

С.В. Половкович, А.І. Кархут, Х.Б. Болібрух, А.В. Кудрінецька,
О.Б. Миколів, Н.Г. Марінцова, І.І. Губицька, Л.Р. Журахівська
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

МОДИФІКАЦІЯ R₁,R₂-ДИЗАМІЩЕНИХ ТРИАЗИНІВ ФАРМАКОФОРНИМИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ЗАМІСНИКАМИ

© Половкович С.В., Кархут А.І., Болібрух Х.Б., Кудрінецька А.В., Миколів О.Б.,
Марінцова Н.Г., Губицька І.І., Журахівська Л.Р., 2010

Досліджено перебіг реакцій заміщення атомів хлору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину різними гетероциклічними замісниками. Розроблено зручні та ефективні препаративні методи синтезу монозаміщених, дизаміщених, тризаміщених похідних 1,3,5-триазину.

Passing of reactions of substitution of atoms of chlorine of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine by different heterocyclic derivatives was investigated. Comfortable and effective preparative methods of synthesis of mono-, di-, three- substituted derivative of 1,3,5- triazine was developed.

Мета роботи – розробити зручні і ефективні препаративні методи модифікації дизаміщених похідних 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину фармакофорними гетероциклічними замісниками – похідними бензтіазолу та бензімідазолу.

Наукова новизна. Під час виконання роботи був досліджений перебіг реакцій постадійного заміщення атомів хлору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину нуклеофільними замісниками, розроблено прості препаративні методи одержання моно-, ди- та тризаміщених поліфункціональних похідних триазину.

Практичне значення. Поданий у цій роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетеропохідних 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину. Одержано багатонівні похідні триазину, що містять різноманітні біологічно активні фрагменти, що дає можливість здійснити цілеспрямований пошук нових біологічно активних сполук.

Основна частина. За останні роки особливого зацікавлення набуло одержання лікарських препаратів [1, 2] поліфункціональної дії шляхом поетапного включення замісників з різним спектром властивостей. У зв'язку з цим було розглянуто отримання сполук на основі 2,4,6-трихлор 1,3,5-триазину (1) заміщенням одного, двох і трьох атомів хлору. У цій роботі розглянуто підходи до синтезу багатьох водорозчинних амінопохідних 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину, в якому атоми хлору заміщені різними замісниками.

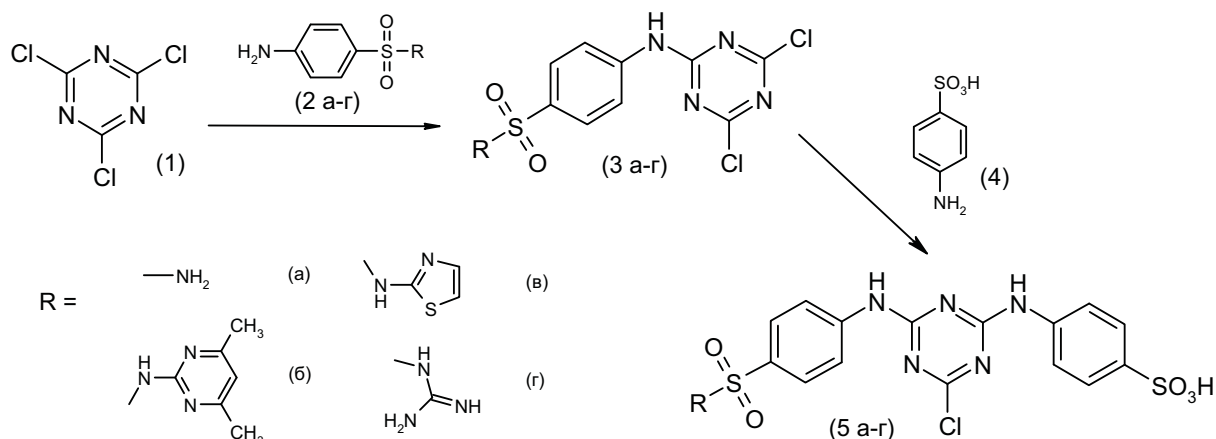
Взаємодія ціанурхлориду з амінами, очевидно, найкраще вивчена область хімії похідних триазину. Велика рухливість атомів хлору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину і його висока реакційна здатність пояснюється зниженою електронною густиною атомів вуглецю. Реакція заміщення прискорюється у присутності кислоти у реакційній масі за рахунок утворення четвертинної амонієвої солі по азоту триазинового ядра, що полегшує заміщення атома хлору [3].

Серед триазинів відомі сполуки з високою гербіцидною, фунгіцидною та інсектицидною дією [4–7]. Зокрема вони застосовуються для боротьби з бур'янами різних сільськогосподарських культур. Найбільша кількість гербіцидів є похідними 1,3,5- триазину (сим-триазину).

Методом одержання є ацилювання сполук, що містять вільну аміногрупу, ціанурхлоридом у водній чи водно-ацетоновій суспензії в присутності зв'язуючих кислоти агентів. Для модифікації

триазину був використаний ряд сульфаніламідів (2 а-г), сульфанілова кислота (4) та похідні бензтіазолу та бензімідазолу (6 [1–3]).

Перші два етапи модифікації проходили за такою схемою:



Одержання продуктів взаємодії сульфаніламідів з ціанурхлоридом проводили за температури $-2\text{ }^\circ\text{C}$, постійно перемішуючи і охолоджуючи рН =6–7. Результати аналізу ТШХ свідчать, що вже через півгодини в реакційній масі міститься досить низька концентрація вихідних реагентів.

Будова продуктів підтверджена даними ІЧ-спектроскопії, де спостерігаються скелетні коливання триазинового кільця; наявні інтенсивні максимуми поглинання в інтервалі $1400\text{--}1420\text{ см}^{-1}$, пов'язані з “дихаючими” коливаннями кільця; інтенсивні смуги поглинання при $800\text{--}820\text{ см}^{-1}$, що мало залежать від природи замісників у кільці, характерні для позаплощинних деформаційних коливань у циклі; частоти поглинання в області, $700\text{--}720\text{ см}^{-1}$, відповідають площинним деформаційним коливанням. Валентні коливання зв'язків С-Cl, характерні для синтезованих хлорпохідних сим-триазину, спостерігаються як інтенсивні смуги поглинання при $830\text{--}850\text{ см}^{-1}$. Присутність амідного фермента у цих сполуках підтверджена інтенсивними смугами коливань при $1616\text{--}1632$ і $3310\text{--}3350\text{ см}^{-1}$. Присутність сульфамільного фрагмента в отриманих продуктах реакції підтверджена інтенсивними смугами семитричних і асиметричних коливань SO_2 групи при $1118\text{--}1126$ та $1310\text{--}1320\text{ см}^{-1}$.

Оскільки при ацилюванні ціанурхлоридом сульфаніламідів одержані продукти (3 а-г), нерозчинні у воді, то наступним етапом роботи було досягнення розчинності наших сполук у воді за рахунок введення в триазин замісника з гідрофільними властивостями. Таким замісником було вибрано сульфанілову кислоту (4), яка містить вільну аміногрупу, здатну до ацилювання.

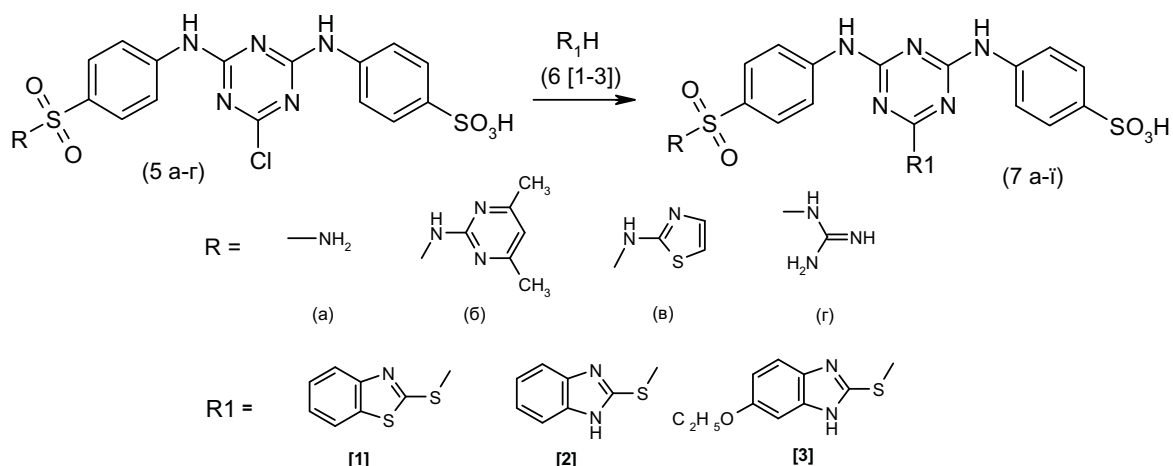
Одержання дизаміщеної похідної відбувається за нагрівання до $50\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$ у водному середовищі. Соляну кислоту, яка виділяється в ході реакції, нейтралізували 10 %-м розчином Na_2CO_3 , підтримуючи рН в межах 6–7. В ході реакції утворюється продукт взаємодії 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламінобензолсульфонаміду з сульфаніловою кислотою, який розчинний у воді.

Проходження реакції можна спостерігати за зникненням суспензії нерозчинних продуктів (3 а-г) в розчині. Одержані продукти – кристалічні речовини, добре розчинні у воді.

Склад і будова продуктів підтверджена даними ІЧ-спектроскопії, елементного аналізу. Перебіг реакції контролювали методом ТШХ (бутанол : оцтова кислота : толуол=2:1:1), тривалість реакції – 1–2 год.

Оскільки отримані на попередньому етапі роботи сполуки сим-триазину і сульфаніламідів, а також амінокислотні похідні дизаміщених триазинів не показали антимікробної активності [8], ми вирішили модифікувати дизаміщені триазини гетероциклічними замісниками – похідними тіазолу та імідазолу. Вибір замісників ґрунтувався на результатах синтезу та дослідження протимікробної активності синтезованих раніше моно-, ди-, три-(тіазоло) імідазоло-триазинів [9].

Реакцію заміщення третього атому хлору сполук 5 (а-г) проводили взаємодією з відповідним гетероциклом (6 [1-3]) у (толуол : ДМФА) за температури 110–120 °С, упродовж 4–5 год в присутності триетиламіну за такою схемою:



За результатами ТШХ (бутанол : оцтова кислота : толуол = 2:1:1) через дві години в реакційній масі міститься доволі низька концентрація вихідних реагентів. Будова 7 (а-і), підтверджена даними ІЧ-спектроскопії, де спостерігаються валентні коливання триазинового кільця, валентні коливання зв'язків —C—Cl при 700–720 см^{-1} , характерні для синтезованих хлорпохідних симетричного триазину. Присутність =C—N фрагмента в отриманому продукті реакції підтверджена смугами коливань при 2900–3100 см^{-1} . Валентні коливання зв'язків —C—S—C— , які наявні в циклі бензотіазолу, спостерігаються як інтенсивні смуги поглинання при 1120–1150 см^{-1} . Присутність групи (C=N—) імідазольної при 1730–1780 см^{-1} , імідної (—N—H) – підтверджена інтенсивними смугами валентних коливань 3100–3200 см^{-1} . Присутність амідного фрагмента у цих сполуках підтверджена інтенсивними смугами коливань при 1616–1632 і та 3310–3350 см^{-1} . Присутність сульфанільного фрагмента в отриманих продуктах реакції підтверджена інтенсивними смугами симетричних і асиметричних коливань SO_2 -групи при 1118–1126 та 1310–1320 см^{-1} . Присутність сульфогрупи у структурах сполук підтверджується інтенсивними смугами симетричних і асиметричних коливань SO_3H -групи при 1040–1050 см^{-1} .

Наступним етапом роботи буде дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності одержаних сполук.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри вихідних речовин і продуктів записані на спектрофотометрі SPECORD M-80 в таблетках з КВг. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”.

Методики одержання

4-(4,6-Дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)-бензолсульфонамід(3 а)

До 0,538 г (0,003 моль) стрептоциду () в 30 мл ацетону за температури -5°C і перемішування додають 0,577 г (0,003 моль) ціанурхлориду в 20 мл ацетону. Реакцію проводять за температури -5 – 0°C і постійного перемішування. Соляну кислоту, яка виділяється в ході реакції, зв'язують 10 %-м розчином соди. рН середовища підтримують близько 6,5–7. Тривалість реакції – близько 2 год. Одержаний продукт 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)-бензол-сульфонамід $m=0,78$ г (78 %). Температура топлення продукту $T_{\text{пл}}=185^\circ\text{C}$.

Обчислено ($\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2$), %: С 30, Н 0,27, N 19,4, Cl 19,7.

Знайдено С 29,8, Н 0,25, N 19,5, Cl 19,6.

ІЧ (КВг, см^{-1}): 3100, 1650 (NH), 1410, 1230, 820 (C=N триазин.), 1115 (SO_2), 720 (C-Cl).

За наведеною методикою були отримані такі сульфаніламідні похідні 1,3,5-триазину (3 б-г):

4-(4,6-Дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-N-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-бензенсульфонамід (3 б)

Вихід $m=0,76$ г (76 %). Температура топлення продукту $T_{\text{пл}} > 250$ °С.

Обчислено ($C_{15}H_{13}N_7O_2S_2Cl_2$), %: С 42,3, Н 3,0, N 23,0, О 7,5, S 7,5, Cl 16,7.

Знайдено С 41,3, Н 2,9, N 22,0, S 7,3, Cl 16,5

ІЧ (КВг, см⁻¹): 3200, 1650 (NH), 2885, 2475 (CH), 1410, 1230, 820 (C=N триазин.), 1135 (SO₂), 710 (C-Cl).

4-(4,6-Дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-N-тіазол-2-іл-бензенсульфонамід (3в)

Вихід $m=0,71$ г (71 %). Температура топлення продукту $T_{\text{пл}} > 250$ °С.

Обчислено ($C_{12}H_8N_6O_2S_2Cl_2$), %: С 35,7, Н 2,0, N 20,8, О 8,0, S 15,9, Cl 17,6.

Знайдено С 35,1, Н 2,2, N 20,5, S 15,5, Cl 17,2.

ІЧ (КВг, см⁻¹): 3210, 1650 (NH), 1410, 1230, 820 (C=N триазин.), 1150(-C-S-C- (цикл.)), 1120 (SO₂), 730 (C-Cl).

4-(4,6-Дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-N-гуанідино-2-іл-бензенсульфонамід (3 г)

Вихід $m=0,73$ г (73 %). Температура топлення продукту $T_{\text{пл}} > 250$ °С.

Обчислено ($C_{10}H_9N_7O_2S_2Cl_2$), %: С 33,1, Н 2,5, N 27,1, О 8,8, S 8,8, Cl 19,7.

Знайдено: С 33,0, Н 2,2, N 27,2, S 8,2, Cl 19,5.

ІЧ (КВг, см⁻¹): 3270, 3150, 1650 (NH), 1410, 1230, 820 (C=N триазин.), 1135 (SO₂), 710 (C-Cl).

4-(4-хлоро-6-(4-сульфамойл-феніламіно)-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)-бензолсульфо кислота (5 а)

До 0,3076 г (0,0018 моль) сульфанилової кислоти у 100 мл води за температури 55 °С і постійного перемішування додають 0,7573 г (0,0018 моль) 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)-бензосульфонамід (2.2а). При додаванні продукту монозаміщення в реакційну суміш утворюється суспензія, яку нагрівають до температури проходження синтезу (50–60 °С). Під час реакції утворюється продукт взаємодії 4-(4,6-дихлоро-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)-бензосульфонамід (2.2а) з сульфаниловою кислотою, який розчинний у воді. Проходження реакції можна спостерігати за зникненням суспензії нерозчинних продуктів в розчині. Соляну кислоту, яка виділяється під час реакції, нейтралізують 10 %-м розчином Na₂CO₃, підтримуючи рН в межах 6–7. Тривалість реакції під час перемішування становить 8 год. Реакцію вважають закінченою, коли 1–2 краплі реакційної маси, розчиненої у 10 мл гарячої води (60–65 °С), перестають давати сильне помутніння при охолодженні до кімнатної температури. Далі реакційну масу охолоджують до кімнатної температури і відфільтровують на лійці Бюхнера від залишків непрореагованого продукту монозаміщення. Отриманий фільтрат, в якому міститься продукт реакції, нагрівають до 60–65 °С. За постійного перемішування в розчин додають невеликими порціями 25 г кухонної солі (NaCl). Після односторонньої витримки, під час перемішування і нагрівання (60 °С), одержаний осад відфільтровують. Одержану пасту ретельно відтискають на фільтрі і переносять у чашку Петрі. Осад сушать за температури 80 °С.

Одержаний продукт – кристалічна речовина, добре розчинна у воді.

Вихід $m=0,65$ г (65 %). Температура топлення продукту $T_{\text{пл}} > 250$ °С.

Обчислено ($C_{15}H_{13}N_6O_5S_2Cl$), %: С 39,4, Н 2,8, N 21,4, Cl 7,7.

Знайдено С 39,3, Н 2,4, N 21,1, Cl 7,3.

ІЧ (КВг, см⁻¹): 3200, 1650 (NH), 1410, 1230, 810 (C=N триазин.), 1127 (SO₂), 1050 (SO₃H), 720 (C-Cl).

За наведеною методикою були отримані такі похідні 1,3,5-триазину (5, б–г):

4-{4-Хлоро-6-[4-(4,6-диметилпіримідин-2-ілсульфамойл)-фаніламіно]-1,3,5-триазин-2-іламіно}-бензолсульфо кислота (5 б)

Вихід $m=0,57$ г (57 %). Температура топлення продукту $T_{\text{пл}} > 250$ °С.

Обчислено (C₂₁H₁₉N₈O₅S₂Cl), %: С 44,8, Н 3,4, N 19,9, О 14,2, S 11,4, Cl 6,3.
Знайдено С 44,6, Н 3,2, N 19,7, S 11,2, Cl 6,2.
ІЧ (KBr, см⁻¹): 3200, 1660 (NH), 2890, 2480 (CH), 1410, 1230, 820 (C=N триазин.), 1129 (SO₂), 1070 (SO₃H), 710 (C-Cl).

4-{{4-Хлоро-6-[4-(тіазол-2-ілсульфамойл)-фаніламіно]-1,3,5-триазин-2-іламіно}-бензолсульфо кислота (5 в)}

Вихід m=0,71 г (71 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.
Обчислено (C₁₈H₁₄N₇O₅S₃Cl), %: С 40,0, Н 2,6, N 18,2, О 14,8, S 17,8, Cl 6,6.
Знайдено С 39,0, Н 2,5, N 18,0, S 17,2, Cl 6,7.
ІЧ (KBr, см⁻¹): 3190, 1670 (NH), 1400, 1230, 817 (C=N триазин.), 1170(-C-S-C- (цикл.)), 1121 (SO₂), 1060 (SO₃H), 710 (C-Cl).

4-{{4-Хлоро-6-[4-(гуанідин-2-іл-сульфамойл)-феніламіно]-1,3,5-триазин-2-іламіно}-бензолсульфо кислота (5 з)}

Вихід m=0,61 г (61 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.
Обчислено (C₁₆H₁₅N₈O₅S₂Cl), %: С 38,5, Н 3,0, N 22,5, О 16,0, S 12,8, Cl 7,2.
Знайдено С 38,1, Н 2,5, N 22,1, S 12,4, Cl 7,0.
ІЧ (KBr, см⁻¹): 3270, 3150, 1650 (NH), 1415, 1220, 800 (C=N триазин.), 1127 (SO₂), 1110 (SO₃H), 710 (C-Cl).

4-{{4-{{4-(аміносульфоніл)феніл}аміно}-6-[(1,3-бензтіазол-2-іл)тіо]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}бензенсульфо кислота (7 а)}

До 0,7774 г (0,0017 моль) 4-(4-хлоро-6-(4-сульфамойл-феніламіно)-(1,3,5)-триазин-2-іламіно)-бензолсульфо кислоти (5 а) у 40 мл суміші толуол : ДМФА (4:1) за температури 110 °С і постійного перемішування додають 0,2846 г (0,0017 моль) бензтіазолу (6 [1]). Соляну кислоту, яка виділяється під час реакції, нейтралізують триетиламіном, підтримуючи рН в межах 6–7. Під час реакції утворюється продукт взаємодії – 4-{{4-{{4-(аміносульфоніл)феніл}аміно}-6-[(1,3-бензтіазол-2-іл)тіо]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}бензенсульфо кислота (7 а). Тривалість реакції – близько 5 год. Отриману суспензію охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують на лійці Бюхнера, промивають підкисленою водою від залишків триетиламіну хлоргідрату.

Вихід m=0,66 г (66 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.
Обчислено (C₂₂H₁₇N₇O₅S₄), %: С 45,0; Н 2,9; N 16,7; О 13,6; S 21,8.
Знайдено С 45,3; Н 2,7; N 16,8; S 21,3.
ІЧ (KBr, см⁻¹): 3200, 1650 (NH), 3110 (=C-H); 2890, 2480 (CH), 1410, 1230, 810 (C=N триазин.), 1150(-C-S-C-(цикл.)), 1127 (SO₂), 1050 (SO₃H), 800 (-C-S-C-).
За наведеною методикою були отримані такі похідні 1,3,5-триазину (7 б-і):

4-{{4-{{4-(аміносульфоніл)феніл}аміно}-6-[(1H-бензімідазол-2-іл)тіо]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}бензенсульфо кислота (7 б)}

Вихід m=0,59 г (59 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.
Обчислено (C₂₂H₁₈N₈O₅S₃), %: С 46,3; Н 3,2; N 19,6; О 14,0; S 16,9.
Знайдено С 46,7; Н 3,5; N 19,1; S 16,8.
ІЧ (KBr, см⁻¹): 3200, 1660 (NH), 3110 (=C-H); 2890, 2480 (CH), 1410, 1230, 820 (C=N триазин.), 1150(-C-S-C-(цикл.)); 1129 (SO₂), 1070 (SO₃H), 800 (-C-S-C-).

4-{{4-{{4-(аміносульфоніл)феніл}аміно}-6-[(5-етокси-1H-бензімідазол-2-іл)тіо]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}бензенсульфо кислота (7 в)}

Вихід m=0,68г (68 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.
Обчислено (C₂₄H₂₂N₈O₆S₃), %: С 46,9; Н 3,6; N 18,2; О 15,6; S 15,7.
Знайдено: С 46,3; Н 3,4; N 18,7; S 15,8.

ГЧ (КВr,см⁻¹): 3190, 1670 (NH), 2990 (=C-H); 1400, 1230, 817 (C=N триазин.), 1170(-C-S-C- (цикл.)), 1121 (SO₂), 1060 (SO₃H), 800 (-C-S-C-)

4-({4-(1,3-бензтіазол-2-ілтїо)-6-[(4-{{(4,6-диметилпіримідин-2-іл)аміно}сульфоніл}феніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)бензенсульфоокислота (7 з)

Вихід m=0.61 г (61 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.

Обчислено (C₂₈H₂₃N₉O₅S₄), %: С 48,5; Н 2,9; N 16,7; О 13,6; S 21,8.

Знайдено С 48,2; Н 2,6; N 16,1; S 21,3.

ГЧ (КВr,см⁻¹): 3270, 3150, 1650 (NH), 3110 (=C-H), 1415, 1220, 800 (C=N триазин.), 1150(-C-S-C- (цикл.)), 1127 (SO₂), 1110 (SO₃H), 800 (-C-S-C-).

4-({4-(1H-бензімідазол-2-ілтїо)-6-[(4-{{(4,6-диметилпіримідин-2-іл)аміно}сульфоніл}феніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)бензенсульфоокислота (7 д)

Вихід m=0.68 г (68 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.

Обчислено (C₂₈H₂₄N₁₀O₅S₃), %: С 49,7; Н 3,6; N 20,7; О 11,8; S 14,2.

Знайдено С 49,3; Н 3,4; N 20,1; S 14,1.

ГЧ (КВr,см⁻¹): 3200, 1650 (NH), 3110 (=C-H); 3100 (=N-H); 1410, 1230, 810 (C=N триазин.), 1127 (SO₂), 1050 (SO₃H), 810 (-C-S-C-).

4-({1H-бензімідазол-2-ілтїо)-6-[(4-{{(4,6-диметилпіримідин-2-іл)аміно}сульфоніл}феніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)бензенсульфоокислота (7 е)

Вихід m=0.70 г (70 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.

Обчислено (C₃₀H₂₈N₁₀O₆S₃), %: С 50,0; Н 3,9; N 19,4; О 13,3; S 13,3.

Знайдено С 50,2; Н 3,6; N 19,5; S 13,3.

ГЧ (КВr,см⁻¹): 3200, 1660 (NH), 3090 (=N-H); 1410, 1230, 820 (C=N триазин.), 1129 (SO₂), 1070 (SO₃H), 810 (-C-S-C-).

4-{{4-(1,3-бензтіазол-2-ілтїо)-6-{{4-[(1,3-тіазол-2-іламіно)сульфоніл}феіл}аміно]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}бензенсульфоокислота (7 є)

Вихід m=0.62 г (62 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.

Обчислено (C₂₅H₁₈N₈O₅S₅), %: С 44,8; Н 2,7; N 16,7; О 11,9; S 23,9.

Знайдено С 44,8; Н 2,7; N 16,7; S 23,9.

ГЧ (КВr,см⁻¹): 3190, 1670 (NH), 1400, 1230, 817 (C=N триазин.), 1170(-C-S-C- (цикл.)), 1121 (SO₂), 1060 (SO₃H), 810 (-C-S-C-).

4-{{4-(1H-бензімідазол-2-ілтїо)-6-{{4-[(1,3-тіазол-2-іламіно)сульфоніл}феіл}аміно]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}бензенсульфоокислота (7 ж)

Вихід m=0.61 г (61 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.

Обчислено (C₂₅H₁₉N₉O₅S₄), %: С 45,9; Н 2,9; N 19,3; О 12,2; S 19,6.

Знайдено С 45,7; Н 2,5; N 19,5; S 19,3.

ГЧ (КВr,см⁻¹): 3270, 3150, 1650 (NH), 3100 (=N-H); 1415, 1220, 800 (C=N триазин.), 1127 (SO₂), 1110 (SO₃H), 810 (-C-S-C-).

4-{{4-(1H-бензімідазол-2-ілтїо)-6-{{4-[(1,3-тіазол-2-іламіно)сульфоніл}феіл}аміно]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}бензенсульфоокислота (7 з)

Вихід m=0.68 г (68 %). Температура топлення продукту T_{пл} > 250 °С.

Обчислено (C₂₇H₂₃N₉O₆S₄), %: С 46,5; Н 3,3; N 18,1; О 13,8; S 18,4.

Знайдено С 46,2; Н 3,3; N 18,4; S 18,7.

ГЧ (КВr,см⁻¹): 3200, 1650 (NH), 1410, 1230, 810 (C=N триазин.), 1127 (SO₂), 1050 (SO₃H), 811 (-C-S-C-).

4-({4-{{4-(гуанідин-2-іл-сульфаніл)феніл}аміно}-6-[(1,3-бензтіазол-2-іл)тіо]}-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)бензенсульфо кислота (7 u)

Вихід $m=0.69$ г (69 %). Температура топлення продукту $T_{пл} > 250$ °С.

Обчислено ($C_{23}H_{19}N_9O_5S_4$), %: С 43,9; Н 3,0; N 20,0; О 12,7; S 20,4.

Знайдено С 43,4; Н 3,1; N 20,2; S 20,8.

ІЧ (КВr, cm^{-1}): 3200, 1660 (NH), 2890, 2480 (CH), 1410, 1230, 820 (C=N триазин.), 1129 (SO₂), 1070 (SO₃H), 807 (-C-S-C-).

4-({4-{{4-(гуанідин-2-іл-сульфаніл)феніл}аміно}-6-[(1H-бензімідазол-2-іл)тіо]}-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)бензенсульфо кислота (7 i)

Вихід $m=0.65$ г (65 %). Температура топлення продукту $T_{пл} > 250$ °С.

Обчислено ($C_{23}H_{20}N_{10}O_5S_3$), %: С 45,1; Н 3,3; N 22,9; О 13,1; S 15,7.

Знайдено С 45,4; Н 3,6; N 22,7; S 15,8.

ІЧ (КВr, cm^{-1}): 3190, 1670 (NH), 1400, 1230, 817 (C=N триазин.), 1170(-C-S-C- (цикл.)), 1121 (SO₂), 1060 (SO₃H), 805 (-C-S-C-).

4-({4-{{4-(гуанідин-2-іл-сульфаніл)феніл}аміно}-6-[(5-етокси-1H-бензімідазол-2-іл)тіо]}-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)бензенсульфо кислота (7 i)

Вихід $m=0.63$ г (63 %). Температура топлення продукту $T_{пл} > 250$ °С.

Обчислено ($C_{25}H_{24}N_{10}O_6S_3$), %: С 45,7; Н 3,7; N 21,3; О 14,6; S 14,7.

Знайдено С 45,2; Н 3,8; N 21,4; S 14,3.

ІЧ (КВr, cm^{-1}): 3270, 3150, 1650 (NH), 1415, 1220, 800 (C=N триазин.), 1127 (SO₂), 1110 (SO₃H), 815 (-C-S-C-).

Висновки. Досліджено умови перебігу реакцій заміщення атомів хлору різними нуклеофільними замісниками.

Розроблено зручні препаративні методики синтезу поліфункціональних, водорозчинних похідних 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину.

Досліджено модифікацію триазинового циклу фармакофорними угрупованнями, що містять різноманітні біологічно активні фрагменти, що дає можливість здійснити цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук з прогнозованою активністю.

Проведений попередній скринінг за допомогою програми комп'ютерного прогнозування біологічної активності PASS показав доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

Робота виконана у межах проекту “Гранд Президента України для підтримки наукових досліджень молодих учених” (угода № GP/F27/0069).

1. Аничков С., Беленький М. Учебник фармакологии. – М.: МедГиз, 1974. 2. Досон Н. и др. Справочник биохимика. – М.: Мир, 1991. 3. Іванський В.І. Хімія гетероциклічних сполук. – М.: Вища шк., 1978. – 589 с. 4. Drabel W., Tietjen K., Kluth J.F., Trebst A. *Angew // Chem. Int. Ed.* –1991, 30, 1621. 5. Otokawa H., Tabei A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2002, 66, 1959. 6. Dinku W., Megeresa N., Raju V.J., Solomon T., Jonsson T., Retta J. A., Bull N. // *Chem. Soc. Ethiopia.* – 2003, 17, 35. 7. Silverman F.P., Petracek P.D., Heiman D.F., Fledderman Ju.Z., Warrior C.M., Agric P.J. // *Food Chem.*– 2005, 53, 9769. 8. Половкович С.В. та ін. Синтез нових амінопохідних на основі 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину // *Вісн. НУ”ЛП «Хімія, техн. речов. та їх застосування».* – 2007. – № 590. – С.117–122. 9. Половкович С.В. та ін. Одержання нових гетероциклічних похідних на основі 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину та дослідження їх протимікробної активності // *Вісн. НУ”ЛП «Хімія, техн. речов. та їх застосування».* –2009. – № 644. – С.106–111.