

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-ГЕТАРИЛ-1,3,5-ТРИАЗИН-2(1H)-ТИОНОВ – НОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ КОРРОЗИИ СТАЛИ

Х. С. Шихалиев, О. А. Козадеров, Н. В. Столповская, А. А. Кружилин,
Ю. С. Брылева, Д. В. Ляпун

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»
Поступила в редакцию 16.04.2020 г.

Аннотация. Исследован способ получения производных 1,3,5-триамина на основе реакции замещенных производных амидинотиомочевины и N,N-диметилацеталя диметилформамида (ДМА ДМФА). Оптимальными условиями проведения реакции является кипячение эквимольных количеств ДМА ДМФ и соответствующей N1-циклоалкил-N4-R-амидинотиомочевины в изопропиловом спирте. В результате получена серия малоизученных 4-гетарил- 1,3,5-триазин- 2(1H)-тионов. Ранее некоторые такие триазины были получены в результате многостадийных превращений 2,4,6-трихлортриамина, в то время как предложенный в данной работе подход значительно упрощает процесс получения целевых триазинтионов. Разработанный метод получения триазинов данной структуры включает две стадии. На первой стадии N-циклоалкилгуанидины: пиперидин-1-илкарбоксамидин, морфолин-4-илкарбоксамидин и 3,4-дигидроизохинолин- 2-илкарбоксамидин - вводили в реакцию с различными изотиоцианатами и получали соответствующие N1-циклоалкил- N4-R-амидинотиомочевины. Взаимодействие проводили при перемешивании исходных реагентов в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре в течение 6-8 часов. Для синтеза целевых триазинтионов на второй стадии проводили циклизацию полученных производных амидинотиомочевин по N2,N4-реакционному центру реакцией с N,N-диметилацеталем диметилформамида с замыканием *сим*-триазинового кольца. Вероятно, данное взаимодействие протекает через образование диметиламинометилена- производных, которые в дальнейшем циклизуются с отщеплением диметиламина. Структура полученных соединений подтверждена с применением методов ВЭЖХ/МС- и ЯМР¹H-спектроскопии.

Для полученных соединений проведены натурные коррозионные испытания, установлены показатели их ингибирующей активности при кислотной коррозии стали. Из результатов исследования ингибирующей активности полученных производных триамина видно, что при увеличении концентрации практически всех ингибиторов степень защиты стали в кислой среде растет. При этом прослеживается закономерность: с ростом длины и объёма заместителей при триазиновом цикле возрастает и степень защиты. Природа гетероциклического радикала не является ключевым фактором, влияющим на пассивирующую способность. В результате проведенных коррозионных испытаний установлено, что лучшими ингибирующими свойствами среди синтезированных соединений обладают 4-морфолино- 1-пропил- 1,3,5-триазин- 2(1H)-тион и 4-(3,4-дигидроизохинолин- 2(1H)-ил)-1-пропил-1,3,5- триазин-2(1H)- тион

Ключевые слова: гетероциклические соединения, 1,3,5-триазины, ингибиторы коррозии.

Безусловный лидер среди разнообразных гетероциклических систем, как в теоретическом, так и в прикладном аспекте, - азотсодержащие гетероциклы. Многим гетероциклическим системам характерно проявление широкого спектра прикладных свойств. Важным классом азогетероциклов являются производные 1,3,5-триамина. Некоторые триазины проявляют антиревматоидную и анти-

гистаминную активность и широко применяются в качестве антигипоксантных средств [1, 2]. Известны методы синтеза аминоксодержащих производных 1,3,5-триазинов, которые проявляют антибактериальные и антимикробные свойства [3, 4]. Композиции с использованием некоторых 1-замещенных 2,4-диамино-6,6-диалкил-1,6-дигидро-1,3,5-триазинов находят применение в качестве инсектицидов против различных насекомых, в том числе личинок [5]. На основе некоторых ди-

гидротриазинов получают полимеры, используемые в клеях, красках, лаках и различных электропроводящих материалах [6].

Важным направлением прикладного использования многих гетероциклических соединений является их применение в качестве ингибиторов коррозии. [7-10]. В настоящее время методы ингибирования коррозии металлов интенсивно развиваются, причем основным направлением является применение ингибиторов коррозии на основе органических соединений, содержащих атомы азота, серы, фосфора, которые способны к образованию ультратонких (наноразмерных) защитных слоев на поверхности металла. К их числу, в частности, относится бензотриазол, широко применяемый для антикоррозионной защиты меди и ее сплавов. Однако, учитывая, основные критерии выбора ингибитора коррозии - стоимость, эффективность и токсичность, бензотриазол обладает определенными недостатками.

В связи с этим, целью настоящей работы являлась разработка методов синтеза новых функциональных производных 1,3,5-триазина, перспективных для использования в качестве ингибиторов коррозии.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F254, элюенты – индивидуальные растворители (петролейный эфир, хлороформ, этилацетат, 2-пропанол) и их смеси. Проявление хроматограмм – в УФ-свете. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker DRX-500 на частоте 500.13 МГц при 20 °С в DMSO-d_6 с внутренним стандартом Me_4Si . Хроматографический анализ полученных соединений осуществлен на хроматографе Agilent 1260 Infinity с УФ и масс-детектированием. В качестве детектора масс применен времяпролетный детектор Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением. Условия хроматографирования: колонка Gemini C18 (4.6 × 50 мм); диаметр частиц сорбента 5 мкм; линейное градиентное элюирование; подвижная фаза: элюент А – $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$, 2.5:97.5, 0.1% CF_3COOH , элюент В – CH_3CN , 0.1% CF_3COOH , скорость потока подвижной фазы 3.75 мл/мин; температура колонки 40 °С; объем инъекции 1.5 мкл.

Общая методика синтеза N-(R-карбамотиоил)пиперидин-1-карбоксимидамидов (18a-d); N-(R-карбамотиоил)морфолин-4-карбоксимидамидов (19a-d); N-(R-карбамотиоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксимидамидов (20a-d). Смесь 1 ммоль соответствующего гетарилгуанидина и 1 ммоль соответствующего изотиоцианата выдерживали при перемешивании в среде диметилацетамида в течение 8-10 часов. Полученную смесь выливали в 100 мл дистиллированной воды. Выпавший осадок растворяли в хлороформе и пропускали через слой силикагеля. Затем растворитель удаляли на ротационном испарителе. Образовавшийся осадок промывали изопропиловым спиртом и высушивали.

N'-(фенилкарбамотиоил)пиперидин-1-карбоксимидамид 18a. Выход 70%, т. пл. 165-167 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.47-1.53 (4H, м., 2CH_2 пипер); 1.57-1.63 (2H, м., CH_2 пипер); 3.48 (4H, т, J=5.3, $2\text{CH}_2\text{N}$ пипер); 6.95 (1H, т., J=7.3, CH аром); 7.21 (2H, т., J=7.8, CH аром); 7.49 (2H, д., J=8.0, 2CH аром); 8.57 (2H, уш. с., 2NH); 9.40 (1H, с., NH). Найдено: m/z 262.3714 [M+H]⁺. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено: M+H 262.2942.

N'-((4-хлорофенил)карбамотиоил)пиперидин-1-карбоксимидамид 18b. Выход 64%, т. пл. 178-180 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.45-1.53 (4H, м., 2CH_2 пипер); 1.55-1.73 (2H, м., CH_2 пипер); 3.49 (4H, т, J=5.3, $2\text{CH}_2\text{N}$ пипер); 7.22 (2H, д., J=7.8, CH аром); 7.44 (2H, д., J=8.0, 2CH аром); 8.60 (2H, уш. с., 2NH); 9.70 (1H, с., NH). Найдено: m/z 296.8264 [M+H]⁺. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{S}$. Вычислено: M+H 296.8847.

N'-(метилкарбамотиоил)пиперидин-1-карбоксимидамид 18c. Выход 72%, т. пл. 114-115 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.47-1.53 (4H, м., 2CH_2 пипер); 1.57-1.63 (2H, м., CH_2 пипер); 2.81 (3H, с., CH_3); 3.48 (4H, т, J=5.3, $2\text{CH}_2\text{N}$ пипер); 7.31 (1H, уш. с., NH); 7.87 (1H, уш. с., =NH); 9.10 (1H, уш. с., NH). Найдено: m/z 200.3011 [M+H]⁺. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено: M+H 200.3218.

N'-(пропилкарбамотиоил)пиперидин-1-карбоксимидамид 18d. Выход 81%, т. пл. 124-125 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 0.87 (3H, т., J=5.8, CH_3); 1.47 (2H, м., CH_2); 1.54-1.57 (6H, м., 3CH_2 пипер); 3.17 (4H, т, J=5.3, $2\text{CH}_2\text{N}$ пипер); 3.67 (2H, кв., J=7.2, CH_2); 7.20 (1H, уш. с., NH); 7.85 (1H,

уш. с., =NH); 9.10 (1H, уш. с., NH). Найдено: m/z 228.1485 [M+H]⁺. C₁₀H₂₀N₄S. Вычислено: M+H 228.2253.

N'-(фенилкарбамотиоил)морфолин-4-карбоксимид 19a. Выход 68%, т. пл. 168-170 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 3.50 (4H, т., J=4.7, 2CH₂N мор); 3.60 (4H, т., J=4.7, 2CH₂O мор); 6.97 (1H, т., J=7.3, CH аром); 7.22 (2H, т., J=7.8, 2CH аром); 7.47 (2H, д., J=7.9, 2CH аром); 8.89 (2H, уш. с., 2NH); 9.55 (1H, с, NH). Найдено: m/z 264.3536 [M+H]⁺. C₁₂H₁₆N₄OS. Вычислено: M+H 264.2778.

N'-((4-хлорфенил)карбамотиоил)морфолин-4-карбоксимид 19b. Выход 57%, т. пл. 162-164 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 3.45 (4H, т., J=4.7, 2CH₂N мор); 3.60 (4H, т., J=4.7, 2CH₂O мор); 7.32 (2H, т., J=7.8, 2CH аром); 7.57 (2H, д., J=7.9, 2CH аром); 8.80 (2H, уш. с., 2NH); 9.60 (1H, с, NH). Найдено: m/z 298.7987 [M+H]⁺. C₁₂H₁₅ClN₄OS. Вычислено: M+H 298.7640.

N'-(метилкарбамотиоил)морфолин-4-карбоксимид 19c. Выход 62%, т. пл. 108-109 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 2.81 (3H, с., CH₃); 3.15 (4H, т., J=4.7, 2CH₂N мор); 3.65 (4H, т., J=4.7, 2CH₂O мор); 7.32 (2H, т., J=7.8, 2CH аром); 7.52 (2H, д., J=7.9, 2CH аром); 8.80 (2H, уш. с., 2NH); 9.60 (1H, с, NH). Найдено: m/z 202.2867 [M+H]⁺. C₇H₁₄N₄OS. Вычислено: M+H 202.2149.

N'-(пропилкарбамотиоил)морфолин-4-карбоксимид 19d. Выход 87%, т. пл. 116-118 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 0.87 (3H, т., J=5.8, CH₃); 1.52 (2H, м., CH₂); 3.15 (4H, т., J=4.7, 2CH₂N мор); 3.65 (4H, т., J=4.7, 2CH₂O мор); 3.72 (2H, кв., J=7.2, CH₂); 7.32 (2H, т., J=7.8, 2CH аром); 7.52 (2H, д., J=7.9, 2CH аром); 8.80 (2H, уш. с., 2NH); 9.60 (1H, с, NH). Найдено: m/z 230.1238 [M+H]⁺. C₉H₁₈N₄OS. Вычислено: M+H 230.2186.

N'-(фенилкарбамотиоил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксимид 20a. Выход 75%, т. пл. 179-181 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 2.86 (2H, т., J=5.9, CH₂); 3.71 (2H, т., J=5.9, CH₂); 4.69 (2H, с., CH₂N); 6.99-7.28 (9H, м., 9CH аром); 8.90 (2H, уш. с., 2NH), 9.50 (1H, с., NH). Найдено: m/z 310.4220 [M+H]⁺. C₉H₁₈N₄OS. Вычислено: M+H 310.4192.

N'-(4-хлорофенил)карбамотиоил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксимид 20b. Выход 65%, т. пл. 148-149 °С. Белый поро-

шок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 2.76 (2H, т., J=5.9, CH₂); 3.71 (2H, т., J=5.9, CH₂); 4.01 (2H, т., J=6.2, CH₂); 4.69 (2H, с., CH₂N); 6.78-7.38 (8H, м., 8CH аром); 8.92 (2H, уш. с., 2NH), 9.50 (1H, с., NH). Найдено: m/z 344.8656 [M+H]⁺. C₁₇H₁₇ClN₄S. Вычислено: M+H 344.8040.

N'-(метилкарбамотиоил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксимид 20c. Выход 76%, т. пл. 144-145 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 2.80 (3H, с., CH₃); 3.10 (2H, т., J=4.7, CH₂ хинол); 4.09 (2H, т., J=6.2, CH₂); 4.62 (2H, с., CH₂N хинол); 7.12-7.45 (4H, м., 4CH аром); 7.31 (1H, уш. с., NH); 7.85 (1H, уш.с., =NH); 9.20 (1H, с, NH). Найдено: m/z 248.3537 [M+H]⁺. C₁₂H₁₆N₄S. Вычислено: M+H 248.3165.

N'-(пропилкарбамотиоил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксимид 20d. Выход 82%, т. пл. 161-163 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 0.87 (3H, т., J=5.8, CH₃); 1.52 (2H, м., CH₂); 3.10 (2H, т., J=4.7, CH₂ хинол); 3.64 (2H, кв., J=7.2, CH₂); 4.01 (2H, т., J=6.2, CH₂); 4.62 (2H, с., CH₂N хинол); 7.10-7.36 (4H, м., 4CH аром); 7.35 (1H, уш. с., NH); 7.90 (1H, уш.с., =NH); 9.05 (1H, с, NH). Найдено: m/z 276.4034 [M+H]⁺. C₁₄H₂₀N₄S. Вычислено: M+H 276.4211.

Общая методика синтеза 1-R-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тионов (21a-d), 1-R-4-морфолино-1,3,5-триазин-2(1H)-тионов (22a-d), 4-(3,4-дигидроизохиолины-2(1H)-ил)-1-R-1,3,5-триазин-2(1H)-тионов (23a-d). Смесь 0.01 моль соответствующего карбоксимидамида **18-20** и 0.04 моль N,N-диметилацетата диметилформамида в 5 мл изопропилового спирта кипятили в течение 2-3 часов. После охлаждения смеси отфильтровывали выпавшие кристаллы и промывали их ацетоном.

1-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 21a. Выход 67%, т. пл. 142-144 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.47-1.53(6H, м., 3CH₂ пипер); 3.17 (4H, т, J=5.3, 2CH₂N пипер); 7.32 (2H, д., J=7.3, 2CH аром); 7.54 (2H, т., J=7.8, 2CH аром); 7.60 (1H, т., J=8.0, CH аром); 8.50 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 272.3976 [M+H]⁺. C₁₄H₁₆N₄S. Вычислено: M+H 272.3323.

1-(4-хлорофенил)-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 21b. Выход 72%, т. пл. 144-146 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.45-1.53 (4H, м., 2CH₂ пипер); 1.55-1.73 (2H, м., CH₂ пипер); 3.49

(4H, т, J=5.3, 2CH₂N пипер); 7.22 (2H, д., J=7.8, CH аром); 7.44 (2H, д., J=8.0, 2CH аром); 8.25 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 306.8183 [M+H]⁺. C₁₄H₁₅N₄ClS. Вычислено: M+H 306.7754.

1-метил-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 21с. Выход 69%, т. пл. 140-142°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.47-1.53 (4H, м., 2CH₂ пипер); 1.57-1.63 (2H, м., CH₂ пипер); 2.81 (3H, с., CH₃); 3.48 (4H, т, J=5.3, 2CH₂N пипер); 7.68 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 210.3076 [M+H]⁺. C₉H₁₄N₄S. Вычислено: M+H 210.3217.

1-пропил-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 21d. Выход 58%, т. пл. 124-126°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 0.87 (3H, т., J=5.8, CH₃); 1.47 (2H, м., CH₂); 1.54-1.57 (6H, м., 3CH₂ пипер); 3.17 (4H, т, J=5.3, 2CH₂N пипер); 3.67 (2H, кв., J=7.2, CH₂); 7.89 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 238.3548 [M+H]⁺. C₁₁H₁₈N₄S. Вычислено: M+H 238.2524.

4-морфолино-1-фенил-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 22a. Выход 65%, т. пл. 206-208°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 3.50 (4H, т., J=4.7, 2CH₂N мор); 3.60 (4H, т., J=4.7, 2CH₂O мор); 6.97 (1H, т., J=7.3, CH аром); 7.22 (2H, т., J=7.8, 2CH аром); 7.47 (2H, д., J=7.9, 2CH аром); 8.20 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 274.3420 [M+H]⁺. C₁₃H₁₄N₄OS. Вычислено: M+H 274.3758.

4-морфолино-1-(4-хлорофенил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 22b. Выход 62%, т. пл. 198-199°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 3.45 (4H, т., J=4.7, 2CH₂N мор); 3.60 (4H, т., J=4.7, 2CH₂O мор); 7.32 (2H, т., J=7.8, 2CH аром); 7.57 (2H, д., J=7.9, 2CH аром); 8.12 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 308.7865 [M+H]⁺. C₁₃H₁₃ClN₄OS. Вычислено: M+H 308.6977.

4-морфолино-1-метил-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 22с. Выход 76%, т. пл. 178-180°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 2.81 (3H, с., CH₃); 3.15 (4H, т., J=4.7, 2CH₂N мор); 3.65 (4H, т., J=4.7, 2CH₂O мор); 7.32 (2H, т., J=7.8, 2CH аром); 7.52 (2H, д., J=7.93, 2CH аром), 7.63 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 212.2754 [M+H]⁺. C₈H₁₂N₄OS. Вычислено: M+H 212.1955.

4-морфолино-1-пропил-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 22d. Выход 49%, т. пл. 154-156°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 0.87 (3H, т., J=5.8, CH₃);

1.52 (2H, м., CH₂); 3.15 (4H, т., J=4.7, 2CH₂N мор); 3.65 (4H, т., J=4.7, 2CH₂O мор); 3.72 (2H, кв., J=7.2, CH₂); 7.32 (2H, т., J=7.8, 2CH аром); 7.52 (2H, д., J=7.93, 2CH аром); 8.50 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 240.3340 [M+H]⁺. C₁₀H₁₆N₄OS. Вычислено: M+H 240.3334.

4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1-фенил-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 23a. Выход 67%, т. пл. 190-192°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 2.86 (2H, т., J=5.9, CH₂); 3.71 (2H, т., J=5.9, CH₂); 4.69 (2H, с., CH₂N); 6.99-7.28 (9H, м., 9CH аром); 7.50 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 320.4187 [M+H]⁺. C₁₈H₁₆N₄S. Вычислено: M+H 320.4028.

4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1-(4-хлорофенил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 23b. Выход 82%, т. пл. 130-135°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 2.76 (2H, т., J=5.9, CH₂); 3.71 (2H, т., J=5.9, CH₂); 4.01 (2H, т., J=6.2, CH₂); 4.69 (2H, с., CH₂N); 6.78-7.38 (8H, м., 8CH аром); 8.30 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 354.8645 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅ClN₄S. Вычислено: M+H 354.7867.

4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1-метил-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 23с. Выход 80%, т. пл. 262-275°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 2.80 (3H, с., CH₃); 3.10 (2H, т., J=4.7, CH₂ хинол); 4.09 (2H, т., J=6.2, CH₂); 4.62 (2H, с., CH₂N хинол); 7.12-7.45 (4H, м., 4CH аром); 7.70 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 354.8624 [M+H]⁺. C₁₃H₁₄N₄S. Вычислено: M+H 354.7845.

4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1-пропил-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 23d. Выход 62%, т. пл. 186-188°C. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 0.87 (3H, т., J=5.8, CH₃); 1.52 (2H, м., CH₂); 3.10 (2H, т., J=4.7, CH₂ хинол); 3.64 (2H, кв., J=7.2, CH₂); 4.01 (2H, т., J=6.2, CH₂); 4.62 (2H, с., CH₂N хинол); 7.10-7.36 (4H, м., 4CH аром); 8.40 (1H, с., CH триаз). Найдено: m/z 286.4076 [M+H]⁺. C₁₅H₁₈N₄S. Вычислено: M+H 286.4325.

АНТИКОРРОЗИОННЫЕ ИСПЫТАНИЯ

В рамках исследований для оценки защитной способности полученных веществ, использовался натурный гравиметрический метод анализа. Сущность метода заключалась в определении потери массы металлических образцов за время их пребывания в среде с ингибитором и без него, и последующей оценкой защитной способности ин-

гибитора по изменению скорости коррозии. Формула расчета степени защиты:

$$Z = \frac{V_{ko} - V_{ki}}{V_{ko}} \cdot 100,$$

где V_{ko} – скорость коррозии образцов в неингибированной среде, $\text{г}\cdot\text{м}^{-2}\cdot\text{ч}^{-1}$; V_{ki} – скорость коррозии образцов в ингибированной среде, $\text{г}\cdot\text{м}^{-2}\cdot\text{ч}^{-1}$;

Скорость коррозии (V_k) вычисляли по формуле:

$$V_k = \frac{m_1 - m_2}{S \cdot t},$$

где m_1 – масса образца до испытания, г; m_2 – масса образца после испытания, г; S – площадь поверхности образца, м^2 ; t – время испытания, ч.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди гетероциклов, используемых для защиты стали в кислых средах, наиболее важными являются азагетероциклы. Наиболее перспективны в качестве основы для создания ингибиторов кислотной коррозии металлов производные триазинов, содержащие в гетероцикле два дополнительных атома азота. Такая особенность строения триазинов способствует лучшей их адсорбции на металлах [11]. В литературе встречается значительное число примеров ингибиторов, относя-

щихся к классу *сим*-триазинов. При этом в качестве экзоциклических фрагментов выступают, как алифатические, так и циклические заместители (схема 1) [12-15].

Ранее сообщалось, что ряд *N*-гетарил производных 5-амино-1*H*-1,2,4-триазола обладает значительной способностью к пассивации процессов коррозии. Это подтверждалось электрохимическими, квантово-химическими, а также натурными исследованиями ряда гетероциклических соединений данного класса. При этом установлено, что введение дополнительных гетероциклических заместителей в структуру ингибиторов положительно сказывается на их ингибирующей активности. [16-18]. В связи с этим особый интерес для построения новых триазинов представляют *N*1-циклоалкил-*N*4-*R*-амидинотиомочевины с целью синтеза на их основе матриц 4-гетарил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тиона.

Согласно литературным данным [19-21] соединения данной структуры ранее получали на основе реакции 2,4,6-трихлортриазина и его производных последовательным замещением атомов хлора соответствующими гетероциклическими фрагментами. При этом требуется проведение многостадийного процесса с многочисленными стадиями очистки и выделения (схема 2).

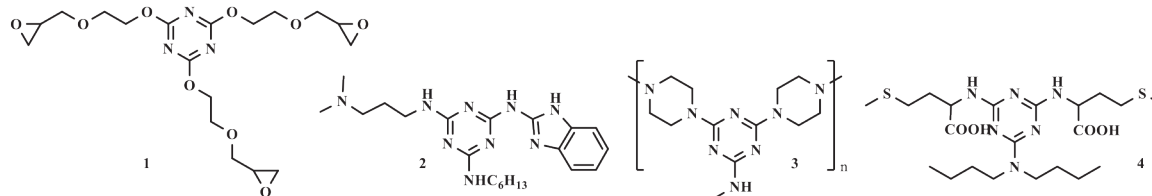


Схема 1

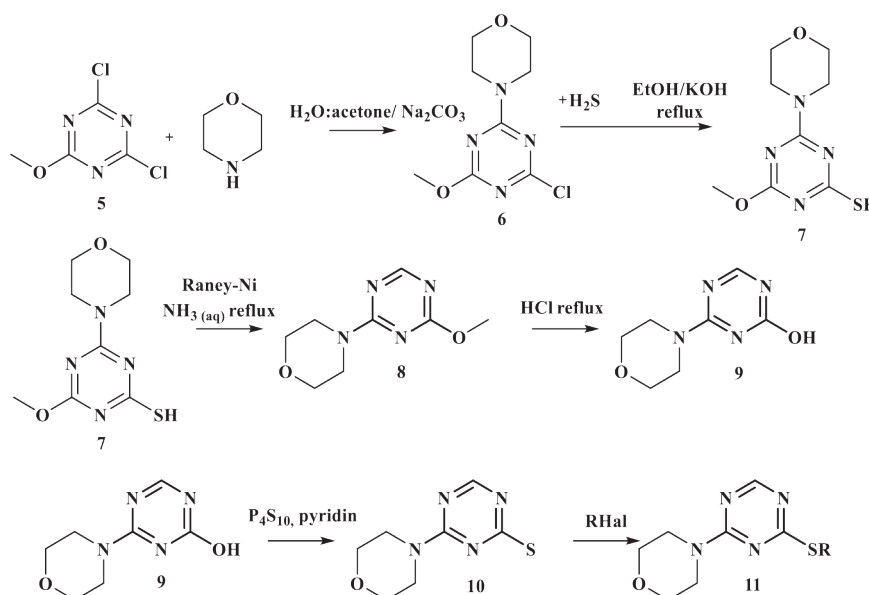


Схема 2.

В литературе на данный момент встречается единственный пример получения исследуемого 4-пиперидин-1,3,5-триазин-2(1H)-тиона прямым взаимодействием ароилизотиоцианата с соответствующим амидином (схема 3) [22].

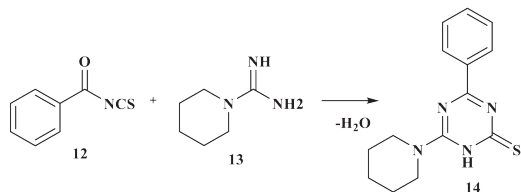


Схема 3.

Нами разработан эффективный двустадийный метод получения триазинов данной структуры. На первой стадии N-циклоалкилгуанидины: пиперидин-1-илкарбоксамидин, морфолин-4-илкарбоксамидин и 3,4-дигидроизохинолин-2-илкарбоксамидин - вводили в реакцию с различными изотиоцианатами и получали N1-циклоалкил-N4-R-амидинотиомочевины **18-20a-d**. Взаимодействие проводили при перемешивании исходных реагентов в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре в течение 6-8 часов (схема 4) по аналогии с ранее описанным методом получения N-арил-N'-хиназолил-2-ил тиомочевин [23].

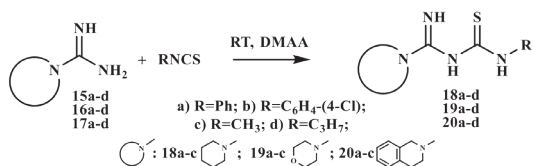


Схема 4.

Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества белого либо светло-желтого цвета, хорошо растворимые в диоксане, ограниченно растворимые в изопропиловом спирте.

Структура амидинотиомочевин **18-20** подтверждена данными ЯМР¹H-спектроскопии. В спектре N'-(фенилкарбамотиоил)пиперидин-1-карбоксамидида **18a** присутствуют 3 мультиплета 5-ти CH₂-групп пиперидинового цикла в области 1.47-1.53; 1.57-1.63 и 3.45-3.50 м.д. В спектре N'-(фенилкарбамотиоил)морфолин-4-карбоксамидида **19a** видны 2 триплета 4-х CH₂-групп морфолинового цикла в области 3.50 и 3.60 м.д. В спектре N'-(фенилкарбамотиоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамидида **20a** видны 2 триплета 2-х CH₂-групп в области 2.86 и 3.71 м.д. и синглета CH₂-группы при 4.58 м.д. изохинолинового цикла, также появляется дополнительный набор 4-ароматических протонов. В спектрах ЯМР ¹H тиомочевин присутствуют также 2 синглета 3-х NH-протонов в

области 8.60-9.60 м.д., сигналы ароматических протонов в области 6.90-7.60 м.д. соответствующей мультиплетности либо соответствующие сигналы алифатических протонов.

Для получения целевых триазинтионов **21-23** на второй стадии проводили циклизацию производных амидинотиомочевин **18-20** по N₂,N₄-реакционному центру реакцией с N,N-диметилацеталем диметилформаида с замыканием *сим*-триазинового кольца. Вероятно, данное взаимодействие протекает через образование диметиламиноэтиленпроизводных **21-23a-d***, которые в дальнейшем циклизуются с отщеплением молекулы диметиламина. В результате удалось получить серию производных сим-триазина **21-23** (схема 5). Мониторинг условий проведения данного процесса показал, что приемлемые выходы достигаются при кипячении в течение 2-3 часов исходных соединений с 3-4-кратным избытком ДМА ДМФ с добавлением изопропилового спирта в качестве растворителя.

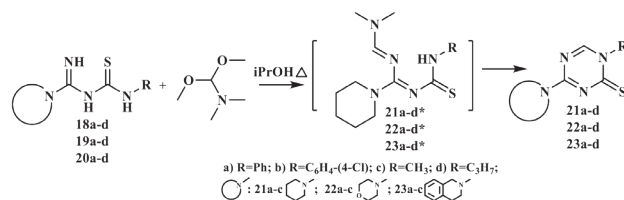


Схема 5.

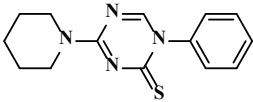
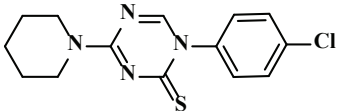
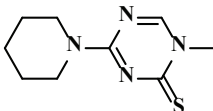
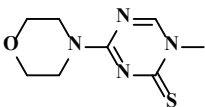
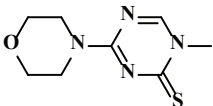
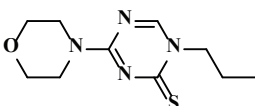
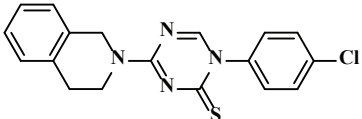
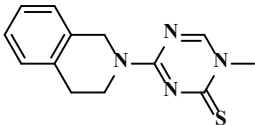
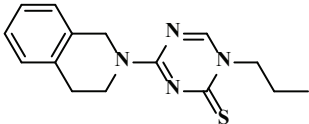
Структура полученных соединений подтверждена с применением методов ВЭЖХ/МС- и ЯМР¹H-спектроскопии. В спектрах всех полученных производных присутствуют сигналы СН-протона триазинового цикла в области 8.30-8.50 м.д., характерные наборы сигналов протонов ароматических либо алифатических заместителей в соответствующих областях. Уширенные синглеты, соответствующие NH и NH₂ протонам, в области слабого поля отсутствуют, что свидетельствует о протекании реакции по N₂,N₄-реакционному центру.

Триазинтионы **21-23** представляют собой кристаллические вещества белого либо светло-желтого цвета, хорошо растворимые в диоксане, N,N-диметилформаиде и ограниченно растворимые в ацетоне.

Значения степеней защиты полученных соединений, измеренные в рамках коррозионных испытаний, представлены в таблице 1. Из результатов исследования ингибирующей активности производных триазина видно, что при увеличении концентрации практически всех ингибиторов степень защиты стали в кислой среде растет. При этом прослеживается закономерность: с ростом длины и объ-

Таблица 1.

Антикоррозионное действие исследованных производных триазина

Соединение	С, М	Степень защиты, %
 1-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 21a	0.001	27.9
	0.005	55.6
	0.010	63.7
 1-(4-хлорофенил)-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 21b	0.001	19.9
	0.005	52.6
	0.010	65.7
 1-метил-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 21c	0.001	36.5
	0.005	61.3
	0.010	73.2
 1-фенил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 22a	0.001	27.9
	0.005	55.6
	0.010	63.7
 1-метил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 22c	0.001	42.6
	0.005	50.0
	0.010	69.1
 1-пропил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 22d	0.001	69.3
	0.005	75.8
	0.010	92.6
 1-(4-хлорофенил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 23b	0.001	24.2
	0.005	44.5
	0.010	69.4
 1-(4-метил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 23c	0.001	49.6
	0.005	66.2
	0.010	76.4
 1-(4-пропил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 23d	0.001	80.6
	0.005	85.6
	0.010	90.1

ема заместителей в триазиновом цикле возрастает и степень защиты. Стоит отметить, что в случае производных дигидроизохинолина достаточно высокие значения ингибирующей активности достигаются даже при невысокой концентрации ингибитора. В результате установлено, что соединения **22d** и **23d** являются наиболее перспективными для использования в качестве ингибиторов коррозии стали.

В целом установленные закономерности прослеживаются и у других ингибиторов, относящихся к прочим классам азаетероциклических соединений. Так, к примеру, аналогичное влияние длины алифатического заместителя боковой цепи, а также концентрации ингибитора на степень защиты выявлено и для производных аминотриазола [16]. Что дополнительно подтверждает эффективность полученных производных *сим*-триазина в качестве ингибиторов коррозии и перспективность их применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан эффективный двухстадийный способ получения 4-гетарил-1,3,5-триазин-2(1H)-тионов, открывающий новые возможности для синтеза комбинаторных библиотек гетероциклических соединений с фрагментом *сим*-триазина, а также промежуточных N1-циклоалкил-N4-R-амидинотиомочевин.

Показано, что взаимодействие N1-циклоалкил-N4-R-амидинотиомочевин **18-20** с N,N-диметилацеталем диметилформамида протекает через образование промежуточных диметиламинометилпроизводных с последующим замыканием *сим*-триазинового цикла и образованием целевых 4-гетарил-1,3,5-триазин-2(1H)-тионов **21-23**.

В результате проведенных коррозионных испытаний установлено, что лучшими ингибирующими свойствами среди синтезированных соединений обладают 1-пропил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион **22d**, 1-(4-пропил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион **23d**.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-80017.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schnur R.C., Anton F.J., Kajiji, F.S.; Pollack V. A. // J. Med. Chem. 1991. Vol. 34, pp. 914-918.
2. Katsura Y., Inoue Y., Tomishi T., Ishikawa H., Takasugi H. J. // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37, No 1, pp. 57-62.
3. Solankee A., Kapadia K., Ciric A., Sokovic M., Doytchinova I., Geronikaki A. // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 5, No 2, pp. 510-518.
4. Solankee A. // J. Indian Chem. Soc. 2009. Vol. 86, No 8, pp. 837-840.
5. Anthony H. Patent USA, US5565454A, 1996
6. Nishikawa A., Koyama T. Patent USA, US5166283, 1992
7. Fetouaki S., Elharfi A., Belkebir L. // European polymer journal. 2002. Vol. 38, No. 4, pp. 787-793.
8. El Gouri M., El Bachiri A., Hegazi S. E., Rafik M., El Harfi A. // Polymer Degradation and Stability. 2009. Vol. 94, No. 11, pp. 2101-2106
9. Hsissou R., About S., Berisha A., Berradi M., Elharfi A. // Journal of Molecular Structure. 2019. Vol. 1182, pp. 340-351
10. Dagdag O., El Harfi A., Essamri A., El Bachiri A., Hajjaji N., Erramli H., Hamed O., Jodeh S. // Arabian Journal for Science and Engineering. 2018. Vol. 43, No. 11, pp. 5977-5987.
11. Авдеев Я.Г., Тюрина М.В., Кузнецов Ю.И. // Коррозия: материалы, защита. 2015. № 10. С. 32-38
12. Hsissou R., Dagdag O., About S., Benhiba F., Berradi M., Bouchti M., Berisha A., Hajjaji N. Elharfia A. // Journal of Molecular Liquids. 2019. Vol. 284, pp. 182-192
13. Zhu H., Chen X., Li X., Wang J., Hu Z., Ma X. // Journal of Molecular Liquids. 2020. Vol. 297, pp. 111720-111728.
14. Zhang T., Jiang W., Wang H., Zhang S. // Materials Chemistry and Physics. 2019. Vol. 237, pp. 121866-121875.
15. Liu L., Xu Y., Li S., Xu M., He Y., Shi Z., Li B. // Composites Part B: Engineering. 2019. Vol. 176, pp. 107218-107231.
16. Kozaderov O.A., Shikhaliev K., Prabhakar C., Tripathi A., Shevtsov D., Kruzhilin A., Komarova E., Potapov A., Zartsyn I., Kuznetsov Y. // Applied Sciences. 2019. Vol. 9, No 14, pp. 2821
17. Kozaderov O.A., Shikhaliev Kh.S., Prabhakar Ch., Shevtsov D.S., Kruzhilin A.A., Komarova E.S., Potapov A.Yu., Zartsyn I.D // International Journal of Corrosion and Scale Inhibition. Москва. 2019. Vol. 8, No 2, pp. 422-436.
18. Шихалиев Х. С., Зарцын И. Д., Столповская Н. В., Зорина А. В., Кружилин А. А., Шевцов Д. С., Комарова Е. С. Патент РФ, №2679022, 2019
19. Kobe J., Stanovnik B., Tišler M. // Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften. 1967. Vol. 98, No. 4, pp. 1460-1463.
20. Jelene M. // Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften. 1966. Vol. 97, No. 6, pp. 1713-1722.

21. Dugar S., Hollinger F.P., Mahajan D., Sen S., Kuila B., Arora R., Pawar Y., Shinde V., Rahinj M., Kapoor K.K., Bhumkar R., Rai S., Kulkarni R. // ACS medicinal chemistry letters. 2015. Vol. 6, No. 12, pp. 1190-1194.

*Воронежский Государственный Университет
Кружилин А. А., Инженер кафедры органической химии
E-mail: kruzhilin.alexey@gmail.com*

*Столповская Н. В., к.х.н., доцент кафедры органической химии
E-mail: stolpovskaya@chem.vsu.ru*

*Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии
E-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

Козадеров О. А., д.х.н., проректор ВГУ по науке и инновациям

*Брылева Ю. С., Студент кафедры органической химии
E-mail: julia_ly333@icloud.com*

*Ляпун Д. В., Инженер кафедры органической химии
E-mail: dshef@yandex.ru*

22. Goerdeler J., Neuffer J. // Chemische Berichte. 1971. Vol. 104, No. 5, pp. 1580-1605.

23. Шихалиев Х. С., Кружилин А. А., Столповская Н. С., Фалалеев А. В. // Бутлеровские сообщения. 2017. Т. 49. № 1. С. 64-70.

*Voronezh State University
Kruzhilin A. A., Engineer of the Department of Organic Chemistry
E-mail: kruzhilin.alexey@gmail.com*

*Stolpovskaya N. W, PhD., Associate professor of the Organic Chemistry Department
E-mail: stolpovskaya@chem.vsu.ru*

*Shikhaliev Kh. S., PhD., DSci., Full professor, head of the Organic Chemistry Department
E-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

Kozaderov O. A., PhD., DSci., Full professor, Vice-rector on Science and Innovations

*Brileyva Y. S., Student of the Department of Organic Chemistry
E-mail: julia_ly333@icloud.com*

*Lyapun D. V., Engineer of the Department of Organic Chemistry
E-mail: dshef@yandex.ru*

METHOD FOR PRODUCING 4-HETARYL-1,3,5-TRIAZINE-2(1H)-THIONES – THE NEW EFFECTIVE STEEL CORROSION INHIBITORS

**Kh. S. Shikhaliev, O. A. Kozaderov, N. V. Stolpovskaya, A. A. Kruzhilin,
Yu. S. Brileyva, D. V. Lyapun**

Voronezh State University

Abstract. The method of obtaining derivatives of 1,3,5-triazine based on the reaction of substituted derivatives of amidinothiourea with dimethylformamide dimethylacetal is investigated. The optimal reaction conditions are boiling equimolar amounts of DMA DMF and the corresponding N1, N1-dialkyl-N4-R-amidinothiourea in isopropyl alcohol. As a result, a series of poorly studied 4-hetaryl-1,3,5-triazine-2(1H)-thiones was obtained, some of which were previously obtained on the basis of 2,4,6-trichlorotriazine. In this case, a multistage process with numerous stages of purification and isolation was previously required, while the studied transformation greatly simplifies the process of obtaining the target triazinethiones. The developed method for producing triazines of this structure includes two stages. In the first step, N-cycloalkylguanidines: piperidine-1-yl-carboxamidine, morpholine-4-yl-carboxamidine and 3,4-dihydroisoquinoline-2-yl-carboxamidine were reacted with various isothiocyanates to give the corresponding N1-cycloalkyl-N4-R-amidinothiourea. The reaction was carried out by stirring the starting reagents in N, N-dimethylacetamide at room temperature for 6-8 hours. To synthesize the target triazinethiones in the second stage, the obtained amidinothiourea derivatives were cyclized by the N2,N4-reaction center by reaction with N,N-dimethylacetal

dimethylformamide with closure sym-triazine ring. Most likely, this interaction proceeds through the formation of dimethylaminomethylene derivatives, which subsequently cyclize with the removal of dimethylamine. The structure of the obtained compounds was confirmed using HPLC/MS and ¹H-NMR spectrometry.

For the compounds obtained, full-scale corrosion tests were carried out, indicators of their inhibitory activity during acid corrosion of steel were established. From the results of a study of the inhibitory activity of the obtained triazine derivatives, it is seen that with an increase in the concentration of almost all inhibitors, the degree of protection of steel in an acidic environment increases. At the same time, a pattern is observed: with an increase in the length and volume of radicals in the triazine ring, the degree of protection also increases. Moreover, the nature of the heterocyclic radical is not a key factor affecting the passivation ability. As a result of corrosion tests, it was found that 1-propyl-4-(morpholine-1-yl)-1,3,5-triazine-2(1H)-thione and 1-(4-propyl)-4-(3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-yl)-1,3,5-triazine-2(1H)-thione possess the best inhibitory properties among the synthesized compounds.

Keywords: heterocyclic compounds, 1,3,5-triazines, corrosion inhibitors

REFERENCES

1. Schnur R.C. Anton F.J., Kajiji, F.S.; Pollack V. A., *J. Med. Chem.*, 1991, Vol. 34, pp. 914-918
2. Katsura Y., Inoue Y., Tomishi T., Ishikawa H., Takasugi H. J., *J. Med. Chem.*, 1994, Vol. 37, No 1, pp. 57–62
3. Solankee A., Kapadia K., Ciric A., Sokovic M., Doytchinova I., Geronikaki A., *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 5, No 2, pp. 510-518. DOI:10.1016/j.ejmech.2009.10.037.
4. Solankee A., *J. Indian Chem. Soc.*, 2009, Vol. 86, No 8, pp. 837-840
5. Anthony H. Patent USA, US5565454A, 1996
6. Nishikawa A., Koyama T. Patent USA, US5166283, 1992
7. Fetouaki S., Elharfi A., Belkebir L., *European polymer journal*, 2002, Vol. 38, No. 4, pp. 787-793.
8. El Gouri M., El Bachiri A., Hegazi S. E., Rafik M., El Harfi A., *Polymer Degradation and Stability*, 2009, Vol. 94, No. 11, pp. 2101-2106
9. Hsissou R., About S., Berisha A., Berradi M., Elharfi A., *Journal of Molecular Structure*, 2019, Vol. 1182, pp. 340-351. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.12.030
10. Dagdag O., El Harfi A., Essamri A., El Bachiri A., Hajjaji N., Erramli H., Hamed O., Jodeh S., *Arabian Journal for Science and Engineering*, 2018, Vol. 43, No. 11, pp. 5977-5987. DOI:10.1007/s13369-018-3160-z.
11. Avdeyev Y.A. G., Tyurina M. V., Kuznetsov YU. I., *Korroziya: materialy, zashchita*, 2015, No 10, pp. 32-38
12. Hsissou R., Dagdag O., About S., Benhiba F, Berradi M., Bouchti M., Berisha A., Hajjaji N. Elharfia A., *Journal of Molecular Liquids*, 2019, Vol. 284, pp. 182-192. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.03.180.
13. Zhu H., Chen X., Li X., Wang J., Hu Z., Ma X., *Journal of Molecular Liquids*, 2020, Vol. 297, pp. 111720-111728. DOI:10.1016/j.molliq.2019.111720.
14. Zhang T., Jiang W., Wang H., Zhang S., *Materials Chemistry and Physics*, 2019, Vol. 237, pp. 121866-121875. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2019.121866
15. Liu L., Xu Y., Li S., Xu M., He Y., Shi Z., Li B., *Composites Part B: Engineering*, 2019, Vol. 176, pp. 107218-107231. DOI: 10.1016/j.compositesb.2019.107218.
16. Kozaderev O.A., Shikhaliev K., Prabhakar C., Tripathi A., Shevtsov D., Kruzhilin A., Komarova E., Potapov A., Zartsyn I., Kuznetsov Y., *Applied Sciences*, 2019, Vol. 9, No 14, pp. 2821 DOI: 10.3390/app9142821.
17. Kozaderev O.A., Shikhaliev Kh.S., Prabhakar Ch., Shevtsov D.S., Kruzhilin A.A., Komarova E.S., Potapov A.Yu., Zartsyn I.D., *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*, Moscow, 2019, Vol. 8, No 2, pp. 422-436.
18. Shikhaliev Kh. S., Zartsyn I. D., Stolpovskaya N. V., Zorina A. V., Kruzhilin A. A., Shevtsov D. S., Komarova E. S . Patent RF, no. 2679022, 2019
19. Kobe J., Stanovnik B., Tišler M., *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften*, 1967, Vol. 98, No. 4, pp. 1460-1463.
20. Jelene, M., *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften*, 1966, Vol. 97, No. 6, pp. 1713-1722.
21. Dugar S., Hollinger F.P., Mahajan D., Sen S., Kuila B., Arora R., Pawar Y., Shinde V., Rahinj M., Kapoor K.K., Bhumkar R., Rai S., Kulkarni R., *ACS medicinal chemistry letters*, 2015, Vol. 6, No. 12, pp. 1190-1194. DOI: 10.1021/acsmchemlett.5b00322.
22. Goerdeler J., Neuffer J., *Chemische Berichte*, 1971, Vol. 104, No. 5, pp. 1580-1605.
23. Shikhaliev Kh. S., Kruzhilin A. A., Stolpovskaya N. S., Falaleyev A. V., *Butlerovskiye soobshcheniya*, 2017, Vol. 49, No. 1, pp. 64-70.