C₁₇H₂₀N₆O₂, m/z: 340 (M⁺). Розраховано для C₁₇H₂₀N₆O₂: С, 59.99; Н, 5.92; N, 24.69. Знайдено: С, 59.93; Н, 5.98; N, 24.60.

5.2.3 Синтез 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону (5).

Аміногуанідиній хлорид (5.00 г, 45 ммоль) було додано до розчину натрій метилату в метанолі, утвореного *in situ* додаванням металічного натрію (2.40 г, 10 ммоль) до метанолу (50 мл). Суміш було нагріто до кипіння та було додано етилціаноацетат (5.09 г, 4.8 мл, 45 ммоль). Отриману суміш нагрівали при кипінні протягом 4 годин, після чого було додано 50 мл води для розчинення жовтувато-білого осаду. Метанол було випарено у вакуумі, після охолодження додано льодяну оцтову кислоту до завершення утворення білого осаду (приблизно 6.3 г, 6 мл). Осад було відфільтровано и висушено на повітрі. Одержана біла речовина була змішана з мінімальною кількістю 25% розчину амоніаку (приблизно 13.65 г, 15 мл) протягом 15 хвилин. Утворився блідо-коричневий осад, який згодом було відфільтровано та висушено на повітрі. Вихід 2.78 г (44%), блідо-жовтий осад, T_{пл} 262–264°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 4.58 (1H, с); 5.16 (2H, с); 6.26 (2H, с); 6.38–6.84 (2H, розш. с). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 79.25; 154.32; 154.90; 169.66. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 141 [M]⁺ (35). Знайдено, %: С 34.25; Н 5.08; N 49.70. C₄H₇N₅O. Розраховано, %: С 34.04; Н 5.00; N 49.62.

5.2.4 Синтез N-(2-метил-5-оксо-4,5-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)ацетаміду (8)

Суміш 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1*H*)-ону (5) (0.20 г, 1.42 ммоль) та оцтового ангідриду (5.41 г, 5.00 мл, 53 ммоль) нагрівали до кипіння протягом 48

годин. Реакційну суміш було відфільтровано, осад промито водою (2 мл) і висушено на повітрі. Вихід 0.18 г (60%), яскраво-жовтий осад, $T_{пл} > 300^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 2.23 (3H, с); 2.32 (3H, с); 6.63 (1H, с); 10.73 (1H, с); 12.59 (1H, розш. с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 14.5; 24.7; 90.3; 141.3; 150.4; 161.3; 162.5; 170.8. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 207 [M]⁺ (9). Знайдено, %: С 46.00; Н 4.20; N 33.10. $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$. Розраховано, %: С 46.38; Н 4.38; N 33.80.

5.2.5 Синтез 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону малонату дигідрату (**10**)

Метод А. Суміш 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1H)-ону (**5**) (0.20 г, 1.42 ммоль) та кислоти Мельдрума (**9**) (1.00 г, 6.94 ммоль) була розчинена у воді (5 мл) і розчин нагрівали при кипінні протягом 12 годин. Утворений осад виділено за допомогою фільтрування. Вихід 0.230 г (58%).

Метод В. Суміш 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1H)-ону (**5**) (0.20 г, 1.42 ммоль) та кислоти Мельдрума (**9**) (1.00 г, 6.94 ммоль) було розчинено у 5 мл води і розчин опромінено ультразвуковим опроміненням протягом 12 годин. Утворений осад виділено фільтруванням. Вихід 0.12 г (30%).

Жовті кристали, $T_{пл} > 300^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 2.85 (2H, с); 4.97 (1H, с); 5.42 (2H, с); 7.50 (2H, с); 8.75 (1H, розш. с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 21.3; 77.3; 155.3; 156.2; 167.3; 171.7; 172.2. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 142 [M+1]⁺ (3). Знайдено, %: С 29.49; Н 5.73; N 24.67. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_7$. Розраховано, %: С 29.90; Н 5.38; N 24.90.

5.2.6 Синтез 1-аміно-2-іміно-5-(4-метоксифеніл)-4-оксо-1,2,3,4,5,8-гексагідропіrido[2,3-*d*]піримідин-7-карбоксихильної кислоти (**12a**).

1,6-Діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он (**5**) (0.141 г, 1.00 ммоль) та ариліденпіровиноградну кислоту **11** (0.206 г, 1.00 ммоль) було поміщено в круглодонну колбу, до якої було додано 7 мл льодяної оцтової

кислоти. Суміш нагрівали при кипінні протягом 2 годин. Після охолодження суміші утворився жовтий осад, який було відфільтровано та висушено на повітрі. Вихід 0.11 г (34%), жовтий осад, $T_{пл} > 300^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 3.68 (3H, с); 4.62 (1H, д, $J = 5.3$ Гц); 5.86 (2H, с); 5.98 (1H, д, $J = 5.2$ Гц); 6.82 (2H, д, $J = 8.4$ Гц); 7.13 (2H, д, $J = 8.3$); 8.20 (1H, с); 8.90 (2H, с); 12.70 (1H, с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 37.3; 55.6; 87.2; 114.3 (2C); 116.1; 125.6; 129.0 (2C); 137.4; 147.2; 154.3 (2C); 158.6; 163.3. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 330 $[\text{M}+1]^+$ (100), 331 (14). Знайдено, %: С 54.42; Н 5.05; N 21.45. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$. Розраховано, %: С 54.71; Н 4.59; N 21.27.

5.2.7 Синтез 1-аміно-2-іміно-8,8-диметил-5-арил-2,3,5,8,9,10-гексагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-4,6(1*H*,7*H*)-діонів (**14a**)

1,6-Діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-он (**5**) (0.20 г, 1.42 ммоль), димедон **13a** (0.20 г, 1.43 ммоль), та відповідний альдегід **2** (1.42 ммоль) було поміщено до вайлу для мікрохвильового синтезу, до якого потім додано 3 мл води. Вайл поміщено до мікрохвильового реактору і реакційну суміш було опромінено протягом 10 хвилин при 180°C . Після цього без виділення осаду було додано 1 мл насиченого розчину натрій гідрогенсульфіту, і суміш було опромінено протягом 5 хвилин при 100°C . Утворений осад відфільтровано та промито етанолом (2 мл), а потім водою (2 мл), і висушено на повітрі.

1-Аміно-2-іміно-5-(4-метоксифеніл)-8,8-диметил-2,3,5,8,9,10-гексагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-4,6(1*H*,7*H*)-діон (**14aa**)

Вихід 0.32 г (60%), блідо-жовтий осад, $T_{пл} > 300^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 0.88 (3H, с); 1.00 (3H, с); 2.00 (1H, д, $J = 16.1$); 2.16 (1H, д, $J = 16.1$); 2.43 (1H, д, $J = 17.5$); 2.56 (1H, д, $J = 17.5$); 3.64 (3H, с); 4.77 (1H, с); 5.42 (2H, с); 6.69 (2H, д, $J = 7.5$); 6.93 (2H, с); 7.08 (2H, д, $J = 7.5$); 9.07 (1H, с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 27.4; 29.8; 32.9; 33.9; 51.0; 55.6; 95.1; 112.0; 113.6 (2C); 129.3 (2C); 140.2; 144.2; 150.5; 155.9 (2C); 157.9; 168.7; 195.1. Мас-

спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 382 $[M+1]^+$ (100). Знайдено, %: С 63.30; Н 6.14; N 18.01. $C_{20}H_{23}N_5O_3$. Розраховано, %: С 62.98; Н 6.08; N 18.36.

*1-Аміно-2-іміно-5-(4-хлорофеніл)-8,8-диметил-2,3,5,8,9,10-гексагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-4,6(1*H*,7*H*)-діон (14аб).*

Вихід 0.23 г (42%), блідо-жовтий осад, $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 0.86 (3H, с); 0.99 (3H, с); 2.00 (1H, д, $J = 16.3$); 2.17 (1H, д, $J = 16.2$); 2.40 (1H, д, $J = 17.6$); 2.56 (1H, д, $J = 17.4$); 4.82 (1H, с); 5.46 (2H, с); 7.14–7.24 (4H, м); 9.25 (1H, с); 9.43 (1H, с); 13.00 (1H, с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 27.2; 29.3; 32.5; 34.4; 50.7; 94.1; 110.0; 111.1; 127.8 (2C); 129.9 (2C); 130.5; 144.3; 146.5; 155.7; 163.8; 168.2; 194.7. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 386 $[M+1]^+$ (100), 388 (34). Знайдено, %: С 59.78; Н 5.55; N 17.95. $C_{19}H_{20}ClN_5O_2$. Розраховано, %: С 59.14; Н 5.22; N 18.15.

*1-Аміно-2-іміно-8,8-диметил-5-феніл-2,3,5,8,9,10-гексагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-4,6(1*H*,7*H*)-діон (14ав)*

Вихід 0.24 г (48%), блідо-жовтий осад, $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 0.88 (3H, с); 1.00 (3H, с); 2.01 (1H, д, $J = 16.2$); 2.17 (1H, д, $J = 16.1$); 2.43 (1H, д, $J = 17.5$); 2.59 (1H, д, $J = 17.4$); 4.85 (1H, с); 5.46 (2H, с); 7.02–7.20 (7H, м); 9.17 (1H, с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 27.0; 29.4; 32.6; 34.5; 50.7; 94.4; 111.4; 125.9; 127.9 (2C); 128.0 (2C); 144.0; 147.5; 150.4; 155.0; 155.5; 168.3; 194.8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 352 $[M+1]^+$ (100), 353 (23). Знайдено, %: С 65.03; Н 6.09; N 19.68. $C_{19}H_{21}N_5O_2$. Розраховано, %: С 64.94; Н 6.02; N 19.93.

*1-Аміно-5-(4-(диметиламіно)феніл)-2-іміно-8,8-диметил-2,3,5,8,9,10-гексагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-4,6(1*H*,7*H*)-діон (14аг).* Вихід 0.13 г (24%), блідо-жовтий осад, $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 0.91 (3H, с); 1.01 (3H, с); 2.00 (1H, д, $J = 16.2$); 2.16 (1H, д, $J = 16.0$); 2.41 (1H, д, $J = 17.9$); 2.55 (1H, д, $J = 17.5$); 2.76 (6H, с); 4.71 (1H, с); 5.37 (2H, с); 6.50 (2H, д, $J = 8.4$); 6.84 (2H, с); 6.98 (2H, д, $J = 8.3$); 8.93 (1H, с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.

ч.): 27.5; 28.7; 32.2; 32.5; 45.6; 50.1; 94.5; 111.7 (2С); 112.5; 122.8; 127.7 (2С); 134.0; 135.3; 148.3; 154.6; 157.5; 165.3; 167.3; 195.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 396 $[M+2]^+$ (30), 274 (53), 198 (100). Знайдено, %: С 65.04; Н 6.84; N 21.65. $C_{21}H_{26}N_6O_2$. Розраховано, %: С 63.94; Н 6.64; N 21.30.

*4-(1-Аміно-2-іміно-8,8-диметил-4,6-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-5-іл)бензойна кислота (14аг)*

Вихід 0.37 г (66%), блідо-жовтий осад, $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 0.86 (3H, с); 1.00 (3H, с); 2.00 (1H, д, $J = 16.1$); 2.17 (1H, д, $J = 16.1$); 2.43 (1H, д, $J = 14.1$); 2.54 (1H, д, $J = 14.2$); 4.89 (1H, с); 5.43 (2H, с); 6.92 (1H, с); 7.29 (2H, д, $J = 8.0$); 7.73 (2H, д, $J = 7.9$); 9.05 (1H, с); 9.41 (1H, с); 12.51 (1H, с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 27.1; 29.3; 32.5; 35.0; 50.7; 93.9; 111.0; 128.2 (2С); 128.7; 129.1 (2С); 140.8; 144.1; 150.6; 152.3; 155.5; 163.4; 167.8; 194.7. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 396 $[M+1]^+$ (100), 397 (24). Знайдено, %: С 61.02; Н 5.25; N 17.38. $C_{20}H_{21}N_5O_4$. Розраховано, %: С 60.75; Н 5.35; N 17.71.

*Метил 4-(1-аміно-2-іміно-8,8-диметил-4,6-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-5-іл)бензоат (14ад)*

Вихід 0.33 г (56%), світло-жовтий осад, $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 0.84 (3H, с); 0.98 (3H, с); 1.97 (1H, д, $J = 16.1$); 2.15 (1H, д, $J = 16.1$); 2.44 (1H, д, $J = 17.1$); 2.54 (1H, д, $J = 17.1$); 3.76 (3H, с); 4.86 (1H, с); 5.36 (2H, с); 6.86 (2H, с); 7.29 (2H, д, $J = 8.2$); 7.73 (2H, д, $J = 8.2$); 9.07 (1H, с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 26.3; 28.6; 31.8; 34.4; 49.9; 51.5; 93.1; 110.2; 126.8; 127.7 (2С); 128.2 (2С); 138.3; 144.3; 152.2; 154.9 (2С); 165.9; 167.2; 193.9. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 410 $[M+1]^+$ (100), 411 (24). Знайдено, %: С 61.50; Н 5.75; N 16.63. $C_{21}H_{23}N_5O_4$. Розраховано, %: С 61.60; Н 5.66; N 17.10.

*1-Аміно-2-іміно-5-(4-метоксифеніл)-2,3,5,8,9,10-гексагідропіримідо[4.5-*b*]хінолін-4,6(1H,7H)-діон (14ба)*

Вихід 0.21 г (41%), білий осад, $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 1.67–1.81 (2H, м); 1.83–1.96 (2H, м); 2.14–2.22 (2H, м); 3.62 (3H, с); 4.80

(1H, c); 5.34 (2H, c); 6.66 (2H, д, $J = 8.5$); 6.76 (2H, c); 7.05 (2H, д, $J = 8.5$); 9.03 (1H, c). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 21.0; 26.7; 32.9; 36.9; 55.1; 94.7; 112.4; 113.1 (2C); 128.5 (2C); 139.7; 142.9; 155.0; 157.3; 163.5; 167.6; 194.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 354 $[\text{M}+1]^+$ (100), 355 (18). Знайдено, %: С 60.16; Н 5.66; N 19.05. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: С 61.18; Н 5.42; N 19.82.

5.2.8 Синтез 1-заміщених-1H-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот (**28**)

До суміші 6.1 ммоль органічного азиду **27** та 0.45 мл (0.52 г, 7.32 ммоль, 1.1 екв.) пропаргілової кислоти **17** додають 7 мл води та 5 мл *трет*-бутанолу. При сильному перемішуванні в окремій посудині в 3 мл води розчиняють 64 мг (5 мол. %) мідного купоросу та додають 219 мг (20 мол. %) моногідрату аскорбату натрію. Після утворення жовто-коричневого комплексу вміст посудини додають до суміші реагентів. У випадку азидів **27а,б,в,г,е,є,ж,ї** реакційна суміш перемішується за кімнатної температури 24 год, для азидів **27г,д,з,и,і** реакційна суміш піддається дії ультразвуку за допомогою ультразвукового зонду (потужність 70%) протягом 3 год на льодяній бані. Осад, що утворився, фільтрується, промивається водою та невеликою кількістю ацетону.

1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28а)

Вихід 78%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 12.61 (розш.с., 1H, COOH), 8.74 (с, 1H, 1,2,3-трН), 7.31 (м, 5H, ArH), 5.64 (с, 2H, CH₂).

1-(4-Хлоробензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28б)

Вихід 94%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 13.09 (розш.с., 1H, COOH), 8.74 (с, 1H, 1,2,3-трН), 7.41 (д, 2H, ArH), 7.33 (д, 2H, ArH), 5.63 (с, 2H, CH₂).

1-Феніл-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28в)

Вихід 73%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 9.36 (с, 1H, 1,2,3-трН), 8.3 – 7.4 (м, 5H, ArH), COOH-протон обмінюється з водою.

*1-(*n*-Толіл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28г)*

Вихід 40%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 9.29 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.81 (д, 2H, ArH), 7.37 (д, 2H, ArH), 2.34 (с, 3H, CH₃), COOH-протон обмінюється з водою.

1-(4-Нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28г)

Вихід 75%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 9.98 (розш.с., 1H, COOH), 8.42 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, ArH), 8.34 (розш.с., 1H, 1,2,3-trH), 8.20 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, ArH).

1-(4-Карбоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28д)

Вихід 62%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 12.87 (розш.с., 2H, 4-COOH + 4'-COOH), 8.08 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.91 (с, 2H, ArH), 7.19 (с, 2H, ArH).

1-(4-Бромфеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28е)

Вихід 93%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 9.48 (розш.с., 1H, COOH), 8.82 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.98 (с, 2H, ArH), 7.79 (с, 2H, ArH).

1-(4-Хлорофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28є)

Вихід 54%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 12.74 (розш.с., 1H, COOH), 9.51 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.97 (д, *J* = 6.6 Гц, 2H, ArH), 7.66 (д, *J* = 6.6 Гц, 2H, ArH).

1-(4-Флуорофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28ж)

Вихід 27%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 9.85 – 9.15 (розш.с., 2H, 1,2,3-trH + COOH), 8.06 (с, 2H, ArH), 7.48 (с, 2H, ArH).

1-(3-Карбоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28з)

Вихід 83%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 13.06 (розш.с., 2H, 3-COOH + 4'-COOH), 9.48 (с, 1H, 1,2,3-trH), 8.45 (с, 1H, ArH), 8.19 (д, 1H, ArH), 8.03 (д, 1H, ArH), 7.72 (дд, 1H, ArH).

1-(2-Гідроксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (28і)

Вихід 30%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 10.65 (розш.с., 1H, OH), 8.92 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.90 – 7.65 (м, 4H, ArH), COOH-протон обмінюється з водою.

5.2.9 Синтез 3-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-амінів (**29**)

До 5.3 ммоль кислоти **28** додається 4 мл тіоніл хлориду та нагрівається при кипінні 20 хвилин. Надлишок тіоніл хлориду випарюється, а до утвореного хлорангідриду додається 1.17 г (10.6 ммоль) аміногуанідиній хлориду **18**. Суміш сплавляється на масляній бані протягом 2 год за температури 180°C, далі охолоджується, додається 10 мл 6М розчину КОН та нагрівається при кипінні 2 год. Осад аміну **29** випадає відразу або після нейтралізації оцтовою кислотою. Осад відфільтровують та сушать на повітрі. Можливе виділення ацетатів амінів.

3-(1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-амін (29a)

Вихід 63%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 8.32 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.3 (м, 5H, ArH), 5.87 (розш.с., 2H, NH₂), 5.60 (с, 2H, CH₂), NH-протон обмінюється з водою.

3-(1-(4-Хлоробензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-амін (29б)

Вихід 99%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 8.35 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.40 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, ArH), 7.32 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, ArH), 6.10 (розш.с., 2H, NH₂), 5.56 (с, 2H, CH₂), NH-протон обмінюється з водою.

3-(1-Феніл-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-амін (29в)

Вихід 74%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 8.98 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.94 (д, 2H, ArH), 7.56 (дд, 2H), 7.46 (т, 1H, ArH), 6.12 (розш.с., 2H, NH₂), NH-протон обмінюється з водою.

*3-(1-(*n*-Толіл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-амін (29г)*

Вихід 84%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м. ч.): 8.92 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.81 (д, 2H, ArH), 7.36 (д, 2H, ArH), 6.13 (розш.с., 2H, NH₂), 2.34 (с, 3H, CH₃), NH-протон обмінюється з водою.

3-(1-(4-Бромобеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-амін (29e)

Вихід 99%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 9.05 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.97 (д, 2H, ArH), 7.80 (д, 2H, ArH), 6.29 (розш.с., 2H, NH₂), NH-протон обмінюється з водою.

3-(1-(4-Флуоробеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-амін (29ж)

Вихід 56%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 8.98 (с, 1H, 1,2,3-trH), 8.00 (с, 2H, ArH), 7.43 (с, 2H, ArH), 6.07 (розш.с., 2H, NH₂), NH-протон обмінюється з водою.

5.2.10 Синтез тетразолів 16 та 23

До 3.33 моль аміну **5** або **14** або **20** або **29** додається 6 мл (або більше, за потреби) оцтової кислоти, 1.70 мл (10 ммоль) триетилортоформіату **21** та 0.66 г (10 ммоль) азиду натрію **22**. У випадку амінів **5,14,20,28a,28e** суміш нагрівали на водяній бані; для аміну **28b** суміш нагрівали на масляній бані за температури 180°C у закритому посуді. Одержаний осад відфільтровують, до маточного розчину додають 0.3 мл HCl (конц.) та перемішується 24 год. Осад, що випав, і є тетразолом **16**.

1-(3-(1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-тетразол (16a)

Вихід 23%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.06 (с, 1H, tetrH), 8.85 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.38 (м, 5H, ArH), 5.71 (с, 2H, CH₂), NH-протон обмінюється з водою.

1-(3-(1-(4-Хлоробензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-тетразол (16b)

Вихід 47%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 13.41 (с, 1H, NH), 11.65 (с, 1H, tetrH), 8.55 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.41 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, ArH), 7.35 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, ArH), 5.65 (с, 2H, CH₂).

1-(3-(1-(4-Бромофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-тетразол (16e)

Вихід 63%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.81 (с, 1H, tetrH), 9.62 (с, 1H, 1,2,3-trH), 7.93 (д, 2H, ArH), 7.82 (д, 2H, ArH).

1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-тетразол (23a)

Вихід 64%, білий порошок. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.05 (с, 1H, tetrH), 8.79 (с, 1H, 1,2,3-trH), NH-протон обмінюється з водою

1-(5-(метилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1H-тетразол (23б)

Вихід 45%, жовтуватий осад. T_{пл} 154°C. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 14.75 (с, 1H, NH), 10.08 (с, 1H, CH), 2.69 (с, 3H, CH₃).

2,6-ди(1H-тетразол-1-іл)піридин (23в)

Вихід 10%. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 10.49 (с, 1H), 8.48 (дд, J = 8.6, 7.4 Гц, 1H), 8.21 (д, J = 8.0 Гц, 1H).

2-((5-(1H-тетразол-1-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (23г)

Вихід 15%. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 14.90 (с, 1H), 10.01 (с, 1H), 3.63 (д, J = 6.5, 2H), 3.30 (д, J = 6.3, 2H), NH-протон обмінюється з водою

1'H-1,5'-бітетразол (23r)

Вихід 31%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 9.85 (с, 1H), NH-протон обмінюється з водою

6-аміно-2-іміно-1-(1H-тетразол-1-іл)-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-он (23d)

Вихід 77%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 7.95 (с, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.14 (с, 2H), 4.99 (с, 1H).

*2-іміно-5-(4-метоксифеніл)-8,8-диметил-1-(1H-тетразол-1-іл)-2,3,5,8,9,10-гексагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-4,6(1H,7H)-діон (23e)*

Вихід 43%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м. ч.): 7.92 (с, 1H), 7.11 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.68 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.90 (с, 1H), 3.62 (с, 3H), 2.61 (д, J = 17.6 Гц,

1H), 2.52 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 2.16 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H), 2.05 – 1.95 (м, 1H), 0.98 (д, $J = 9.8$ Гц, 3H), 0.87 (д, $J = 5.6$ Гц, 3H).

5.2.11 Синтез 1-(3-(1-(4-полівінілбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-тетразолу (**33-5**)

Синтез проходив слідуєчи схемі 3.6.

Стадія 1

5 г (max 32.8 ммоль Cl) смоли Меррифільда **33-1** суспендували у 45 мл диметилформаміду та додали 5 г (76.9 ммоль) азиду натрію. Реакційна суміш перемішувалася на водяній бані протягом 24 год, потім осад було відфільтровано та промито надлишком гарячої води. Білий кристалічний залишок сушили на повітрі.

Стадія 2.

5.075 г (max 31.9 ммоль N_3 групи) продукту, одержаного на стадії 1, суспендували в суміші 30 мл диметилформаміду, 2 мл (2.26 г, 32.3 ммоль) пропаргілової кислоти, 1.22 г (6.4 ммоль, 20% мол.) CuI та 2.76 г (12.8 ммоль, 40% мол) моногідрату аскорбату натрію. Реакційну суміш нагрівали при перемішуванні при 60°C протягом 24 год. Червонуватий осад відфільтрували, промили надлишком води, 50 мл суміші $AsOH \cdot H_2O$ (1:1 об.) і потім знов водою. Осад помістили у 30 мл 30% HNO_3 для розчинення металічної міді, потім знов відфільтрували, промили надлишком води і помістили у 30 мл 1M розчину Na_2H_2EDTA . Після перемішування протягом 1 год, відфільтрували жовтувато-білий осад та сушили на повітрі.

Стадія 3

2.8 г (max 12.2 ммоль COOH груп) продукту стадії 2 змішали з 15 мл тіоніл хлориду (24.6 г, 20.6 ммоль) та кип'ятили 30 хвилин. Надлишок $SOCl_2$ випарили та додали 4 г (36 ммоль) аміногуанідину гідрохлориду. Тверда суміш нагрівалася на масляній бані при 180°C 2 години. Після того додали розчин 10 г

гідроксиду натрію в 40 мл води і реакційну суміш нагрівали за температури кипіння розчину протягом ще 2 годин. Осад було відфільтровано, промито водою, етанолом, оцтовою кислотою, і знову водою.

Стадія 4.

3.288 г (max 12.3 ммоль NH₂ груп) продукту стадії 3 суспендували у 25 мл оцтової кислоти та додали 6.15 мл (5.52 г, 37 ммоль) триетилформіату та 2.4 г (37 ммоль) азиду натрію. Суміш перемішували та нагрівали на водяній бані протягом 10 годин. Осад відфільтрували, промили водою, етанолом, і знов водою.

5.2.12 Синтез 3-(4-хлорофеніл)-1-(4-толіл)проп-2-ін-1-ону (**31**)

1 г (2.4 ммоль) дибromo-4-метил-4'-хлорохалкону поміщають у колбу, до якої при перемішуванні та охолодженні додають суспензію 0.5 г (12 ммоль) NaH (58% у маслі) у 12 мл тетрагідрофурану. Перемішують на льодяній бані протягом 1 год та ставлять у морозильну камеру при -15°C на добу. Суміш виливають на лід, фільтрують та на фільтрі промивають гексаном.

Вихід 60%, білий порошок. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ (м. ч.): 8.05 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, ArH), 7.81 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, ArH), 7.57 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, ArH), 7.40 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, ArH), 2.39 (с, 3H, CH₃).

5.2.13 Синтез шифових основ саліцилового альдегіду

9.44 ммоль відповідного діаміну розчиняють у 5 мл ізопропанолу та додають розчин 2.5 мл саліцилового альдегіду (2.87 г, 23.4 ммоль) (молярне співвідношення діаміну і альдегіду 0.9:2.25) в 2 мл ізопропанолу і 2 краплі піперидину. Суміш нагрівають на водяній бані, осад відфільтровують, промивають водою та сушать на повітрі.

2,2'-(((1H-1,2,4-триазол-3,5-дііл)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))діфенол (**38a**)

Вихід 24%, жовтий осад. ^1H ЯМР (200 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ (м. ч.): 14.29 (с, 2H, OH), 9.46 (с, 2H, CH), 7.99 – 6.89 (м, 8H, ArH), NH-протон обмінюється з водою

2,2'-(піридин-2,6-діілбіс(азаніліліден))біс(метаніліліден)діфенол (386)

Вихід 88%, жовтий осад. ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м. ч.): 13.42 (с, 2H, OH), 9.49 (с, 2H, CH), 7.93 – 7.74 (т, 1H), 7.55 (дд, $J = 7.7, 1.7$ Гц, 2H), 7.43 (м, 2H), 7.33 – 7.16 (м, 2H), 7.12 – 6.89 (м, 4H).

5.2.14 Бромовання 1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-тетразолу (**23a**)

0.5 г (3.65 ммоль) поліазолу **23a** суспендують у суміші 2 мл дихлорометану та розчину 0.5 г NaOH у 0.5 мл води на льодяній бані. Повільно краплями додають 0.5 мл бромів. Осад **25**, що випав, фільтрують та перекристалізують із етанолу.

5-бромо-1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-тетразол (24) (утворюється як побічний продукт при недотриманні температурного режиму)

Розоватий порошок. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ (м. ч.): 8.73 (с, 1H, CH), NH-протон обмінюється з водою

1-(3-бромо-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-тетразол (25)

Вихід 28%, жовтуватий порошок. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ (м. ч.): 10.08 (с, 1H, CH), NH-протон обмінюється з водою

5.3 Умови проведення сорбційних досліджень

5.3.1 Визначення ступенів вилучення іонів металів досліджуваними сорбентами

Для вивчення сорбційних властивостей сорбентів 0.1 г сорбенту заливали 25 мл розчину, який містить іони металів у необхідній концентрації за необхідного значення рН. Сорбцію проводили за кімнатної температури

протягом 30 хвилин при перемішуванні на магнітній мішалці (ПЭ-6100, Україна). Розчин фільтрували через паперовий фільтр («біла смужка»).

Визначення вмісту залишкової кількості іонів металів проводили на атомно-емісійному спектрометрі з індуктивно-зв'язаною плазмою TRACE SCAN Advantage (Thermo Jarrell Ash, USA). Як розчини порівняння використовували вихідні розчини іонів металів.

5.3.2 Спектрофотометричне титрування **40**, водне середовище

Попередньо готували розчин 0.0001M ліганду і 0.01M розчин Cu, після цього відбирали 3 мл робочого розчину і переносили у спектрофотометричну кювету, вимірювали спектр поглинання в діапазоні 200-800 нм, фіксуючи три максимуми при 258, 328 та 400 нм ліганду. Після цього отриманий розчин титрували по 10 мкл робочого розчину Cu, вимірюючи спектри поглинання, фіксуючи зменшення максимумів світлопоглинання при 258 та 400 нм. За отриманими даними розраховували константи комплексоутворення та розраховували склад комплексу.

5.3.3 Спектрофотометричне титрування **38б**, водне середовище

При дослідженні комплексоутворюючих властивостей виявилось майже повне перекривання спектрів поглинання комплексу і ліганду, що унеможливило проведення спектрофотометричного титрування.

5.3.4 Потенціометричне титрування **38а**, **38б**, **40**, неводне середовище

В якості розчинника для неводного титрування використовували систему $\text{CH}_3\text{CN}:\text{EtOH} = 1:9$, в якій можна було досягнути концентрації ліганду у 0.005M. Готували робочі водні розчини досліджуваних іонів металів з концентрацією 0.01M.

Оскільки ліганди **38а**, **38б**, **40** розкладалися під дією 0.1 M HClO_4 , визначення концентраційних констант стійкості проводили прямим

потенціометричним титруванням із використанням відповідного іон-селективного електроду. В хімічний стакан додавали 10 мл розчинника $\text{CH}_3\text{CN}:\text{EtOH} = 1:9$, до якого додавали 20 мкл робочого розчину іону металу і титрували по 10 мкл робочим розчином ліганду, фіксуючи зміну E , мВ. За отриманими даними будували криві титрування і розраховували концентраційні константи нестійкості комплексу, а також встановлювали склад отриманого комплексу.

5.4 Рентгеноструктурні дослідження

Рентгенодифракційні дані були одержані за допомогою дифрактометру Xcalibur 3 (графітовий монохроматор, $\text{MoK}\alpha$ опромінення, CCD детектор, ω сканування, $2\Theta_{\text{max}} 50^\circ$ для структури **5** та $2\Theta_{\text{max}} 60^\circ$ для структури **8**). Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [214]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносною синтезу електронної густини та уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атома, зв’язаного з даним водневим ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Положення атомів гідрогену аміногруп уточнено в ізотропному наближенні.

Кристали сполуки **5** $2(\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5\text{O})$, HCl , H_2O були монокрістали. За 293 К, a 4.6017(9), b 14.009(2), c 22.055(4) Å; β 92.51(2)°; V 1420.4(4) Å³; M_r 305.46; Z 4, просторова група $C2/c$; d_{calc} 1.428 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.373 мм⁻¹; $F(000) = 636$. Інтенсивності 4196 відбиттів (1260 незалежних, R_{int} 0.094) були виміряні.

Кристали сполуки **8** ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$) моноклінні. За 293 К, a 4.538(1), b 17.182(3), c 11.896(2) Å; β 91.38(2)°; V 927.3(3) Å³; M_r 207.20; Z 4; просторова група $P2_1/n$; d_{calc} 1.484 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.112 мм⁻¹; $F(000)$ 432. Інтенсивності 8552 відбиттів (2701 незалежних, R_{int} 0.122) були виміряні.

Кінцеві атомні координати, геометричні параметри та кристалографічні дані зберігаються у Кембріджському банку структурних даних та наявні за запитом за номерами CCDC 1521503 (**5**) та 1521502 (**8**).

ВИСНОВКИ

У результаті проведених комплексних досліджень досягнуто основну мету роботи – з використанням методів клік-хімії розроблено способи одержання новітніх гетероциклічних полінітрогеновмісних сполук, які можуть бути використані як комплексоутворюючі компоненти сорбційних матеріалів, а також їх прекурсорів.

1. Розроблена препаративна методика трикомпонентної гетероциклізації ацетилацетону, діаміноурацилу та альдегідів дозволяє одержувати заміщені піридо[2,3-*d*]піримідини у відповідності до принципів «зеленої» хімії з використанням води як розчинника та мікрохвильового опромінення як методу активації. Вихід реакції корелює з електронним ефектом замісника в ароматичному фрагменті альдегіду, який впливає на електрофільність карбонільного атому Карбону. Аналогічні реакційні умови можна застосувати для проведення багатоконпонентних взаємодій інших аміноазинів з альдегідами та СН-кислотами з утворенням піридо[2,3-*d*]піримідинової гетероциклічної системи.

2. Здатність раніше неописаного 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону до реакцій з електрофільними реагентами, навіть у присутності сильних основ, а також його розчинність у більшості розчинників є досить низькими у порівнянні з найближчими структурними аналогами, що накладає обмеження на використання даної сполуки у ролі реагенту.

3. Азид-алкінове циклоприєднання пропаргілової кислоти до 3- та 4-карбоксі-, 4-нітро-, 2-ціано-, 3-ацетилфенілазидів проходить з низькою конверсією та виходами навіть після тривалого механічного перемішування через недостатню розчинність вихідних азидів, тоді як використання ультразвуку, який покращує масопереніс, суттєво збільшує конверсію реакції.

4. Єдиним знайденим ефективним шляхом синтезу 5-(тетразол-5-іл)-3-(1,2,3-триазол-5-іл)-1,2,4-триазолів, які є потенційними комплексоутворювачами іонів важких металів, є такий, що включає послідовне утворення: 1,2,3-триазолового циклу за допомогою азид-алкінового циклоприєднання органічного азиду до пропаргілової кислоти; 1,2,4-триазолового фрагменту взаємодією хлороангідриду одержаної 1,2,3-триазолокарбонової кислоти з аміногуанідом; тетразолового циклу трикомпонентною гетероциклізацією аміну, ортомурашиного естеру та азиду натрію. Остання стадія для зазначених субстратів за відомих в літературі умов не відбувається; значне підвищення температури та тиску при використанні закритого реакційного посуду призводить до формування кінцевого продукту, але спряжено з потенційною вибухонебезпекою, у той час як більш прийнятним та більш безпечним може бути підвищення тривалості синтезу.

5. Сорбент на основі смоли Меррифільда, модифікованої послідовно введеними 1,2,3-триазольним, 1,2,4-триазольним та тетразольним фрагментами вилучає до 99% та 96% іонів Eu(III) та Pb(II) відповідно з водних розчинів в діапазоні рН=6,5-7.0. Гібридний сорбент на основі 2-(біс((2-гідроксибензиліден)аміно)метил)фенолу піддається старінню, причому його здатність селективно вилучати іони Eu(III) у присутності іонів Cu(II) та Sr(II) значно підвищується.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] T. O. Lipman, "Wohler's preparation of urea and the fate of vitalism," *J. Chem. Educ.*, vol. 41, no. 8, p. 452, 1964.
- [2] W. H. Perkin, "LXXIV. - On mauveine and allied colouring matters," *Journal of the Chemical Society*, vol. 35. The Royal Society of Chemistry, pp. 717–732, 1879.
- [3] R. A. Sheldon, "Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, no. 4, pp. 1437–1451, 2012.
- [4] O. Diels and K. Alder, "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe," *Justus Liebig's Ann. der Chemie*, vol. 460, no. 1, pp. 98–122, 1928.
- [5] K. Ziegler, H. Breil, E. Holzkamp, and H. Martin, "Verfahren zur Herstellung von hochmolekularen Polyäthylenen," Deutsches Bundespatent DBP 973626, 1953.
- [6] G. Natta *et al.*, "Crystalline High Polymers of α -Olefins," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 77, no. 6, pp. 1708–1710, 1955.
- [7] "Global Carbon Emissions." [Online]. Available: <http://www.globalcarbonproject.org/carbonbudget/>.
- [8] "World Plastics Production 1950 – 2015." [Online]. Available: [https://committee.iso.org/files/live/sites/tc61/files/The Plastic Industry Berlin Aug 2016 - Copy.pdf](https://committee.iso.org/files/live/sites/tc61/files/The%20Plastic%20Industry%20Berlin%20Aug%202016%20-%20Copy.pdf).
- [9] K. G. Harding, J. S. Dennis, H. von Blottnitz, and S. T. L. Harrison, "Environmental analysis of plastic production processes: Comparing petroleum-based polypropylene and polyethylene with biologically-based poly- β -hydroxybutyric acid using life cycle analysis," *J. Biotechnol.*, vol. 130, no. 1, pp. 57–66, 2007.
- [10] P. Nguyen Van, "Distribution dynamics of CO₂ emissions," *Environ. Resour. Econ.*, vol. 32, no. 4, pp. 495–508, 2005.
- [11] M. Tausz, L. J. Dekok, I. Stulen, and D. Grill, "Physiological responses of

- Norway spruce trees to elevated CO₂ and SO₂,” *J. Plant Physiol.*, vol. 148, no. 3–4, pp. 362–367, 1996.
- [12] World Commission on Environment and Development, *Our Common Future*. Oxford University Press, 1987.
- [13] P. T. Anastas and J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998.
- [14] R. Chitturi, V. R. Baddam, L. Prasad, L. Prashanth, and K. Kattapagari, “A review on role of essential trace elements in health and disease,” *J. Dr. NTR Univ. Heal. Sci.*, vol. 4, no. 2, p. 75, 2015.
- [15] T. W. Clarkson, “Metal toxicity in the central nervous system.,” *Environ. Health Perspect.*, vol. 75, pp. 59–64, 1987.
- [16] M. Tatsumoto and C. C. Patterson, “Concentrations of Common Lead in Some Atlantic and Mediterranean Waters and in Snow,” *Nature*, vol. 199, no. 4891, pp. 350–352, 1963.
- [17] Y. Echevoyen, E. A. Boyle, J.-M. Lee, T. Gamo, H. Obata, and K. Norisuye, “Recent distribution of lead in the Indian Ocean reflects the impact of regional emissions.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 111, no. 43, pp. 15328–31, 2014.
- [18] E. Helmers and M. M. Rutgers van der Loeff, “Lead and aluminum in Atlantic surface waters (50°N to 50°S) reflecting anthropogenic and natural sources in the Eolian transport,” *J. Geophys. Res.*, vol. 98, no. C11, p. 20261, 1993.
- [19] B. Gworek, O. Bemowska-Kałabun, M. Kijeńska, and J. Wrzosek-Jakubowska, “Mercury in Marine and Oceanic Waters-a Review.,” *Water. Air. Soil Pollut.*, vol. 227, no. 10, p. 371, 2016.
- [20] United States Environmental Protection Agency, “National Primary Drinking Water Regulations,” *EPA 816-F-09-004*, 2009. [Online]. Available: <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulation-table>.

- [21] S. E. Bailey, T. J. Olin, R. M. Bricka, and D. D. Adrian, "A review of potentially low-cost sorbents for heavy metals," *Water Res.*, vol. 33, no. 11, pp. 2469–2479, 1999.
- [22] H. Demey, T. Vincent, and E. Guibal, "A novel algal-based sorbent for heavy metal removal," *Chem. Eng. J.*, vol. 332, pp. 582–595, 2018.
- [23] M. Harja, G. Buema, D. Sutiman, and I. Cretescu, "Removal of heavy metal ions from aqueous solutions using low-cost sorbents obtained from ash," *Chem. Pap.*, vol. 67, no. 5, pp. 497–508, 2013.
- [24] T. S. Jamil, H. S. Ibrahim, I. H. Abd El-Maksoud, and S. T. El-Wakeel, "Application of zeolite prepared from Egyptian kaolin for removal of heavy metals: I. Optimum conditions," *Desalination*, vol. 258, no. 1–3, pp. 34–40, 2010.
- [25] N. Koukouzas, C. Vasilatos, G. Itskos, I. Mitsis, and A. Moutsatsou, "Removal of heavy metals from wastewater using CFB-coal fly ash zeolitic materials," *J. Hazard. Mater.*, vol. 173, no. 1–3, pp. 581–588, 2010.
- [26] K. A. Matis, D. Zamboulis, A. I. Zouboulis, and N. K. Lazaridis, "Goethite Mineral as a Sorbent for Heavy Metal Ions," in *Natural Microporous Materials in Environmental Technology*, Dordrecht: Springer Netherlands, 1999, pp. 425–433.
- [27] M. K. Uddin, "A review on the adsorption of heavy metals by clay minerals, with special focus on the past decade," *Chem. Eng. J.*, vol. 308, pp. 438–462, 2017.
- [28] M. Bobik, I. Korus, and L. Dudek, "The effect of magnetite nanoparticles synthesis conditions on their ability to separate heavy metal ions," *Arch. Environ. Prot.*, vol. 43, no. 2, pp. 3–9, 2017.
- [29] G. Yuan, "Natural and modified nanomaterials as sorbents of environmental contaminants.," *J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.*, vol. 39, no. 10, pp. 2661–2670, 2004.

- [30] P. Z. Ray and H. J. Shipley, "Inorganic nano-adsorbents for the removal of heavy metals and arsenic: a review," *RSC Adv.*, vol. 5, no. 38, pp. 29885–29907, 2015.
- [31] M. Karnib, A. Kabbani, H. Holail, and Z. Olama, "Heavy Metals Removal Using Activated Carbon, Silica and Silica Activated Carbon Composite," *Energy Procedia*, vol. 50, pp. 113–120, 2014.
- [32] H. Vojoudi, A. Badiei, S. Bahar, G. Mohammadi Ziarani, F. Faridbod, and M. R. Ganjali, "A new nano-sorbent for fast and efficient removal of heavy metals from aqueous solutions based on modification of magnetic mesoporous silica nanospheres," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 441, pp. 193–203, 2017.
- [33] W. Yantasee *et al.*, "Functionalized nanoporous silica for the removal of heavy metals from biological systems: adsorption and application.," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 2, no. 10, pp. 2749–58, 2010.
- [34] S. Egodawatte *et al.*, "Electrospun hematite nanofiber/mesoporous silica core/shell nanomaterials as an efficient adsorbent for heavy metals," *RSC Adv.*, vol. 6, no. 93, pp. 90516–90525, 2016.
- [35] A. Hassanpour, R. Hosseinzadeh-Khanmiri, M. Babazadeh, J. Abolhasani, and E. Ghorbani-Kalhor, "Determination of heavy metal ions in vegetable samples using a magnetic metal–organic framework nanocomposite sorbent," *Food Addit. Contam. Part A*, vol. 32, no. 5, pp. 1–12, 2015.
- [36] H. Luo *et al.*, "Tannic acid modified Fe₃O₄ core–shell nanoparticles for adsorption of Pb²⁺ and Hg²⁺," *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, vol. 72, pp. 163–170, 2017.
- [37] J. Ma *et al.*, "Efficient Removal of Heavy Metal Ions with An EDTA Functionalized Chitosan/Polyacrylamide Double Network Hydrogel," *ACS Sustain. Chem. Eng.*, vol. 5, no. 1, pp. 843–851, 2017.
- [38] A. Shahzad *et al.*, "Heavy metals removal by EDTA-functionalized chitosan graphene oxide nanocomposites." *RSC Adv.*, vol. 7, no. 16, pp. 9764–9771,

2017.

- [39] C. Zhao, L. Ma, J. You, F. Qu, and R. D. Priestley, "EDTA- and amine-functionalized graphene oxide as sorbents for Ni(II) removal," *Desalin. Water Treat.*, vol. 57, no. 19, pp. 8942–8951, 2016.
- [40] R. Rojas, M. R. Perez, E. M. Erro, P. I. Ortiz, M. A. Ulibarri, and C. E. Giacomelli, "EDTA modified LDHs as Cu²⁺ scavengers: Removal kinetics and sorbent stability," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 331, no. 2, pp. 425–431, 2009.
- [41] D. Kolodynska, "Application of a new generation of complexing agents in removal of heavy metal ions from different wastes," *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 20, no. 9, pp. 5939–5949, 2013.
- [42] A. Ullmann *et al.*, "New biodegradable organic-soluble chelating agents for simultaneous removal of heavy metals and organic pollutants from contaminated media," *J. Hazard. Mater.*, vol. 260, pp. 676–688, 2013.
- [43] P. K. A. Hong, C. Li, W. Jiang, T.-C. Chen, and R. W. Peters, "Chelating Agents for Extraction of Heavy Metals from Soil," in *Emerging Technologies in Hazardous Waste Management 8*, Boston: Kluwer Academic Publishers, 2002, pp. 9–20.
- [44] V. D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, and J. H. van Maarseveen, "1,2,3-Triazoles as peptide bond isosteres: synthesis and biological evaluation of cyclotetrapeptide mimics," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 5, no. 6, p. 971-975, 2007.
- [45] S. Gu *et al.*, "Bi- and trinuclear copper(I) complexes of 1,2,3-triazole-tethered NHC ligands: synthesis, structure, and catalytic properties.," *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 12, pp. 863–73, 2016.
- [46] R. A. S. Vasdev, D. Preston, and J. D. Crowley, "Functional metallocupramolecular architectures using 1,2,3-triazole ligands: it's as easy as 1,2,3 'click,'" *Dalton Transactions*, vol. 46, no. 8. pp. 2402–2414, 2017.
- [47] P. I. P. Elliott, "Organometallic complexes with 1,2,3-triazole-derived ligands," *Organometallic Chemistry*, vol. 39. pp. 1–25, 2014.

- [48] P. A. Scattergood, A. Sinopoli, and P. I. P. Elliott, "Photophysics and photochemistry of 1,2,3-triazole-based complexes," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 350, pp. 136–154, 2017.
- [49] T. U. Connell, J. M. White, T. A. Smith, and P. S. Donnelly, "Luminescent Iridium(III) Cyclometalated Complexes with 1,2,3-Triazole 'Click' Ligands," *Inorg. Chem.*, vol. 55, no. 6, pp. 2776–2790, 2016.
- [50] J. G. Haasnoot, "Mononuclear, oligonuclear and polynuclear metal coordination compounds with 1,2,4-triazole derivatives as ligands," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 200, pp. 131–185, 2000.
- [51] A. Sugii, "Synthesis and properties of a chelating resin containing triazolethiol groups," *Talanta*, vol. 31, no. 12, pp. 1079–1082, 1984.
- [52] A. A. A. Boraie, "Acidity constants of some tetrazole compounds in various aqueous-organic solvent media," *J. Chem. Eng. Data*, vol. 46, no. 4, pp. 939–943, 2001.
- [53] V. A. Ostrovskii, G. I. Koldobskii, N. P. Shirokova, and V. S. Poplavskii, "Tetrazoles. 9. Acid-base properties of 5-substituted tetrazoles," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 17, no. 4, pp. 412–416, 1981.
- [54] E. Lieber, S. H. Patinkin, and H. H. Tao, "The Comparative Acidic Properties of Some 5-Substituted Tetrazoles," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 73, no. 4, pp. 1792–1795, 1951.
- [55] K. Murłowska and N. Sadlej-Sosnowska, "Absolute Calculations of Acidity of C-Substituted Tetrazoles in Solution," *J. Phys. Chem. A*, vol. 109, no. 25, pp. 5590–5595, 2005.
- [56] Y. Slyvka, E. Goresnik, N. Pokhodylo, O. Pavlyuk, and M. Mys'kiv, "Two related copper(I) π -complexes based on 2-allyl-5-(2-pyridyl)-2H-tetrazole ligand: Synthesis and structure of $[\text{Cu}(2\text{-apyt})\text{NO}_3]$ and $[\text{Cu}(2\text{-apyt})(\text{H}_2\text{O})](\text{BF}_4)$ compounds," *Acta Chim. Slov.*, vol. 63, no. 2, pp. 399–405, 2016.
- [57] E. A. Popova, R. E. Trifonov, and V. A. Ostrovskii, "Advances in the synthesis

- of tetrazoles coordinated to metal ions,” *ARKIVOC*, vol. I, no. i, pp. 45–65, 2012.
- [58] D. a Ibrahim and N. S. M. Ismail, “Design, synthesis and biological study of novel pyrido[2,3-d]pyrimidine as anti-proliferative CDK2 inhibitors.,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 12, pp. 5825–32, 2011.
- [59] N. Mont, J. Teixidó, C. O. Kappe, and J. I. Borrell, “A one-pot microwave-assisted synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines,” *Mol. Divers.*, vol. 7, no. 2–4, pp. 153–159, 2003.
- [60] S. Tu *et al.*, “An efficient route for the synthesis of a new class of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives.,” *Org. Biomol. Chem.*, vol. 5, no. 9, pp. 1450–3, 2007.
- [61] H. C. Kolb, M. G. Finn, and K. B. Sharpless, “Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions,” *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 40, no. 11, pp. 2004–2021, 2001.
- [62] X. P. He, Y. L. Zeng, Y. Zang, J. Li, R. A. Field, and G. R. Chen, “Carbohydrate CuAAC click chemistry for therapy and diagnosis,” *Carbohydrate Research*, vol. 429. Elsevier, pp. 1–22, 2016.
- [63] W. J. Choi *et al.*, “Application of azide–alkyne cycloaddition ‘click chemistry’ for the synthesis of Grb2 SH2 domain-binding macrocycles,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 16, no. 20, pp. 5265–5269, 2006.
- [64] S. Lee *et al.*, “Chemical tumor-targeting of nanoparticles based on metabolic glycoengineering and click chemistry,” *ACS Nano*, vol. 8, no. 3, pp. 2048–2063, 2014.
- [65] P. Shieh, V. T. Dien, B. J. Beahm, J. M. Castellano, T. Wyss-Coray, and C. R. Bertozzi, “CalFluors: A Universal Motif for Fluorogenic Azide Probes across the Visible Spectrum.,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 137, no. 22, pp. 7145–51, 2015.
- [66] U. Grošelj, F. Požgan, B. Štefane, and J. Svete, “Copper-Catalyzed Azomethine Imine–Alkyne Cycloadditions (CuAIAC),” *Synthesis (Stuttg.)*, vol. 50, no. 23, pp. 4501–4524, 2018.

- [67] A. Michael, "Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Acetylendicarbonsäuremethylester," *J. für Prakt. Chemie*, vol. 48, no. 1, pp. 94–95, 1893.
- [68] O. Dimroth and G. Fester, "Triazole and tetrazole from hydrazoic acid," *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 43, no. 2, pp. 2219–2223, 1910.
- [69] H. El Khadem, H. A. R. Mansour, and M. H. Meshreki, "Some 1-aryl 1,2,3-triazoles," *J. Chem. Soc. C Org.*, no. 0, pp. 1329–1331, 1968.
- [70] N. Pokhodylo, O. Shyyka, and V. Matiychuk, "Synthesis and anticancer activity evaluation of new 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives," *Med. Chem. Res.*, vol. 23, no. 5, pp. 2426–2438, 2014.
- [71] N. Pokhodylo, Y. Teslenko, V. Matiychuk, and M. Obushak, "Synthesis of 2,1-Benzisoxazoles by Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes Activated by the Azole Ring," *Synthesis (Stuttg.)*, vol. 2009, no. 16, pp. 2741–2748, 2009.
- [72] K. Harada, M. Oda, A. Matsushita, and M. Shirai, "A Convenient Synthesis of 1,2,3-Triazole With Glyoxal," *Synlett*, no. 4, pp. 431–433, 1988.
- [73] M. M. Guru and T. Punniyamurthy, "Copper(II)-Catalyzed Aerobic Oxidative Synthesis of Substituted 1,2,3- and 1,2,4-Triazoles from Bisarylhydrazones via C–H Functionalization/C–C/N–N/C–N Bonds Formation," *J. Org. Chem.*, vol. 77, no. 2, pp. 5063–5073, 2012.
- [74] J. John, J. Thomas, and W. Dehaen, "Organocatalytic routes toward substituted 1,2,3-triazoles," *Chem. Commun.*, vol. 51, no. 54, pp. 10797–10806, 2015.
- [75] T. Opsomer, J. Thomas, and W. Dehaen, "Chemoselectivity in the Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Enolizable Ketones, Primary Alkylamines, and 4-Nitrophenyl Azide," *Synthesis (Stuttg.)*, vol. 49, no. 18, pp. 4191–4198, 2017.
- [76] C. W. Tornøe, C. Christensen, and M. Meldal, "Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides," *J. Org. Chem.*, vol. 67, no. 9,

- pp. 3057–3064, 2002.
- [77] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, and K. B. Sharpless, “A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective ‘Ligation’ of Azides and Terminal Alkynes,” *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 41, no. 14, pp. 2596–2599, 2002.
- [78] H. V. Rasika Dias, J. A. Flores, J. Wu, and P. Kroll, “Monomeric copper(I), silver(I), and gold(I) alkyne complexes and the coinage metal family group trends,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, no. 31, pp. 11249–11255, 2009.
- [79] Y.-C. Lin *et al.*, “Mechanistic Study in Click Reactions by Using (N - Heterocyclic carbene)Copper(I) Complexes: Anionic Effects,” *Organometallics*, vol. 38, no. 2, pp. 223–230, 2019.
- [80] R. Berg and B. F. Straub, “Advancements in the mechanistic understanding of the copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition,” *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 9, no. 1, pp. 2715–2750, 2013.
- [81] J. E. Hein and V. V Fokin, “Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 39, no. 4, pp. 1302–15, 2010.
- [82] N. T. Pokhodylo, “Multicomponent and Domino Reactions Leading to 1,2,3-Triazoles,” Springer, Cham, 2014, pp. 269–324.
- [83] M. V. Murlykina, A. D. Morozova, I. M. Zviagin, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, and V. A. Chebanov, “Aminoazole-Based Diversity-Oriented Synthesis of Heterocycles,” *Front. Chem.*, vol. 6, article 527, 2018.
- [84] V. Castro, H. Rodríguez, and F. Albericio, “CuAAC: An Efficient Click Chemistry Reaction on Solid Phase,” *ACS Combinatorial Science*, vol. 18, no. 1. pp. 1–14, 2016.
- [85] S. P. Shirame and R. B. Bhosale, “Green Approach in Click Chemistry,” in *Green Chemistry*, London: InTech, 2018.
- [86] E. Gracia, M. T. García, A. De Lucas, J. F. Rodríguez, and I. Gracia, “Copper

- wire as a clean and efficient catalyst for click chemistry in supercritical CO₂,” *Catal. Today*, 2018.
- [87] Prasad Appukkuttan, Wim Dehaen, Valery V. Fokin, and Erik Van der Eycken, “A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction,” 2004.
- [88] M. Tireli *et al.*, “Solvent-free copper-catalyzed click chemistry for the synthesis of N-heterocyclic hybrids based on quinoline and 1,2,3-triazole,” *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 13, no. 1, pp. 2352–2363, 2017.
- [89] M. Liu *et al.*, “Design and Synthesis of a Cyclic Double-Grafted Polymer Using Active Ester Chemistry and Click Chemistry via A ‘Grafting onto’ Method,” *Polymers (Basel)*, vol. 11, no. 2, p. 240, 2019.
- [90] Z. J. Zheng, D. Wang, Z. Xu, and L. W. Xu, “Synthesis of bi- and bis-1,2,3-triazoles by copper-catalyzed Huisgen cycloaddition: A family of valuable products by click chemistry,” *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 11, no. Scheme 1, pp. 2557–2576, 2015.
- [91] K. M. Dawood, B. F. Abdel-Wahab, and M. A. Raslan, “Synthesis and applications of bi- and bis-triazole systems,” *Arkivoc*, vol. 2018, no. 1, pp. 179–215, 2018.
- [92] B. C. Boren *et al.*, “Ruthenium-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, no. 28, pp. 8923–8930, 2008.
- [93] J. R. Johansson, T. Beke-Somfai, A. Said Stålsmeden, and N. Kann, “Ruthenium-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition Reaction: Scope, Mechanism, and Applications,” *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 23, pp. 14726–14768, 2016.
- [94] S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, and Y. Yamamoto, “Regiospecific synthesis of 2-allyl-1,2,3-triazoles by palladium-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 43, no. 52, pp. 9707–9710, 2002.
- [95] H. B. Jalani, A. Ç. Karagöz, and S. B. Tsogoeva, “Synthesis of Substituted

- 1,2,3-Triazoles via Metal-Free Click Cycloaddition Reactions and Alternative Cyclization Methods,” *Synth.*, vol. 49, no. 1, pp. 29–41, 2017.
- [96] M. Rodríguez-Rodríguez, E. Gras, M. A. Pericàs, and M. Gómez, “Metal-Free Intermolecular Azide-Alkyne Cycloaddition Promoted by Glycerol,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 21, no. 51, pp. 18706–18710, 2015.
- [97] M. S. Singh, S. Chowdhury, and S. Koley, “Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade,” *Tetrahedron*, vol. 72, no. 35, pp. 5257–5283, 2016.
- [98] D. Janreddy *et al.*, “Copper(I)-Catalyzed Aerobic Oxidative Azide-Alkene Cyclo- addition: An Efficient Synthesis of Substituted 1,2,3-Triazoles,” *Adv. Synth. Catal.*, vol. 355, no. 14–15, pp. 2918–2927, 2013.
- [99] Y. Zhang *et al.*, “CuO-promoted construction of N-2-aryl-substituted-1,2,3-triazoles via azide-chalcone oxidative cycloaddition and post-triazole arylation,” *Org. Lett.*, vol. 14, no. 1, pp. 26–29, 2012.
- [100] Y.-M. Wu, J. Deng, Y. Li, and Q.-Y. Chen, “Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-triazole via One-Pot Reaction Promoted by Copper(I) Salt,” *Synthesis (Stuttg.)*, no. 8, pp. 1314–1318, 2005.
- [101] A. Keivanloo, M. Bakherad, S. A. N. Taheri, and S. Samangoeei, “One-pot synthesis of 4,5-disubstituted 1,2,3-(NH)-triazoles by silica supported-zinc bromide in the aerobic condition,” *Comptes Rendus Chim.*, vol. 16, no. 3, pp. 239–243, 2013.
- [102] J. Thiele, “Ueber Nitro- und Amidoguanidin,” *Justus Liebig’s Ann. der Chemie*, vol. 270, no. 1–2, pp. 1–63, 1892.
- [103] F. Kurzer and L. E. A. Godfrey, “Syntheses of Heterocyclic Compounds from Aminoguanidine,” *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 2, no. 8, pp. 459–476, 1963.
- [104] J. A. Joule and K. Mills, *Heterocyclic chemistry*, 5th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2010.
- [105] R. K. Bartlett and I. R. Humphrey, “Transaminations of NN-dimethylformamide

- azine,” *J. Chem. Soc. C Org.*, no. 0, p. 1664, 1967.
- [106] G. Shelke, V. Rao, M. Jha, T. Cameron, and A. Kumar, “Microwave-Assisted Catalyst-Free Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazoles,” *Synlett*, vol. 26, no. 03, pp. 404–407, 2015.
- [107] S. Ueda and H. Nagasawa, “Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles via a Copper-Catalyzed Tandem Addition–Oxidative Cyclization,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, no. 42, pp. 15080–15081, 2009.
- [108] C. Grundmann and R. Ratz, “Notes - Triazines. XVI. A New Synthesis for 1,2,4-Triazoles,” *J. Org. Chem.*, vol. 21, no. 9, pp. 1037–1038, 1956.
- [109] N. Shao *et al.*, “Efficient one-pot formation of 4-N-substituted 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazolin-3-ones from primary amines using N’-(ethoxymethylene)hydrazinecarboxylic acid methyl ester,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 47, no. 38, pp. 6743–6746, 2006.
- [110] R. C. Cookson, S. S. Gupte, I. D. R. Stevens, and C. T. Watts, “4-Phenyl-1,2,4-Triazoline-3,5-Dione,” *Org. Synth.*, vol. 51, p. 121, 1971.
- [111] D. Batchelor *et al.*, “A Convenient Synthesis of Highly Substituted 3-N,N-Dialkylamino-1,2,4-triazoles,” *Synlett*, no. 16, pp. 2421–2424, 2008.
- [112] J. Lindström and M. H. Johansson, “Synthesis of 3-Aryl-5-methyl 4-Substituted [1,2,4]Triazoles,” *Synth. Commun.*, vol. 36, no. 15, pp. 2217–2229, 2006.
- [113] A. Pinner, “Ueber die Einwirkung von Hydrazin auf Imidoäther,” *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 27, no. 1, pp. 984–1009, 1894.
- [114] O. Dimroth and S. Merzbacher, “Synthese von Tetrazolen aus Arylaziden,” *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 43, no. 3, pp. 2899–2904, 1910.
- [115] F. R. Benson, “The Chemistry of the Tetrazoles.,” *Chem. Rev.*, vol. 41, no. 1, pp. 1–61, 1947.
- [116] P. N. Gaponik, V. P. Karavai, and Y. V. Grigor’ev, “Synthesis of 1-substituted tetrazoles by heterocyclization of primary amines, orthoformic ester, and sodium azide,” *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 21, no. 11, pp. 1255–1258,

1985.

- [117] S. V. Voitekhovich, A. N. Vorob'ev, P. N. Gaponik, and O. A. Ivashkevich, "Synthesis of New Functionally Substituted 1-R-tetrazoles and Their 5-Amino Derivatives," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 41, no. 8, pp. 999–1004, 2005.
- [118] P. N. Gaponik, V. P. Karavai, I. E. Davshko, M. M. Degtyarik, and A. N. Bogatikov, "Synthesis and properties of phenylenebis-1H-tetrazoles," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 26, no. 11, pp. 1274–1278, 1990.
- [119] S. V. Voitekhovich, O. A. Ivashkevich, and P. N. Gaponik, "Synthesis, properties, and structure of tetrazoles: Certain achievements and prospects," *Russ. J. Org. Chem.*, vol. 49, no. 5, pp. 635–654, May 2013.
- [120] T. Kamiya and Y. Saito, "Process for Preparing 1H-Tetrazole," US Patent US3767667, 1973.
- [121] П. Н. Гапоник, "N-замещенные тетразолы: Синтез, свойства, строение и применение," дисс. докт. хим. наук., Белорусский национальный университет, Минск, 2001.
- [122] T. Jin, S. Kamijo, and Y. Yamamoto, "Synthesis of 1-substituted tetrazoles via the acid-catalyzed [3+2] cycloaddition between isocyanides and trimethylsilyl azide," *Tetrahedron Lett.*, vol. 45, no. 51, pp. 9435–9437, 2004.
- [123] R. J. Galante, "Method of synthesizing sterically hindered 5-substituted-1H-tetrazoles from nitriles using a Lewis acid and an azide," US Patent US5502191, 1995.
- [124] M. R. Muthukur Bhoje Gowd and M. Afzal Pasha, "A versatile and an efficient synthesis of 5-substituted-1H-tetrazoles," *J. Chem. Sci.*, vol. 123, no. 1, pp. 75–79, 2011.
- [125] Z. P. Demko and K. B. Sharpless, "Preparation of 5-Substituted 1H-Tetrazoles from Nitriles in Water," *J. Org. Chem.*, vol. 66, no. 24, pp. 7945–7950, 2001.
- [126] F. Himo, Z. P. Demko, L. Noodleman, and K. B. Sharpless, "Why Is Tetrazole Formation by Addition of Azide to Organic Nitriles Catalyzed by Zinc(II)

- Salts?," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, no. 33, pp. 9983–9987, 2003.
- [127] J. Shie and J. Fang, "Microwave-Assisted One-Pot Tandem Reactions for Direct Conversion of Primary Alcohols and Aldehydes to Triazines and Tetrazoles in Aqueous Media," *J. Org. Chem.*, vol. 72, no. 8, pp. 3141–3144, 2007.
- [128] J. Boivin, S. Husinec, and S. Z. Zard, "A practical synthesis of 5-substituted tetrazoles," *Tetrahedron*, vol. 51, no. 43, pp. 11737–11742, 1995.
- [129] L. El Kaim *et al.*, "Three-component strategy toward 5-membered heterocycles from isocyanide dibromides," *Org. Lett.*, vol. 13, no. 5, pp. 1261–1263, 2011.
- [130] J. Světlík, A. Martvoň, and J. Leško, "Preparation and spectral properties of tetrazoles," *Chem. Zvesti*, vol. 33, no. 4, pp. 521–527, 1979.
- [131] J. M. Keith, "One-Step Conversion of Pyridine N-Oxides to Tetrazolo[1,5-a]pyridines," *J. Org. Chem.*, vol. 71, no. 25, pp. 9540–9543, 2006.
- [132] S. Hajra, D. Sinha, and M. Bhowmick, "Metal Triflate Catalyzed Reactions of Alkenes, NBS, Nitriles, and TMSN₃: Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles," *J. Org. Chem.*, vol. 72, no. 5, pp. 1852–1855, 2007.
- [133] Y.-H. Joo and J. M. Shreeve, "Syntheses from CNN₃ with Primary Amines," *Org. Lett.*, vol. 10, no. 20, pp. 4665–4667, 2008.
- [134] E. W. Thomas, "The Conversion of Secondary Amides to Tetrazoles with Trifluoromethanesulfonic Anhydride and Sodium Azide," *Synthesis (Stuttg.)*, vol. 1993, no. 08, pp. 767–768, 1993.
- [135] С. М. Десенко и В. Д. Орлов, *Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов*. Харьков: Фолио, 1998.
- [136] Л. В. Мызников, С. В. Ворона, Т. В. Артамонова, и Ю. Э. Зевацкий, "Микроволновая активация в химии тетразолов," *Хим. гетероцикл. соед.* vol. 52, no. 11, pp. 887-893, 2016.
- [137] C. G. Neochoritis, T. Zhao, and A. Dömling, "Tetrazoles via Multicomponent Reactions," *Chem. Rev.*, vol. 119, no. 3, pp. 1970–2042, 2019.
- [138] K. Bischoff, U. Girreser, D. Heber, and M. Schütt, "Two-Step Synthetic

- Approach to 6-Substituted Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine(1*H*,3*H*)-2,4-diones from 6-Amino-, 6-Alkylamino-, and 6-Arylamino-1,3-dimethyluracils,” *Zeitschrift für Naturforsch. B*, vol. 61, no. 4, pp. 486–494, 2006.
- [139] N. Mohamed, “Utility of 6-Amino-2-thiouracil as a Precursor for the Synthesis of Pyrido[2,3-*d*]Pyrimidines and their in vitro and in vivo Biological Evaluation,” *Sci. Pharm.*, vol. 75, no. 1, pp. 9–28, 2007.
- [140] R. H. Nia, M. Mamaghani, K. Tabatabaeian, F. Shirini, and M. Rassa, “A rapid one-pot synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives using Brønsted-acidic ionic liquid as catalyst,” *Acta Chim. Slov.*, vol. 60, no. 4, pp. 889–95, 2013.
- [141] S. Abdolmohammadi and S. Balalaie, “An Efficient Synthesis of Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine Derivatives via One-Pot Three-Component Reaction in Aqueous Media,” *Int. J. Org. Chem.*, vol. 02, no. 01, pp. 7–14, 2012.
- [142] K. Khokhani, T. Khatri, V. Ram, and P. Patel, “Microwave assisted synthesis and biological investigations of novel derivatives of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines,” *Chem. Biol. Interface*, vol. 3, no. 3, pp. 192–200, 2013.
- [143] В. Е. Сараев, “Реакции гетероциклизации азотсодержащих бинуклеофилов и β-дикарбонильных соединений в синтезе аннелированных производных пиридина и пиримидина,” дисс. канд. хим. наук., Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, 2009.
- [144] P. A. Wender, J. L. Baryza, S. E. Brenner, B. A. DeChristopher, B. A. Loy, and A. J. Schrier, “Design, synthesis, and evaluation of potent bryostatin analogs that modulate PKC translocation selectivity,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 108, no. 17, pp. 6721–6726, 2011.
- [145] A. Dömling, W. Wang, and K. Wang, “Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions,” *Chem. Rev.*, vol. 112, no. 6, pp. 3083–3135, 2012.
- [146] B. Trost, “The atom economy – a search for synthetic efficiency,” *Science (80-.)*, vol. 254, pp. 1471–1477, 1991.
- [147] R. C. Cioc, E. Ruijter, and R. V. A. Orru, “Multicomponent reactions: advanced

- tools for sustainable organic synthesis,” *Green Chem.*, vol. 16, no. 6, p. 2958, 2014.
- [148] C. O. Kappe, “Controlled microwave heating in modern organic synthesis,” *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 43, no. 46, pp. 6250–84, 2004.
- [149] V. A. Chebanov, K. A. Gura, and S. M. Desenko, “Aminoazoles as Key Reagents in Multicomponent Heterocyclizations,” in *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions*, Springer Berlin Heidelberg, 2010, pp. 41–84.
- [150] V. A. Chebanov and S. M. Desenko, “Multicomponent heterocyclization reactions with controlled selectivity (Review),” *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 48, no. 4, pp. 566–583, 2012.
- [151] V. A. Chebanov and S. M. Desenko, “Switchable multicomponent heterocyclization for diversity oriented synthesis,” *Divers. Oriented Synth.*, no. 1, pp. 43–63, 2014.
- [152] A. Pałasz and D. Cież, “In search of uracil derivatives as bioactive agents. Uracils and fused uracils: Synthesis, biological activity and applications,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 97, pp. 582–611, 2015.
- [153] M. A. Fischl *et al.*, “The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 4, pp. 185–191, 1987.
- [154] D. B. Longley, D. P. Harkin, and P. G. Johnston, “5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 3, no. 5, pp. 330–338, May 2003.
- [155] N. F. Smith, W. D. Figg, and A. Sparreboom, “Recent advances in pharmacogenetic approaches to anticancer drug development,” *Drug Dev. Res.*, vol. 62, no. 3, pp. 233–253, 2004.
- [156] S. D. Vachala, K. K. Srinivasan, and P. Y. Prakash, “Synthesis and evaluation of fused pyrimidine derivatives as anti-inflammatory, antiproliferative and antimicrobial agents,” *Med. Chem. Res.*, vol. 21, no. 10, pp. 2998–3005, 2012.

- [157] M. Krečmerová, M. Dračinský, R. Snoeck, J. Balzarini, K. Pomeisl, and G. Andrei, "New prodrugs of two pyrimidine acyclic nucleoside phosphonates: Synthesis and antiviral activity," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 25, no. 17, pp. 4637–4648, 2017.
- [158] H.-H. Hoffmann, A. Kunz, V. A. Simon, P. Palese, and M. L. Shaw, "Broad-spectrum antiviral that interferes with de novo pyrimidine biosynthesis.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 108, no. 14, pp. 5777–82, 2011.
- [159] S. Kanatomo *et al.*, "Sparsomycin Analogs. IV.: Synthesis and Antitumor Activity of Pyrimidine-5-carboxamides and (E)- β -(Pyrimidin-5-yl)-acrylamides," *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, vol. 36, no. 6, pp. 2042–2049, 1988.
- [160] K. N. Mohana, B. N. Prasanna Kumar, and L. Mallesha, "Synthesis and biological activity of some pyrimidine derivatives," *Drug Invent. Today*, vol. 5, no. 3, pp. 216–222, 2013.
- [161] E. L. Werry, V. A. King, M. L. Barron, S. D. Banister, R. Sokias, and M. Kassiou, "Derivatives of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine acetamide DPA-713 as translocator protein (TSPO) ligands and pro-apoptotic agents in human glioblastoma," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 96, pp. 186–192, 2017.
- [162] D. Meyer and T. Strassner, "Methylpalladium complexes with pyrimidine-functionalized N-heterocyclic carbene ligands," *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 12, no. 1, pp. 1557–1565, 2016.
- [163] H. Gong *et al.*, "Design and synthesis of a series of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives as CCR4 antagonists.," *Molecules*, vol. 17, no. 8, pp. 9961–70, 2012.
- [164] V. E. Saraev, V. A. Chebanov, S. M. Desenko, and L. Afanasiadi, "5-Aryl-8,8-dimethyl-5-(4-methylphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydropyrimido[4,5-*b*]quinoline-4,6-dione derivatives," UA Patent 85082, 2008.
- [165] C. Yao, T. Lu, C. Yu, X. Wang, and T. Li, "A Catalyst-Free Aqueous Synthesis of 2-Amino-7,9-dihydrothieno [3',2':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4,6(3H,5H)-

- dione Derivatives,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 6, no. S1, pp. 7–10, 2014.
- [166] S. Tu, J. Zhang, Z. Xiang, F. Fang, and T. Li, “Microwave-assisted one-pot synthesis of 2-amino-6,7-disubstituted-5-methyl-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one without catalyst,” *Arkivoc*, vol. 2005, no. 14, p. 76, 2005.
- [167] G. Lu and C. Cai, “A One-pot, Efficient Synthesis of Polyfunctionalized Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and Uncyclized Adducts by Aldehydes, 1,3-Dicarbonyl Compounds, and 6-Aminouracils,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 51, no. 6, p. 1595, 2014.
- [168] Е. Н. Звягин и В. Е. Сараев, “‘Зеленый’ синтез производных 2-амино-5-арил-5,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она,” в *Хімічні Каразінські читання-2014*, 2014, p. 174.
- [169] E. A. Muravyova *et al.*, “Behavior of 5-amino-3-methylisoxazole in multicomponent heterocyclizations with carbonyl compounds under thermal heating and non-classical conditions,” *ARKIVOC*, vol. iii, pp. 338–371, 2013.
- [170] M. Lei, L. Ma, and L. Hu, “Highly Chemoselective Condensation of β -Naphthol, Aldehyde, and Urea Catalyzed by Thiamine Hydrochloride,” *Synth. Commun.*, vol. 41, no. 22, pp. 3424–3432, 2011.
- [171] V. E. Saraev, I. M. Zviagin, R. G. Melik-Oganjanyan, Y. V. Sen’ko, S. M. Desenko, and V. A. Chebanov, “Green Microwave-assisted Multicomponent Route to the Formation of 5,8-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine Skeleton in Aqueous Media,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 54, no. 1, pp. 318–324, 2017.
- [172] M. Lei, L. Ma, and L. Hu, “Thiamine Hydrochloride–Catalyzed One-Pot Synthesis of 1, 4-Dihydropyridine Derivatives Under Solvent-Free Conditions,” *Synth. Commun.*, vol. 41, no. 13, pp. 1969–1976, 2011.
- [173] G. Mohammadi Ziarani, N. Hosseini Nasab, and N. Lashgari, “Synthesis of heterocyclic scaffolds through 6-aminouracil-involved multicomponent reactions,” *RSC Adv.*, vol. 6, no. 45, pp. 38827–38848, 2016.

- [174] J. A. VanAllan, "2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidine," *Org. Synth.*, vol. 32, p. 45, 1952.
- [175] A. L. Blake, "Synthesis of Substituted Pyrimidines and Pyridines as Ligands to the 5-HT₇ Receptor," M.S. Thesis, Georgia State University, 2010.
- [176] N. Deibl, K. Ament, and R. Kempe, "A Sustainable Multicomponent Pyrimidine Synthesis," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 137, no. 40, pp. 12804–12807, 2015.
- [177] Е. Н. Звягин, В. Е. Сараев, С. В. Шишкина, и В. А. Чебанов, "Новый представитель производных урацила: 1,6-диамино-2-иминопиримидин-4(3H)-он," в *Хімічні Каразінські читання-2015*, 2015, p. 212.
- [178] J. A. Zoltewicz and L. W. Deady, "Quaternization of Heteroaromatic Compounds: Quantitative Aspects," in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, 1978, pp. 71–121.
- [179] J. L. Shim, R. Niess, and A. D. Broom, "Acylation of some 6-aminouracil derivatives," *J. Org. Chem.*, vol. 37, no. 4, pp. 578–581, 1972.
- [180] V. A. Chebanov, S. M. Desenko, and T. W. Gurley, *Azaheterocycles based on α , β -unsaturated carbonyls*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008.
- [181] I. M. Zviagin, O. S. Zhelavskiy, S. V. Shishkina, V. I. Musatov, A. V. Borisov, and V. A. Chebanov, "Synthesis of 1,6-diamino-2-imino-2,3-dihydropyrimidin-4(1H)-one and preliminary study of its two- and three-component reactions," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 53, no. 4, pp. 484-490, 2017.
- [182] О. С. Желавський, Є. М. Звягін, та В. А. Чебанов, "Синтез нового 1,6-диаміно-2-імінопіримідин-4(1H)-ону та дослідження його реакційної здатності," в *Хімічні Каразінські читання-2017*, 2017, p. 104.
- [183] E. H. Cordes and W. P. Jencks, "On the Mechanism of Schiff Base Formation and Hydrolysis," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 84, no. 5, pp. 832–837, 1962.
- [184] Y. V. Sedash, N. Y. Gorobets, V. A. Chebanov, I. S. Konovalova, O. V. Shishkin, and S. M. Desenko, "Dotting the i's in three-component Biginelli-like condensations using 3-amino-1,2,4-triazole as a 1,3-binucleophile," *RSC Adv.*,

- vol. 2, no. 17, pp. 6719-6728, 2012.
- [185] V. V. Tkachenko *et al.*, “The unexpected influence of aryl substituents in n-aryl-3-oxobutanamides on the behavior of their multicomponent reactions with 5-amino-3-methylisoxazole and salicylaldehyde,” *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 10, pp. 3019–3030, 2014.
- [186] А. С. Желавский, Е. Н. Звягин, и В. А. Чебанов, “Исследование трехкомпонентной гетероциклизации 1,6-диамино-2-иминопиримидин-4(3H)-она в присутствии водостабильных кислот Льюиса,” в *Хімічні Каразінські читання-2016*, 2016, p. 101.
- [187] V. V. Lipson and N. Y. Gorobets, “One hundred years of Meldrum’s acid: advances in the synthesis of pyridine and pyrimidine derivatives,” *Mol. Divers.*, vol. 13, no. 4, pp. 399–419, 2009.
- [188] V. V. Lipson, V. D. Orlov, S. M. Desenko, T. M. Karnozhitskaya, and M. G. Shirobokova, “Reaction of arylidene derivatives of Meldrum’s acid with 3-amino-1,2,4-triazole,” *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 35, no. 5, pp. 595–599, 1999.
- [189] A. D. Morozova, E. A. Muravyova, S. V. Shishkina, E. V. Vashchenko, Y. V. Sen’ko, and V. A. Chebanov, “Diversity-oriented Multicomponent Heterocyclizations Involving Derivatives of 3(5)-Aminoisoxazole, Aldehydes and Meldrum’s or N,N’-Dimethylbarbituric Acid,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 54, no. 2, pp. 932–943, 2017.
- [190] A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.
- [191] C. O. Kappe and A. Stadler, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
- [192] В. В. Батов, Е. Н. Звягин, и В. А. Чебанов, “Синтез 1-аминодигидропиримидинов,” в *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, 2018, p. 28.
- [193] Е. В. Тарасова, А. В. Чернышева, Е. В. Коненко, и В. М. Чернышев,

- “Оптимизация синтеза 3-алкил-5-амино-1,2,4-триазолов,” в *Материалы XIV Молодежной конференции по органической химии*, 2011, pp. 499–501.
- [194] I. M. Zviagin, V. E. Saraev, and V. A. Chebanov, “Successive formation of 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole and tetrazole rings on the way to heavy metal sorbents,” in *IXth International Chemistry Conference “Kyiv-Toulouse” Dedicated to the 100th Anniversary of Fedir Babichev*, 2017, p. 171.
- [195] I. M. Zviagin, V. E. Saraev, D. O. Sysoiev, O. S. Zhelavskiy, V. V. Batov, and V. A. Chebanov, “Click reactions and MCR: useful tools for N-rich chelating agents synthesis,” in *17th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, 2017, p. 88.
- [196] О. С. Желавський, Є. М. Звягін, Д. О. Сисоєв, та В. А. Чебанов, “Синтез поліазольних сполук методами клік-хімії та багатоконпонентних реакцій,” у *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, 2018, p. 31.
- [197] I. M. Zviagin *et al.*, “Synthesis and study of complexation properties of polyazole-based sorbents for heavy metal ions,” in *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2018*, 2018, p. 87.
- [198] Г. В. Лисичкин, А. Ю. Фадеев, А. А. Сердан, П. Н. Нестеренко, П. Г. Мингалев, and Д. Б. Фурман, *Химия привитых поверхностных соединений*. Москва: ФИЗМАТЛИТ, 2003.
- [199] G. Wittig and A. Krebs, “Zur Existenz niedergliedriger Cycloalkine, I,” *Chem. Ber.*, vol. 94, no. 12, pp. 3260–3275, 1961.
- [200] Н. Н. Колос *et al.*, “Синтез ароматических производных 1,5-бензодиазепина в реакции 4-нитро-о-фенилиденамина с халкондибромидами,” *Химия гетероциклических соединений*, vol. 7, с. 950–952, 1995.
- [201] В. В. Батов, Е. Н. Звягин, и В. А. Чебанов, “Синтез замещенных 1,2,3-триазолов методом клик-химии с использованием дегидрохалкона как

- прекурсора,” в *Хімічні Каразінські читання-2017*, 2017, р. 93.
- [202] Е. Н. Звягин, В. Е. Сараев, и В. А. Чебанов, “Комплексоны для ионов различных металлов: тетразолы, синтез и свойства,” в *Хімічні Каразінські читання-2013*, 2013, р. 179.
- [203] О. О. Муравйова *та ін.*, “Гетероциклічні системи на основі аміноазолів як комплексоны для іонів металів,” у *XXIII Українська конференція з органічної хімії*, 2013, р. 124.
- [204] A. A. El-Sherif and M. S. Aljhdali, “Review: protonation, complex-formation equilibria, and metal–ligand interaction of salicylaldehyde Schiff bases,” *J. Coord. Chem.*, vol. 66, no. 19, pp. 3423–3468, 2013.
- [205] É. A. Enyedy *et al.*, “Complex-Formation Ability of Salicylaldehyde Thiosemicarbazone towards Zn^{II}, Cu^{II}, Fe^{II}, Fe^{III} and Ga^{III} Ions,” *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2012, no. 25, pp. 4036–4047, 2012.
- [206] I. M. Zviagin *et al.*, “Synthesis and complexation properties of some polyazoles and salicylic aldehyde derivatives,” in *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015*, 2015, р. 14.
- [207] Є. М. Звягін, В. Є. Сараєв, Т. А. Бланк, С. В. Хімченко, К. М. Беліков, та В. А. Чебанов, “Комплексоутворюючі характеристики діімінів на основі саліцилового альдегіду, що прищеплені на твердий носій,” у *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, 2016, р. 37.
- [208] S. V. Khimchenko *et al.*, “New effective sorbents for purification of aqueous media from technogenic contaminants,” *Funct. Mater.*, vol. 24, no. 4, pp. 706–713, 2017.
- [209] I. M. Zviagin, V. E. Saraev, K. N. Belikov, and V. A. Chebanov, “Novel 1,2,3-triazole derivatives as prospective heavy metals complexones,” in *ChemCYS 2016, the Chemistry Conference for Young Scientists*, 2016, р. 181.
- [210] О. С. Желавський, Є. М. Звягін, Д. О. Сисоєв, та В. А. Чебанов, “БКР та клік реакції як засоби отримання 1,2,3-триазоліл-1,2,4-

триазолілтетразолів,” у *Хімічні Каразінські читання-2018*, 2018, с. 99.

- [211] O. S. Zhelavskiy, I. M. Zviagin, and V. A. Chebanov, “Polyazoles - bricks for novel heavy metal ion sorbents,” in *Balticum Organicum Syntheticum, BOS2018*, 2018, p. PO12.
- [212] I. M. Zviagin *et al.*, “Merrifield resin-linked polyazole-based sorbent for heavy metal ions extraction from water,” *Funct. Mater.*, vol. 25, no. 3, pp. 619–624, 2018.
- [213] M. L. Illingsworth *et al.*, “Synthesis, structure, and reactivity of bis(N,N'-bis(2-hydroxybenzylidene)-2-hydroxyphenylmethanediaminato)zirconium(IV), a Schiff base complex with 6,4,6-membered chelate rings,” *Polyhedron*, vol. 21, no. 2, pp. 211–218, 2002.
- [214] G. M. Sheldrick, “A short history of SHELX,” *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.*, vol. 64, no. 1, pp. 112–122, 2008.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Публікації у фахових виданнях України

1. S. V. Khimchenko, T. A. Blank, K. N. Belikov, K. Yu. Bryleva, I. B.-Kh. Shcherbakov, V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, V. E. Saraev, I. M. Zviagin, S. A. Komykhov, K. S. Ostras, V. N. Chernenko “New effective sorbents for purification of aqueous media from technogenic contaminants,” *Funct. Mater.*, vol. 24, no. 4, pp. 706–713, Dec. 2017. (Видання входить до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та Web of Science) *Здобувачем здійснено синтез сполук та взято участь у написанні та підготовці статті до друку.*

2. I. M. Zviagin, S. V. Khimchenko, T. A. Blank, I. B.-Kh. Shcherbakov, E. Yu. Bryleva, Z. Yu. Bunina, D. S. Sofronov, K. N. Belikov, V. A. Chebanov “Merrifield resin-linked polyazole-based sorbent for heavy metal ions extraction from water,” *Funct. Mater.*, vol. 25, no. 3, pp. 619–624, Sep. 2018. (Видання входить до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та Web of Science) *Здобувачем здійснено синтез сполук та взято участь у написанні та підготовці статті до друку.*

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних спеціалізованих виданнях

3. V. E. Saraev, I. M. Zviagin, R. G. Melik-Oganjanyan, Y. V. Sen’ko, S. M. Desenko, and V. A. Chebanov, “Green Microwave-assisted Multicomponent Route to the Formation of 5,8-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine Skeleton in Aqueous Media,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 54, no. 1, pp. 318-324, Jan. 2017. (Видання входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus) *Здобувачем здійснено оптимізацію умов синтезу кінцевих сполук, здійснено синтез ряду продуктів та взято участь у написанні та підготовці статті до друку.*

4. I. M. Zviagin, O. S. Zhelavskiy, S. V. Shishkina, V. I. Musatov,

A. V. Borisov, and V. A. Chebanov, "Synthesis of 1,6-diamino-2-imino-2,3-dihydropyrimidin-4(1H)-one and preliminary study of its two- and three-component reactions," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 53, no. 4, pp. 484-490, Apr. 2017. (Видання входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus)
Здобувачем здійснено синтез сполук та взято участь у написанні та підготовці статті до друку.

5. M. V. Murlykina, A. D. Morozova, I. M. Zviagin, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, and V. A. Chebanov, "Aminoazole-Based Diversity-Oriented Synthesis of Heterocycles," *Front. Chem.*, vol. 6, article number 527, Nov. 2018. (Видання входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus)
Здобувачем зроблено огляд наукової літератури, яка стосується використання клік-реакцій для синтезу поліазолів, взято участь у підготовці статті до друку.

Публікації апробаційного характеру (матеріали конференцій)

6. Е. Н. Звягин, В. Е. Сараєв, и В. А. Чебанов, "Комплексоны для ионов различных металлов: тетразолы, синтез и свойства," *Хімічні Каразінські читання-2013, V Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів, 22-25 квітня 2013 р., Харків, 2013, р. 179.* Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.

7. О. О. Муравйова, В. Є. Сараєв, А. Д. Морозова, Є. М. Звягін, В. І. Шадманова, К. С. Острась, С. М. Десенко та В. А. Чебанов "Гетероциклічні системи на основі аміноазолів як комплексоны для іонів металів," *XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р., Чернівці, 2013, р. 124.* Здобувачем здійснено синтез тетразолів.

8. Е. Н. Звягин и В. Е. Сараєв, "‘Зеленый’ синтез производных 2-амино-5-арил-5,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она," *Хімічні Каразінські читання-2014, VI Всеукраїнська конференція студентів та*

аспірантів, 22-24 квітня 2014 р., Харків, 2014, р. 174. Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.

9. Е. Н. Звягин, В. Е. Сараєв, С. В. Шишкіна, и В. А. Чебанов, “Новый представитель производных урацила: 1,6-диамино-2-иминопиримидин-4(3Н)-он,” *Хімічні Каразінські читання-2015, VII Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 20-22 квітня 2015 р., Харків, 2015, р. 212. Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.

10. I. M. Zviagin, V. E. Saraev, E. Yu. Bryleva, T. A. Blank, S. V. Khimchenko, A. D. Morozova, E. A. Muravyova, V. A. Chebanov “Synthesis and complexation properties of some polyazoles and salicylic aldehyde derivatives,” in *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015*, 9-13 November 2015, Kharkiv, 2015, р. 14. Здобувачем здійснено синтез тетразолів та азометинів та підготовлено повідомлення.

11. I. M. Zviagin, V. E. Saraev, K. N. Belikov, and V. A. Chebanov, “Novel 1,2,3-triazole derivatives as prospective heavy metals complexones,” in *ChemCYS 2016, the Chemistry Conference for Young Scientists*, 16-18 March 2016, Blankenberge, 2016, р. 181. Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.

12. А. С. Желавский, Е. Н. Звягин, и В. А. Чебанов, “Исследование трехкомпонентной гетероциклизации 1,6-диамино-2-иминопиримидин-4(3Н)-она в присутствии водостабильных кислот Льюиса,” *Хімічні Каразінські читання-2016, VIII Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 18-20 квітня 2016 р., Харків, 2016, р. 101. Здобувачем здійснено синтез сполук.

13. Є. М. Звягін, В. Є. Сараєв, Т. А. Бланк, С. В. Хімченко, К. М. Беліков, та В. А. Чебанов, “Комплексоутворюючі характеристики діімінів на основі саліцилового альдегіду, що прищеплені на твердий носій,” *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, 19-23 вересня 2016 р. Полтава, 2016, р. 37. Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.

14. В. В. Батов, Е. Н. Звягин, и В. А. Чебанов, “Синтез замещенных 1,2,3-триазолов методом клик-химии с использованием дегидрохалкона как прекурсора,” *Хімічні Каразінські читання-2017, IX Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 18-20 квітня 2017 р., Харків, 2017, р. 93. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

15. О. С. Желавський, Є. М. Звягін, та В. А. Чебанов, “Синтез нового 1,6-діаміно-2-імінопіримідин-4(1H)-ону та дослідження його реакційної здатності,” *Хімічні Каразінські читання-2017, IX Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 18-20 квітня 2017 р., Харків, 2017, р. 104. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

16. I. M. Zviagin, V. E. Saraev, and V. A. Chebanov, “Successive formation of 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole and tetrazole rings on the way to heavy metal sorbents,” in *IXth International Chemistry Conference “Kyiv-Toulouse” Dedicated to the 100th Anniversary of Fedir Babichev*, June 4-9, 2017, Kyiv, 2017, р. 171. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

17. I. M. Zviagin, V. E. Saraev, D. O. Sysoiev, O. S. Zhelavskiy, V. V. Batov, and V. A. Chebanov, “Click reactions and MCR: useful tools for N-rich chelating agents synthesis,” in *17th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, August 30 – September 2, 2017, Linz, 2017, р. 88. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

18. О. С. Желавський, Є. М. Звягін, Д. О. Сисоєв, та В. А. Чебанов, “БКР та клік реакції як засоби отримання 1,2,3-триазоліл-1,2,4-триазолілтетразолів,” *Хімічні Каразінські читання-2018, X Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів*, 23-25 квітня 2018 р., Харків, 2018, р. 99. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

19. В. В. Батов, Е. Н. Звягин, и В. А. Чебанов, “Синтез 1-аминодигидропириимидинов,” *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, 2-4 травня 2018 р., Харків, 2018, р. 28.

Здобувачем здійснено синтез сполук.

20. О. С. Желавський, Є. М. Звягін, Д. О. Сисоєв, та В. А. Чебанов, “Синтез поліазольних сполук методами клік-хімії та багатокomпонентних реакцій,” *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, 2-4 травня 2018 р., Харків, 2018, р. 31. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

21. O. S. Zhelavskiy, I. M. Zviagin, and V. A. Chebanov, “Polyazoles - bricks for novel heavy metal ion sorbents,” in *Balticum Organicum Syntheticum, BOS2018*, July 1-4, 2018, Tallinn, 2018, p. PO12. *Здобувачем здійснено синтез сполук.*

22. I. M. Zviagin, S. V. Khimchenko, T. A. Blank, E. Yu. Bryleva, D. O. Sysoiev, M. O. Mazur, O. S. Zhelavskiy, I. B.-Kh. Shcherbakov, K. N. Belikov, V. A. Chebanov “Synthesis and study of complexation properties of polyazole-based sorbents for heavy metal ions,” in *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2018*, 12-16 November, 2018, Kharkiv, 2018, p. 87. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

ДОДАТОК Б

**Національна академія наук України
Державна наукова установа
Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»**

ЗАТВЕРДЖЕНО
Директор ДНУ НТК «ІМК»
НАН України

_____ В.А. Чебанов
« ____ » _____ 2016 р.

**ЛАБОРАТОРНИЙ ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ № 6-16
ВИГОТОВЛЕННЯ МАТЕРІАЛУ ДЛЯ ВИЛУЧЕННЯ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ
ТА РАДІОНУКЛІДІВ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ НА ОСНОВІ 2,2'-((((2-
ГІДРОКСИФЕНІЛ)МЕТИЛЕН)БІС(АЗАНІЛІЛІДЕН))БІС(МЕТАНІЛІЛІД
ЕН))ДИФЕНІЛУ, ЗАКРІПЛЕНОГО НА НОСІЙ СМОЛИ МЕРИФІЛЬДА**

Чинний до 2021 р.

Харків

ЗМІСТ

1.	Характеристика продукції, що випускається	3
1.1.	Найменування продукту	3
1.2.	Технічні вимоги	3
1.3.	Основні фізико-хімічні властивості та константи	3
1.4.	Галузь застосування	3
2.	Характеристика вхідної сировини, матеріалів та напівпродуктів	4
3.	Опис технологічного процесу	5
3.1	Синтез 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду	5
3.2.	Синтез привитого на поверхню смоли Мерифільда 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду	5
3.3.	Синтез привитого на поверхню 2,2'-((((4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксифеніл)метилен)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))дифенілу	5
4.	Матеріальний баланс	6
5.	Норми технологічного процесу	8
6.	Щорічні норми витрат всіх видів сировини та матеріалів	9
7.	Можливі неполадки в роботі та способи їх усунення	10
8.	Перелік обов'язкових інструкцій	10
9.	Специфікація основного технологічного обладнання	11
10.	Безпечна експлуатація виробництва	12
10.1.	Пожежовибухонебезпечні властивості сировини	12
10.2.	Токсичні властивості сировини	13
11.	Вимоги безпеки та індивідуальні засоби захисту	14
12.	Правила зберігання і транспортування вихідної сировини та кінцевого продукту	14
13.	Відходи виробництва, стічні води і викиди в атмосферу	14

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКЦІЇ, ЩО ВИПУСКАЄТЬСЯ

1.1. Найменування продукту

Порошок 2,2'-((((2-гідроксифеніл)метилен)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))дифенолу на смолі Мерифільда

1.2. Технічні вимоги

Зовнішній вигляд – білий.

Термін зберігання – не менш 1 року.

1.3. Основні фізико-хімічні властивості та константи

Полікристалічна структура. Питома поверхня від 5 до 10 м²/г. Сорбційна ємність відносно європію не менш 0,25 мг/г.

1.4. Галузь застосування

Порошок 2,2'-((((2-гідроксифеніл)метилен)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))дифенолу на смолі Мерифільда призначений для використання в якості сорбційного матеріалу для вилучення важких металів та радіонуклідів з водних розчинів.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ ТА НАПІВПРОДУКТІВ

Таблиця 2.1 – Характеристика вихідної сировини та матеріалів

№	Назва та хімічна формула (для хімічних речовин) сировини, матеріалів та напівпродуктів	Позначення та (або) назва нормативного документа, якому повинні відповідати сировина, матеріали, напівпродукти	Показники, обов'язкові для перевірки (назва і одиниці вимірювання) згідно сертифікату	Норми показників, що регламентуються з допустимими відхиленнями згідно сертифікату
1	Саліциловий альдегід 2-НОС ₆ Н ₄ СНО	CAS number: 90-02-8 Sigma-Aldrich, США	Зовнішній вигляд	Прозора рідина
			Масова доля 2-НОС ₆ Н ₄ СНО, не менше, %	98
			Питома вага, г/см ³	1,146
2	Ванілін 4-(НО)С ₆ Н ₃ -3-(ОСН ₃)СНО	CAS number: 121-33-5 Sigma-Aldrich, США	Зовнішній вигляд	Порошок або кристали білого кольору
			Масова доля 4-(НО)-С ₆ Н ₃ -3-(ОСН ₃)СНО, не менше, %	99
3	Хлоретанол СІСН ₂ СН ₂ ОН	CAS number: 107-07-3 Sigma-Aldrich, США	Зовнішній вигляд	Прозора рідина з характерним запахом
			Масова доля СІСН ₂ СН ₂ ОН, не менше, %	99
			Питома вага, г/см ³	1,201
4	Смола Мерифільда	Merck, США	Зовнішній вигляд	Порошок білого кольору
5	Метанольний розчин амміаку NH ₃ ·nCH ₃ OH	CAS number: 7664-41-7 Sigma-Aldrich, США	Зовнішній вигляд	Прозорий безбарвний розчин з різким запахом
			Масова доля NH ₃ , не менше, %	15%
			Питома вага, г/см ³	0,779

3. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

3.1. Синтез 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду

Для отримання сполуки з якорною групою переносять 6,90 г ваніліну в колбу на 100 мл, яка містить 40 мл розчину NaOH, який містить 2,70 г NaOH, та розчиняють ванілін. Далі додають за допомогою піпетки 6,0 мл хлоретанолу та кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш виливають на лід та після розтанення льоду фільтрують утворений жовтувато-сірий осад. Вихід сухого продукту складає 6,97 г (79%).

3.2. Синтез привитого на поверхню смоли Мерифільда 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду

В 5 мл толуену в колбі на 25 мл розчиняють 0,25 г 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду та додають 0,44 г смоли Мерифільда. Отриману суміш кип'ятять 24 години, після – фільтрують. Маса отриманого сухого продукту 0,47 г.

3.3. Синтез привитого на поверхню 2,2'-((((4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксифеніл)метилен)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))дифенолу

0,47 г привитого на поверхню смоли Мерифільда 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду поміщають в колбу Ерленмейера на 25 мл, та заливають 6 мл розчину аміаку в метанолі та 15 мл метанолу. Мішають протягом 5 хвилин. Потім додають 10 мл саліцилового альдегіду та мішають 4 години. Фільтрують розчин, заливають його 20 мл метанолу та кип'ятять протягом 10 хвилин. Фільтрують гарячим, промиваючи на фільтрі толуеном та метанолом. Вихід кінцевого сухого продукту 0,91 г.

4. МАТЕРІАЛЬНИЙ БАЛАНС

Таблиця 4.1 – Матеріальний баланс на 100 г сорбенту

Прихід			Витрата		
Найменування продуктів та компонентів	Масова витрата, г	Масова частка компоненту, %	Найменування продуктів та компонентів	Масова витрата, г	Масова частка компоненту, %
1	2	3	4	5	6
Синтез 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду					
ваніліну 4-(НО)C ₆ H ₃ -3-(ОСН ₃)СНО	27,19±0,01	12,4	ваніліну 4-(НО)C ₆ H ₃ -3-(ОСН ₃)СНО	27,19±0,01	12,4
хлоретанолу СІСН ₂ СН ₂ ОН	21,76±0,01	9,9	хлоретанолу СІСН ₂ СН ₂ ОН	21,76±0,01	9,9
гідроксиду натрію NaOH	10,64±0,01	4,8	гідроксиду натрію NaOH	10,64±0,01	4,8
Вода дистильована H ₂ O	160±1	72,9	Вода дистильована H ₂ O	160±1	72,9
Всього	220±1	100,0	Всього	220±1	100,0
Синтез привитого на поверхню смоли Мерифільда 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду					
4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегід 4-(СІСН ₂ СН ₂ О) С ₆ H ₃ -3-(ОСН ₃)СНО	27,47±0,01	5,0	4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегід 4-(СІСН ₂ СН ₂ О) С ₆ H ₃ -3-(ОСН ₃)СНО	27,47±0,01	5,0
Толуен С ₆ H ₅ СН ₃	476±1	85,3	Толуен С ₆ H ₅ СН ₃	476±1	85,3
Смола Мерифільда	48,35±0,01	8,7	Смола Мерифільда	48,35±0,01	8,7
Всього	552±1	100,0	Всього	552±1	100,0

Кінець табл. 4.1

Синтез привитого на поверхню 2,2'-(((4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксифеніл)метилен)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))дифенолу					
Привитий на поверхню смоли Мерифільда 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегід 4-(ClCH ₂ CH ₂ O) C ₆ H ₃ -3-(OCH ₃)CHO	52±1	1,1	Привитий на поверхню смоли Мерифільда 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегід 4-(ClCH ₂ CH ₂ O) C ₆ H ₃ -3-(OCH ₃)CHO	52±1	1,1
Розчин аміаку в метанолі NH ₃ ·nCH ₃ OH	527±1	10,7	Розчин аміаку в метанолі NH ₃ ·nCH ₃ OH	527±1	10,7
Метанол CH ₃ OH	3077±1	62,5	Метанол CH ₃ OH	3077±1	62,5
Саліциловий альдегід 2-НОС ₆ H ₄ CHO	1264±1	25,7	Саліциловий альдегід 2-НОС ₆ H ₄ CHO	1264±1	25,7
Всього	4920±1	100,0	Всього	4920±1	100,0

5. НОРМИ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Таблиця 5.1 – Стадії технологічного процесу виготовлення 100 г сорбенту

Найменування стадій технологічного процесу	Найменування параметру і одиниця вимірювання	Номінальне значення з допустимими відхиленнями або діапазон регулювання	Межі допустимих значень параметрів
1	2	3	4
Синтез 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду	Температура, °C	105±5	від 100 до 110
	Час, год	16±0,05	від 15,95 до 16,05
Синтез привитого на поверхню смоли Мерифільда 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензальдегіду	Температура, °C	111±2	від 109 до 113
	Час, год	24±0,05	від 23,95 до 24,05
Синтез привитого на поверхню 2,2'-(((4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксифеніл)метиле)н)біс(азаніліліден))-біс(метаніліліден))дифенолу	Температура, °C	20±2	від 98 до 102
	Час, год	4,1±0,2	від 3,9 до 4,3
Фільтрування	Температура, °C	20±2	від 18 до 22
	Час, год	2±0,1	від 1,9 до 2,1
Сушка	Температура, °C	20±2	від 18 до 22
	Час, год	30±2	від 28 до 32

Загальний цикл технологічного процесу складає 76,1 год.

6. ЩОРІЧНІ НОРМИ ВИТРАТ ВСІХ ВИДІВ СИРОВИНИ ТА МАТЕРІАЛІВ

Таблиця 6.1 – Щорічні норми витрат сировини та матеріалів на 100 г сорбенту

Найменування сировини, матеріалів та енергоресурсів	Найменування показників і одиниця виміру	Норми витрат					
		за проектом	що прогнозуються, за роками				
			1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6	7	8
Щорічні норми витрат сировини та матеріалів на 100 г сорбенту							
Ваніліну 4-(НО)C ₆ H ₃ -3-(ОСН ₃)СНО	Маса, г	27,19±0,01	27,19±0,01				
хлоретанолу СlСН ₂ СН ₂ ОН	Об'єм, мл	23,65±0,01	23,65±0,01				
гідроксиду натрію NaOH	Маса, г	10,64±0,01	10,64±0,01				
Вода дистильована Н ₂ О	Об'єм, мл	160	160				
Толуен C ₆ H ₅ СН ₃	Об'єм, мл	550	550				
Смола Мерифільда	Маса, г	48,35±0,01	48,35±0,01				
Розчин аміаку в метанолі NH ₃ ·nCH ₃ ОН	Об'єм, мл	660	660				
Метанол СН ₃ ОН	Об'єм, мл	3846	3846				
Саліциловий альдегід 2-НОС ₆ H ₄ СНО	Об'єм, мл	1099	1099				

Особа, відповідальна за внесення норм витрат

Є. М. Звягін

7. МОЖЛИВІ НЕПОЛАДКИ В РОБОТІ ТА СПОСОБИ ЇХ УСУНЕННЯ

Таблиця 7.1 – Можливі неполадки в роботі та способи їх усунення

Неполадки	Можливі причини виникнення	Дії персоналу та спосіб усунення неполадок
1	2	3
Відсутність обертання якоря на мішалці при її ввімкненні	Відсутність достатньої напруги на двигун обертання постійних магнітів	Відключити від мережі напруги, замінити мішалку
Тріщина в склянці	Виробничий дефект	Замінити склянку

8. ПЕРЕЛІК ОБОВ'ЯЗКОВИХ ІНСТРУКЦІЙ

8.1. Інструкція з охорони праці №1/ДНУ-13

8.2. Правила внутрішнього трудового розпорядку працівників ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України від 01.01.09.

8.3. «Правила охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях» затверджено наказом МНС України від 11.09.12 №1192.

8.4. Інструкція № 36/08 з охорони праці під час виконання робіт з прекурсорами наркотичних засобів.

8.5. Інструкція «По утриманню, експлуатації та застосуванню первинних засобів пожежогасіння в НТК «ІМК» та його суб'єктах».

8.6. Інструкція 6/ДНУ-13 по роботі з прекурсорами.

8.7. Інструкція 4/ДНУ-15 по охороні праці при виконанні робіт з використанням метилового спирту.

9. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОСНОВНОГО ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ

Таблиця 9.1 – Специфікація основного технологічного обладнання

Найменування обладнання, тип, марка	Кількість, шт	Основні технічні характеристики	Матеріал
1	2	3	4
Штатив лабораторний	1	250 мм×280 мм×785 мм	Нержавіюча сталь
Склянка для зважування проб	2	Об'єм 50 мл, діаметр 58 мм	Термостійке скло
Колба круглодонна	1	Об'єм 100 мл	Те саме
Колба круглодонна	1	Об'єм 25 мл	Те саме
Колба Ерленмейєра	1	Об'єм 25 мл	Те саме
Колба Бунзена	1	Об'єм 100 мл	Термостійке скло
Воронка Бюхнера №4	1	Об'єм 25 мл, діаметр 45 мм	керамічна
Ваги технічні АН-220СЕ	1	Діапазон вимірювань від 0,02 г до 220 г Похибка зважування по шкалі ±1 мг	
Насос водострумкий	1	Розмір: 40*30*240 мм	скло
Піпетка	1	Об'єм 5 мл з градуванням	скло
Мірний циліндр	1	Об'єм 2 мл з градуванням	скло
Мішалка магнітна AREX	1	Від 50 об/хв до 1300 об/хв з плавним регулюванням, $T_{\text{макс}} - 370 \text{ }^{\circ}\text{C}$, місткість – до 20 л, потужність 800 Вт	
Тефлоновий якір для магнітної мішалки	2	Діаметр якоря 2 мм, довжина якоря 10 мм	Магніт захищений політетрафторетиленом
Шпатель лабораторний	1	Довжина 125 мм	Нержавіюча сталь
Фільтрувальний папір	5	700 мм×600 мм	Папір

10. БЕЗПЕЧНА ЕКСПЛУАТАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА

10.1. Пожежовибухонебезпечні властивості сировини

Таблиця 10.1.1 – Пожежовибухонебезпечні властивості сировини

Найменування сировини, напівпродуктів, готового продукту, відходів виробництва	Температура, °C			Концентраційна мережа розповсюдження полум'я (займання), %	
	спалаху	загорання	само- загорання	нижня	верхня
1	2	3	4	5	6
Ванілін 4-(НО)C ₆ H ₃ -3-(OCH ₃)CHO	Не горюч	-	-	-	-
хлоретанол CICH ₂ CH ₂ OH	55	-	425	5	16
гідроксид натрію NaOH	Не горюч	-	-	-	-
Вода дистильована H ₂ O	Не горюч	-	-	-	-
Толуен C ₆ H ₅ CH ₃	6	-	535	1,1	7,1
Смола Мерифільда	Не горюч	-	-	-	-
Розчин аміаку в метанолі NH ₃ ·nCH ₃ OH	14	-	-	-	-
Метанол CH ₃ OH	11	-	470	6	36
Саліциловий альдегід 2-НОС ₆ H ₄ CHO	77	-	-	-	-

10.2. Токсичні властивості сировини

Таблиця 10.2.1 – Токсичні властивості сировини

Найменування продукту	Характеристика токсичності речовини згідно з ГОСТ 12.1.005, ПДК 4617 (додат. 1-7)			
	ПДК, мг/м ³	агрегатний стан	клас небезпечності	особливості дії на організм
1	2	3	4	5
Ванілін 4-(НО)С ₆ Н ₃ -3-(ОСН ₃)СНО	15	аерозоль	1	При потраплянні на шкіру чи слизові оболонки може викликати подразнення.
хлоретанол СІСН ₂ СН ₂ ОН	0,5	пари	3	При вдиханні або потраплянні в шлунково-кишковий тракт може викликати нудоту та блювоту.
Толуен С ₆ Н ₅ СН ₃	50	пари	3	При вдиханні: набряк легенів, біль в грудині.
Розчин аміаку в метанолі NH ₃ ·nCH ₃ OH	0,5	пари	3	Може призводити до подразнення слизових оболонок, далі – сліпоту при вдиханні.
Метанол СН ₃ ОН	5	пари	3	Може призводити при вдиханні до головного болю та сліпоту.
Саліциловий альдегід 2-НОС ₆ Н ₄ СНО	5	пари	3	При потраплянні на шкіру чи слизові оболонки може викликати подразнення та опіки.

11. ВИМОГИ БЕЗПЕКИ ТА ІНДИВІДУАЛЬНІ ЗАСОБИ ЗАХИСТУ

Перед початком роботи необхідно ретельно перевірити чи не мають неприпустимих дефектів прилади та посуд. Усі роботи при приготуванні робочих розчинів, синтезу, фільтрації та сушки потрібно проводити в витяжній шафі при увімкненій вентиляції. Робочий посуд має бути виготовлений із

термостійкого скла та не мати тріщин. Під час перенесення посудини з гарячою рідиною слід використовувати рушник або іншу матерію, посудину при цьому тримати обома руками: одною за дно, а іншою за горловину.

Для попередження електротравм електроприлади повинні мати ізольовані шнури, контакти, місця з'єднань мають бути справні. У разі перерви подачі електроенергії електроприлади мають бути негайно вимкнені.

У разі загоряння дротів або електроприладів необхідно негайно їх знеструмити, вимкнути вентиляцію і гасити вогонь за допомогою азбестової ковдри або вуглекислотного вогнегасника.

Усі роботи з кислотами, лугами та іншими їдкими і отруйними речовинами необхідно виконувати у гумових рукавичках, фартуху та захисних окулярах.

Працювати з водним розчином амміаку тільки при ввімкненій вентиляції у витяжній шафі.

У разі розливу водного розчину амміаку змивають з поверхонь підлоги і устаткування великою кількістю води або кислого розчину.

У випадку потрапляння водного розчину амміаку на шкіру уражене місце слід негайно промити протягом від 10 хв до 15 хв під великим струменем води.

12. ПРАВИЛА ЗБЕРІГАННЯ І ТРАНСПОРТУВАННЯ ВХІДНОЇ СИРОВИНИ ТА КІНЦЕВОГО ПРОДУКТУ

Вхідні продукти доставляють і зберігають у поліетиленовій та скляній тарі з темного скла. Кінцевий продукт зберігають у поліетиленовій тарі за стандартних умов. Термін зберігання 5 років.

13. ВІДХОДИ ВИРОБНИЦТВА, СТІЧНІ ВОДИ І ВИКИДИ В АТМОСФЕРУ

13.1. Викидів в атмосферу не має.

13.2. Стоків не має.

13.3. Залишки та зливи розчинів збирають в окремі ємності для передачі на подальшу утилізацію.

Таблиця 13.3.1 – Характеристика відходів

Найменування відходів	Кількість		Періодичність	Характеристика відходів	
	1 зразок	кг/рік		Склад	
				найменування показника	значення показника
1	2	3	4	5	6
Тверді					
Нітроцелюлозні фільтри	0,1	0,1	Відходи збираються і здаються на склад відходів для передачі на подальшу утилізацію		
Рідкі					
Суміш після синтезу	1,5	1,5	Відходи збираються і здаються на склад відходів для передачі на подальшу утилізацію		

Розробник

_____ Є. М. Звягін
 “_____” _____ 2016 р.

Науковий співробітник від. № 205

_____ Я І. Сахно
 “_____” _____ 2016 р.

Узгоджено

Зав. від. № 205

_____ С. М. Десенко
 “_____” _____ 2016 р.

Зав. відділу охорони праці

_____ Т. Л. Туренко
 “_____” _____ 2016 р.

Зав. відділу екології

_____ Л. М. Солодовнікова
 “_____” _____ 2016 р.