

М. Слесарчук, А. Кархут, Х. Болібрux,
А. Кудринeцька, В. Сингасвський, С. Половкович
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ СУЛЬФАНІЛГІДРАЗИНІВ НА ОСНОВІ 1,3,5-ТРИАЗИНУ

© Слесарчук М., Кархут А., Болібрux Х., Кудринeцька А., Сингасвський В., Половкович С., 2016

Проведено нуклеофільне заміщення атомів хлору у 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазині азотовмісними похідними та вивчено шляхи одержання моно-, ди- та тризаміщених похідних. Встановлено оптимальні умови проведення синтезів для отримання високих виходів продуктів і підтверджено їх будову елементним аналізом, ІЧ- та ПМР-спектроскопією. Здійснено модифікацію синтезованих сполук введенням арилсульфонатних фрагментів.

Ключові слова: триазин, гідразин, метиламін, арилсульфонати, нуклеофільне заміщення.

M. S. Slesarchuk, A. I. Karkhut, Kh. B. Bolibrukh, A. V. Kudrynetska, S. V. Polovkovych

SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF SULFANYLHYDRAZINES BASED ON 1,3,5-TRIAZINE

© Slesarchuk M. S., Karkhut A. I., Bolibrukh Kh. B., Kudrynetska A. V., Polovkovych S. V., 2016

Nucleophilic substitution of chlorine atoms in 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine by nitrogen-containing derivatives was carried out and ways of obtaining mono-, di- and tri-substituted derivatives were studied. The optimal conditions of synthesis for obtaining high yields of intermediates were determined and their structures were confirmed by elemental analysis, IR and NMR spectroscopy. Modification of synthesized compounds by introduction of arylsulfonate fragments was implemented.

Key words: triazine, hydrazine, methylamine, arylsulfonates, nucleophilic substitution.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Похідні 1,3,5-триазину вже давно застосовуються у фармацевтичній, текстильній і гумовій промисловості, а також як пестициди, барвники, оптичні відбілювачі, вибухові речовини і поверхнево-активні агенти [1–4]. Основними проблемами сучасної синтетичної органічної хімії є селективність проходження синтезів, необхідність підвищення їх ефективності, а також уникнення використання токсичних реагентів і отримання побічних продуктів. З цього погляду значну увагу приділяють розробленню нових похідних 1,3,5-триазину, як реагентів для органічного синтезу та цінних продуктів практичного застосування.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Легкість заміщення атомів хлору в ціанурхлориді різними нуклеофілами в присутності акцептору хлоридної кислоти (зазвичай карбонату натрію, бікарбонату, гідроксиду або третинних амінів) дає змогу одержати моно-, ди- і тризаміщені 1,3,5-триазини [2]. Заміщення хлору можна контролювати різним температурним

режимом, щоб проводити його ступінчасто. Беручи до уваги спостереження, існує емпіричне правило, що монозаміщення хлору відбувається при 0 °С або нижчій температурі, дизаміщення – при кімнатній температурі і тризаміщення – вище 60 °С. Шлях заміщення також залежить від структури нуклеофільного агента, його основної сили і стеричних факторів, замісників s-триазинового кільця і природи розчинника, що використовується [3]. Отже, емпіричне правило, наведене вище, є лише приблизним орієнтиром, і існує безліч варіантів цих умов. Шляхом оптимізації умов синтезу заміщення хлору в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазині різними замісниками можна провести однореакторним синтезом, якщо дотримуватись правильного порядку додавання нуклеофілів (наприклад, спочатку використовують N-нуклеофіли, потім – O-нуклеофіли).

Ще одним цікавим та важливим напрямком застосування похідних 1,3,5-триазинів є їх висока біологічна активність. Серед них відомі сполуки, що проявляють антималярійні властивості [4], а також досліджені сполуки, що є потенційними протипухлинними препаратами на основі триазину [5]. Протипухлинній активності похідних триазину присвячено ще кілька нових публікацій, що з'явилися останнім часом [6–8].

Метою даної роботи є синтез нових моно-, ди- та тризаміщених похідних триазину для подальшого дослідження шляхів їх практичного застосування як біологічно активних агентів.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M-80” в таблетках з KBr з діапазоном спектра 4000–400 см⁻¹. Спектри Н¹ ЯМР записано на спектрометрі “Bruker WP-300” (хімічні зсуви ¹H виражені в δ-шкалі відносно внутрішнього стандарту- тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням). Елементний аналіз виконано на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках “Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”. При визначенні температури топлення сполук поправку на виступаючий стовпчик ртуті не робили.

2-(Ацетамінобензолсульфогідразин)-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин 5б

До 0,492 г (0,003 моль) 2-гідразино-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину **2** в 20 мл ТГФ при охолодженні та перемішуванні додавали 0,53 г (0,003 моль) парацетамінобензолсульфохлорид в 20мл ТГФ. Реакцію проводили при температурі 40 °С і постійному перемішуванні. Соляну кислоту, яка виділяється під час реакції, зв'язують 10 % розчином карбонату натрію, рН середовища підтримують близько 6,5–7. Тривалість реакції близько 2 год. Реакцію вважають завершеною, якщо значення рН=7 і залишається сталим. Утворений осад відфільтровували і промивали підкисленою льодяною водою.

ІЧ (KBr, см⁻¹): 2800-3100 (=C-H); 1400-1500, 1200-1270 (триазинове кільце); 1119, 1325 (SO₂); 630-950 (-C-Cl); 600-800 (-C-S-C-).

Обчислено (C₁₁H₁₁Cl₂N₆O₃S), %: С 37,94; Н 3,18; Cl 20,36; N 20,11; О 20,11; S 9,21.

Знайдено: С 36,80; Н 3,08; Cl 19,16; N 19,85; S 8,87.

Аналогічно було одержано:

2-(Метилбензолсульфогідразин)-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин 5а

ІЧ (KBr, см⁻¹): 3000-3100 (C=N-H); 1700-1800 (=N-H); 1410-1510, 1220-1270 (триазинове кільце); 630-750 (-C-Cl); 610-810 (-C-S-C-).

Обчислено (C₁₀H₉Cl₂N₅O₂S), %: С 35,94; Н 2,71; Cl 21,22; N 20,96; О 9,58; S 9,59.

Знайдено: С 35,04; Н 2,26; Cl 20,62; N 20,17; S 8,92.

2,4-Ди(метиламіно)-6-хлоро-1,3,5-триазин 7

До 1,428 г (0,0077 моль) 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (ціанурхлориду) **1** в 20мл ТГФ при перемішуванні додавали 0,722 г (0,0232 моль) метиламіну в 20 мл ТГФ. Реакцію проводили при температурі 20–30 °С і постійному перемішуванні. Соляну кислоту, яка виділяється під час реакції, зв'язують $(Et)_3N$, рН середовища підтримують близько 6,5–7. Тривалість реакції близько 2 год. Утворений осад відфільтровували і промивали підкисленою льодяною водою.

Вихід – 1,578 г (81,7 %).

ІЧ (КВг,см⁻¹): 2800-3100 (=C-H); 1390-1470, 1210-1270 (триазинове кільце); 630-750 (-C-Cl).

Обчислено C₅H₈CN₅: С 34,59; Н 4,64; Сl 20,42;N 40,34.

Знайдено:С 34,01; Н 3,78; Сl 19,82; N 39,80

2-Метиламіно-4,6-ди(гідразино)-1,3,5-триазин 8

До 0,51 г (0,003 моль) 2-метиламіно-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину **6** в 40 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 0,84 мл (0,003 моль) гідразину. Реакцію проводили при температурі 70 °С і постійному перемішуванні. Соляну кислоту, яка виділяється під час реакції, зв'язують $(Et)_3N$, рН середовища підтримують близько 6,5–7. Тривалість реакції близько 2 год. Утворений осад відфільтрували і промивали підкисленою льодяною водою.

ІЧ (КВг,см⁻¹): 3600, 3280 (NH₂); 2800-3100 (=C-H); 1430-1510, 1240-1270 (триазинове кільце).

Обчислено (C₄H₁₀N₈), %: С 28,23; Н 5,92; N 65,84.

Знайдено: С 27,75; Н 5,13; N 63,21.

2-Гідразин-4,6-ди(метиламіно)-1,3,5-триазин 9

До 2,4-ди(метиламіно)-6-хлоро-1,3,5-триазину **7** 1,578г (0.009 моль) в 20 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 0,38 г (0,01 моль) гідразину. Реакцію проводили при температурі 70⁰С та постійному перемішуванні. Додавали триетиламін 7,8 г (0,077моль) для зв'язування хлору, що виділяється під час реакції. Одержаний продукт реакції екстрагували дихлорметаном.

Вихід продукту – 1.18г (80 %).

ІЧ (КВг,см⁻¹): 3600, 3280 (NH₂); 2800-3100 (=C-H); 1390-1470, 1210-1270 (триазинове кільце).

Обчислено (C₅H₁₁N₇), %: С 35,5; Н 6,55; N 57,95.

Знайдено: С 34,7; Н 5,95; N 57,15.

2,4-Ди(метилбензолсульфогідразину)-6-метиламіно-1,3,5-триазин 10б

До 0,51 г (0,003 моль) 2-метиламіно -4,6-ди(гідразино) -1,3,5-триазину **8** в 40 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 0,54 г (0,006 моль) метилбензолсульфохлориду. Реакцію проводили при температурі 40⁰С і постійному перемішуванні. Соляну кислоту, яка виділяється під час реакції, зв'язують 10 % розчином карбонату натрію, рН середовища підтримують близько 6,5–7. Тривалість реакції близько 2 год. Утворений осад відфільтровували і промивали підкисленою льодяною водою.

ІЧ (КВг, см⁻¹): 2800-3100 (=C-H); 1430-1510, 1240-1270 (триазинове кільце); 1100-1150 (-C-S-C- (цикл.)); 1119, 1325 (SO₂); 600-750 (-C-S-C-); 630-830 (-C-Cl).

Обчислено (C₁₈H₂₂N₈O₄S₂), %: С 45,18; Н 4,63; N 23,41; O 13,37; S 13,40.

Знайдено: С 44,78; Н 3,99; N 21,87; S 12,78.

Аналогічно було одержано:

2,4-Ди-(ацетамінобензолсульфогідразин)-6-метиламіно-1,3,5-триазин 10а

ІЧ (КВг,см⁻¹): 2800-3100 (=C-H); 1430-1510, 1240-1270 (триазинове кільце); 1100-1150 (-C-S-C- (цикл.)); 1119, 1325 (SO₂); 600-750 (-C-S-C-).

Обчислено (C₁₉H₂₄N₉O₅S₂), %: С 44,12; Н 5,18; N 21,11; О 11,56; S 11,40.

Знайдено: С 43,78; Н 4,99; N 19,60; S 10,328.

2-(Параацетамінобензолсульфо)-гідразин-4,6-диметиламіно-1,3,5-триазин 11а

До 1,18 г (0,0077 моль) продукту **9** додавали 1,84г (0,0078 моль) параацетиламінобензолсульфохлориду в 40 мл ТГФ та триетиламін 0,78г (0,0077 моль). Реакцію проводили при температурі 40⁰С і постійному перемішуванні впродовж двох годин. Після витримування продукт фільтрували та промивали водою (1,5 г) та ацетоном (4,5г).

Вихід продукту – 0,543 г (54,3 %).

Обчислено (C₁₃H₁₈N₈O₃S), %: С 42,62; Н 4,95; N 30,58; O 13,10; S 8,75.

Знайдено: С 41,82; Н 4,15; N 29,88; S 7,90.

ІЧ (КВг,см⁻¹): 2810–3110 (=C-H); 1390–1470, 1210–1270 (триазинове кільце); 1119, 1325 (SO₂); 1100–1170, (-C-S-C- (цикл.)); 630–810 (-C-S-C-).

¹H NMR (300 MHz, chloroform-d₃), δ, ppm, (J, Hz): 11,24 (1H, s, NH); 10,25 (1H, s, NH); 8,33 (1H, s, NH); 7,94 (2H, d, Ar, J=8,5); 7,50 (2H, d, Ar, J=8,5); 5,48 (2H, s, 2NHCH₃); 7,26 (6H, s, 2NHCH₃); 1,28 (3H, s, COCH₃).

2-Метилбензолсульфогідразин-4,6-метиламіно-1,3,5-триазин 11б

До 0,54 г (0,003 моль) 2,4-метиламіно-6-гідразино-1,3,5-триазину **9** в 40 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 0,6 г (0,003 моль) метилбензолсульфохлорид. Реакцію проводили при температурі 40⁰С і постійному перемішуванні. Соляну кислоту, яка виділяється під час реакції, зв'язують 10 % розчином карбонату натрію, рН середовища підтримують близько 6,5–7. Тривалість реакції близько 2 год. Утворений осад відфільтровували і промивали підкисленою льодяною водою.

ІЧ (КВг,см⁻¹): 2800–3100 (C=N-H); 1750–1800 (=N-H); 1113, 1322 (SO₂); 1470–1500, 1250–1270 (триазинове кільце); 670–800 (-C-S-C-).

Обчислено (C₁₂H₁₇N₇O₂S), %: С 44,57; Н 5,30; N 30,32; О 9,90; S 9,92.

Знайдено: С 43,12; Н 5,02; N 29,67; S 9,12.

2,4,6-Ацетамінобензолсульфогідразин-1,3,5-триазин 12а

До 0,5 г (0,003 моль) 2,4,6-гідразин-1,3,5-триазину в 20 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 1,56 г (0,00711 моль) ацетамінобензолсульфохлориду в 20 мл ТГФ. Реакцію проводили при температурі 40⁰С та постійному перемішуванні. Соляну кислоту, яка виділялась під час реакції, зв'язують Na₂CO₃, рН середовища підтримують близько 6,5–7. Тривалість реакції близько 2 год. Утворений осад відфільтровували і промивали підкисленою льодяною водою.

Вихід продукту – 0,4875 г (42,2 %).

ІЧ (КВг,см⁻¹): 2800–3100 (C=N-H); 1750–1800 (=N-H); 1470–1500, 1250–1270 (триазинове кільце); 1117, 1327 (SO₂); 670–800 (-C-S-C-).

Обчислено (C₂₇H₃₀N₁₂O₉S₃), %: С 42,51; Н 3,96; N 22,03; O 18,88; S 12,61.

Знайдено: С 42,01; Н 3,88; N 18,25; S 11,90.

Аналогічно було одержано:

2,4,6-Метилбензолсульфогідразин-1,3,5-триазин 12б

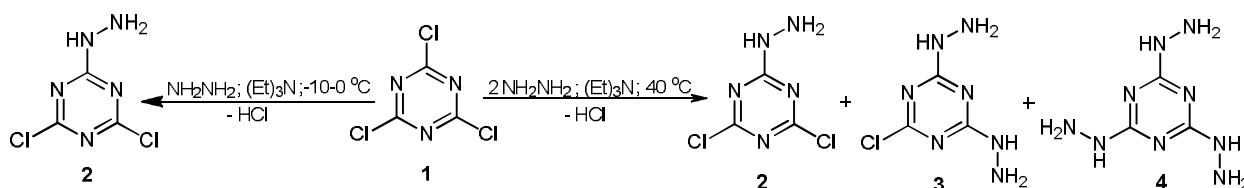
ІЧ (KBr, см⁻¹): 2800-3100 (C=N-H); 1750-1800 (=N-H); 1470-1500, 1250-1270 (триазинове кільце); 1119, 1324 (SO₂); 670-800 (-C-S-C-).

Вихід продукту – 3,27 г (66,3 %).

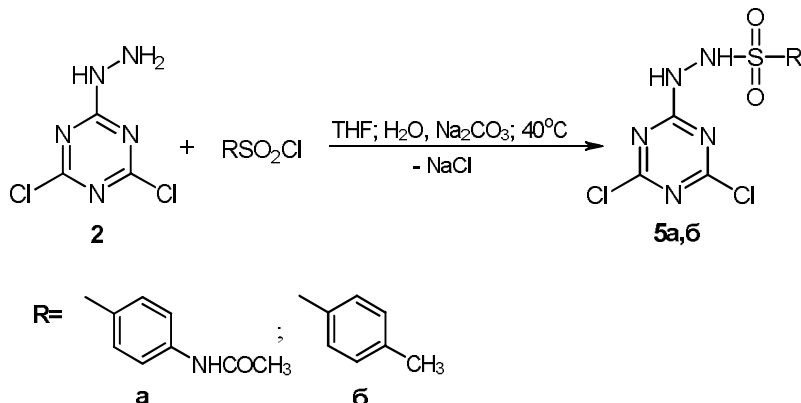
Обчислено (C₂₄H₂₇N₉O₆S₃), %: С 45,49; Н 4,29; N 19,89; O 15,15; S 15,18.

Знайдено: С 44,01; Н 3,98; N 18,25; S 14,70.

Обговорення результатів. Згідно з методиками [9–12] ми спробували одержати моно-, ди- та тризаміщені продукти взаємодії 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину **1** з гідразином. Для зв'язування HCl, що виділяється під час реакції, використовували триетиламін. У спробі синтезу дизаміщених похідних одержали суміш продуктів, які не вдалося розділити. Ми припускаємо, що суміш може складатися з продуктів моно-, ди- та тризаміщення атомів Хлору у молекулі 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину.



Модифікацію отриманого похідного **2.1** проводили введенням арилсульфонатного фрагмента.

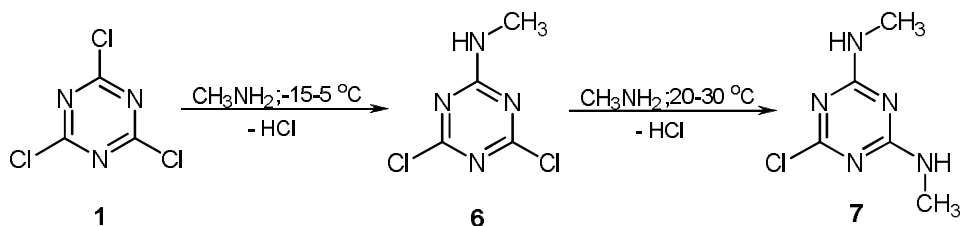


Тут і надалі склад, чистоту та будову продуктів реакцій підтверджено результатами тонкошарової хроматографії, елементного аналізу та спектральними даними.

Контроль перебігу реакції (ТШХ, BuOH: AcOH: PhMe =2:1:1) свідчить, що вже через 0,5 год реакційна маса має достатньо низьку концентрацію вихідних реагентів.

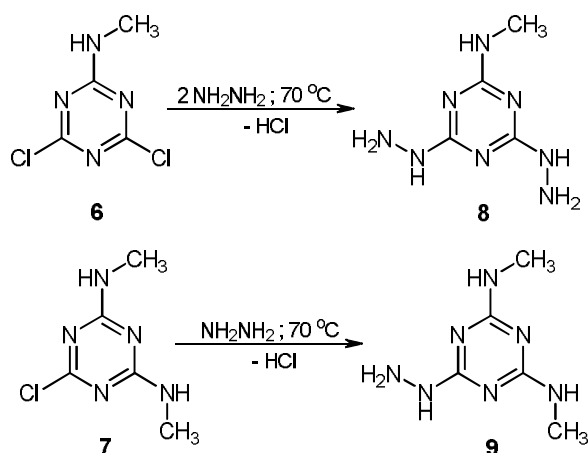
В ІЧ спектрах продуктів **5a,b** спостерігаються скелетні коливання триазинового кільця: наявні інтенсивні максимуми поглинання в інтервалі 1400–1410 см⁻¹, пов'язані з “дихаючими” коливаннями кільця; інтенсивні смуги поглинання при 800–820 см⁻¹, що мало залежать від природи замісників у кільці, характерні для позаплощинних деформаційних коливань у циклі; частоти поглинання в області 700–710 см⁻¹ відповідають площинним деформаційним коливанням. Коливання зв'язків C-Cl, що характерні для синтезованих хлоропохідних сим-триазину, спостерігаються як інтенсивні смуги поглинання при 830–850 см⁻¹. Присутність амідного ферменту у цих сполуках підтверджено інтенсивними смугами коливань при 1616–1630 см⁻¹ і 3310–3350 см⁻¹. Присутність сульфамідного фрагмента в отриманих продуктах реакції підтверджено інтенсивними смугами симетричних і асиметричних коливань SO₂ групи при 1116–1126 см⁻¹ та 1310–1320 см⁻¹.

Для розширення бібліотеки сполук та покращення біодоступності у наступному етапі роботи було запропоновано провести заміщення атомів хлору метиламіном.

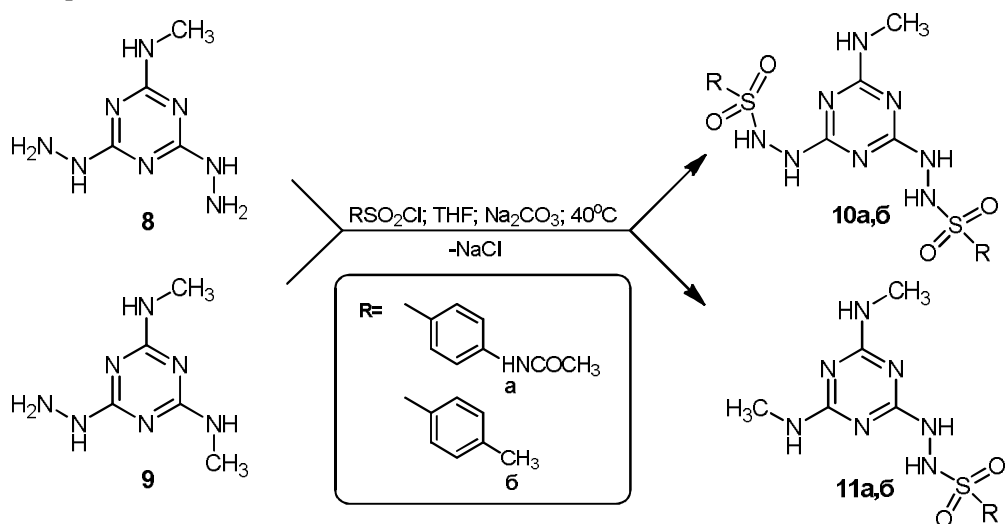


Синтезовані сполуки 2-метиламіно-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин **6** та 2,4 ди(метиламіно)-6-хлоро-1,3,5-триазин **7** є цікавими реагентами, які було використано для одержання низки нових сполук, що дало змогу реалізувати поставлені задачі.

На основі одержаних на попередній стадії похідних **6,7** було одержано відповідні гідразини **8** та **9** реакцією нуклеофільного заміщення атомів Хлору. Взаємодію проводили в середовищі ТГФ при 70 °С. Для зв'язування HCl, що виділяється під час реакції, використовували триетиламін.



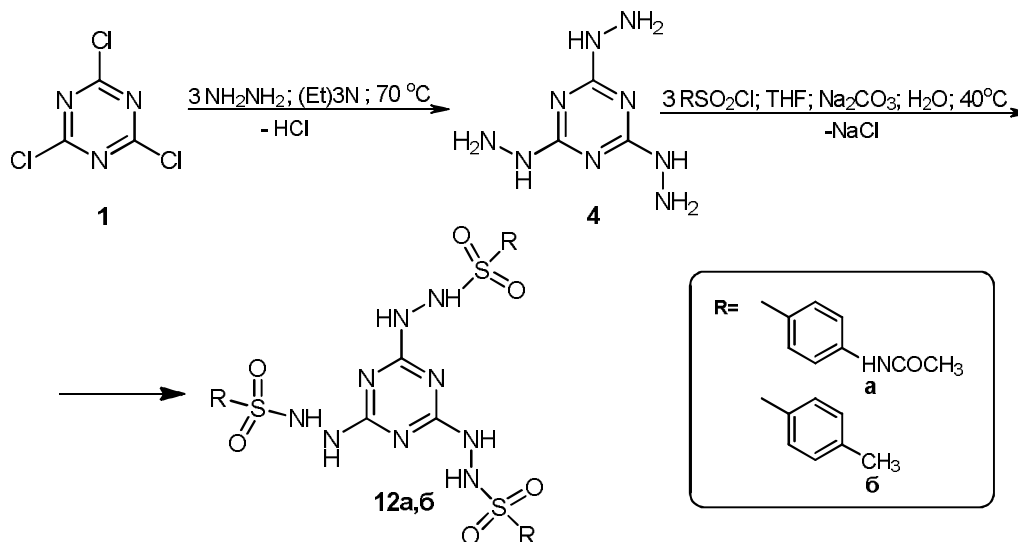
Модифікували отримані похідні взаємодією відповідних заміщених фенілсульфохлоридів у водному ТГФ при 40 °С.



В ІЧ-спектрах продуктів **6-11** спостерігаються скелетні коливання триазинового кільця: наявні інтенсивні максимуми поглинання в інтервалі 1390–1410 см⁻¹, пов'язані з “диhaючими” коливаннями кільця; інтенсивні смуги поглинання при 790–820 см⁻¹, характерні для позаплощинних деформаційних коливань у циклі; частоти поглинання в області 700–710 см⁻¹ відповідають площинним деформаційним коливанням. Присутність амідного ферменту у цих

сполуках підтверджено інтенсивними смугами коливань при 1605–1630 cm^{-1} і 3310–3345 cm^{-1} . Присутність сульфамідного фрагмента в отриманих продуктах реакції підтверджено інтенсивними смугами симетричних і асиметричних коливань SO_2 -групи при 1114–1128 cm^{-1} та 1309–1322 cm^{-1} .

На основі сполуки **4** було одержано відповідні гідразини **12a,b**. Взаємодію проводили в середовищі ТГФ при 40°C з трьома еквівалентами гідразину.



В ІЧ-спектрах продуктів **4** та **12a,b** спостерігаються скелетні коливання триазинового кільця при 1405–1415 cm^{-1} , пов'язані з “дихаючими” коливаннями кільця; інтенсивні смуги поглинання при 810–820 cm^{-1} . Присутність амідного ферменту у цих сполуках підтверджено інтенсивними смугами коливань при 1610–1635 cm^{-1} і 3310–3340 cm^{-1} . Присутність сульфамідного фрагмента в отриманих продуктах реакції підтверджено інтенсивними смугами симетричних і асиметричних коливань SO_2 групи при 1115–1127 cm^{-1} та 1315–1325 cm^{-1} .

Висновки. 2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин використано як скафолд для отримання аміно- та гідразинопохідних з подальшою їх модифікацією арилсульфохлоридами. Оптимізацією умов синтезу та вибір методу виділення продуктів з реакційної маси одержано сполуки високої чистоти та з кількісними виходами. Досліджено вплив температури, співвідношення реагентів та основи для зв'язування кислоти, що виділяється під час реакції, на утворення моно-, ди- та тризаміщених похідних триазинову.

1. Blotny G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis / G. Blotny // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62. – P. 9507–9522. 2. Mur V. I. 2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine (cyanuryl chloride) and its future applications / V. I. Mur // *Russ. Chem. Rev.* – Vol. 33. – 1964. – P. 92–103. 3. Giacomelli G. [1,3,5]-Triazine: A Versatile Heterocycle in Current Applications of Organic Chemistry / G. Giacomelli, A. Porcheddu, L. De Luca // *Current Organic Chemistry*. – 2004. – Vol. 8. – P. 1497–1519. 4. Bhat H. R. Synthesis, Docking, In Vitro and In Vivo Antimalarial Activity of Hybrid 4-aminoquinoline–1,3,5-triazine Derivatives Against Wild and Mutant Malaria Parasites / H. R. Bhat, U. P. Singh, P. Gahtori, S. K. Ghosh, K. Gogoi, A. Prakash, R. K. Singh // *Chemical Biology & Drug Design*. – Vol. 86, Issue 3. – 2015. – P. 265–271. 5. Singla P. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior / P. Singla, V. Luxami, K. Paul // *Eur. J. Med. Chem.* – Vol. 102. – 2015. – P. 39–57. 6. Busto N. Anticancer Activity and DNA Binding of a Bifunctional Ru(II) Arene Aqua-Complex with the 2,4-Diamino-6-(2-pyridyl)-1,3,5-triazine Ligand / N. Busto, J. Valladolid, M. M. Alonso, H. J. Lozano, F. A. Jalón, B. R. Manzano, A. M. Rodríguez,

M. C. Carrión, T. Biver, J. M. Leal, G. Espino, B. García // *Inorg. Chem.* – 2013. – Vol. 52. – P. 9962–9974. 7. Arya K. *Synthesis and cytotoxic activity of trisubstituted-1,3,5-triazines* / K. Arya, A. Dandia // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – Vol. 17. – 2007. – P. 3298–3304. 8. Rewcastle G. W. *Synthesis and Biological Evaluation of Novel Analogues of the Pan Class I Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitor 2-(Difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474)* / G. W. Rewcastle, S. A. Gamage, J. U. Flanagan, R. Frederick, W. A. Denny, B. C. Baguley, P. Kestell, R. Singh, J. D. Kendall, E. S. Marshall, C. L. Lill, W.-J. Lee, S. Kolekar, C. M. Buchanan, S.M. F. Jamieson, P. R. Shepherd // *J. Med. Chem.* – Vol. 54. – 2011. – P. 7105–7126. 9. Келарев В. И. Синтез и свойства производных сим-триазина / В. И. Келарев, О. В. Маалова, Т. П. Вишнякова // *Химия гетероциклических соединений.* – 1984. – № 2. – С. 1678–1682. 10. Келарев В. И. Синтез и свойства производных сим-триазина. / В. И. Келарев, А. Ф. Лужин // *Химия гетероциклических соединений.* – 1985. – № 11. – С.1557–1561. 11. Келарев В. И. Синтез и свойства производных сим-триазина. В. И. Келарев, Р. А. Караханова, А. Ф. Лужин [и др.] // *Химия гетероциклических соединений.* – 1987. – № 10. – С. 1392–1397. 12. Келарев В. И. Синтез и свойства производных сим-триазина / В. И. Келарев, В. Н. Кошелев, Н. В. Белов // *Химия гетероциклических соединений.* – 1994. – № 2. – С. 240–243.