

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

## ОДЕРЖАННЯ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 2,4,6-ТРИХЛОР -1,3,5-ТРИАЗИНУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ

© Половкович С.В., Кархут А.І., Курка М.С., Миколів О.Б., Марінцова Н.Г., Журахівська Л.Р.,  
Губицька І.І., Болібрux Л.Д., 2009

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- aminoacidsubstituted derivative of 1,3,5- triazine was developed.

**Актуальність роботи.** В останні роки у науковому співтоваристві добре помітна зацікавленість класом гетероциклічних сполук, зокрема, похідними 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину. Це викликано їх високою реакційною здатністю і можливістю синтезу на їх основі нових різноманітних сполук з широким спектром біологічної активності. Знайдені похідні 1,2,4-триазину, що мають широкий спектр антимікобактеріальної дії, активні відносно як типових, так і атипичних штамів МБТ. Серед триазинів відомі сполуки з високою гербіцидною та інсектицидною дією [1–3].

У медицині застосовується велика кількість речовин, до складу яких входить імідазольне або тіазольне ядро як в конденсованому, так і в неконденсованому вигляді. Їх терапевтична дія дуже різноманітна – від протибактеріальної і противірусної до тиреостатичної і гіпотензивної. Бензімідазольна система входить до складу ряду природних речовин, а також лікарських препаратів. Ядра імідазолу та тіазолу легко утворюють координаційні сполуки з рядом іонів металів [4–6].

Отже, модифікація триазинового циклу гетероциклічними угрупованнями має важливе значення як з теоретичного, так і практичного поглядів.

**Мета роботи.** Метою роботи було розроблення зручних і ефективних препаративних методик синтезу нових гетероциклічних похідних на основі 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину та пошук серед них ефективних біологічно активних сполук.

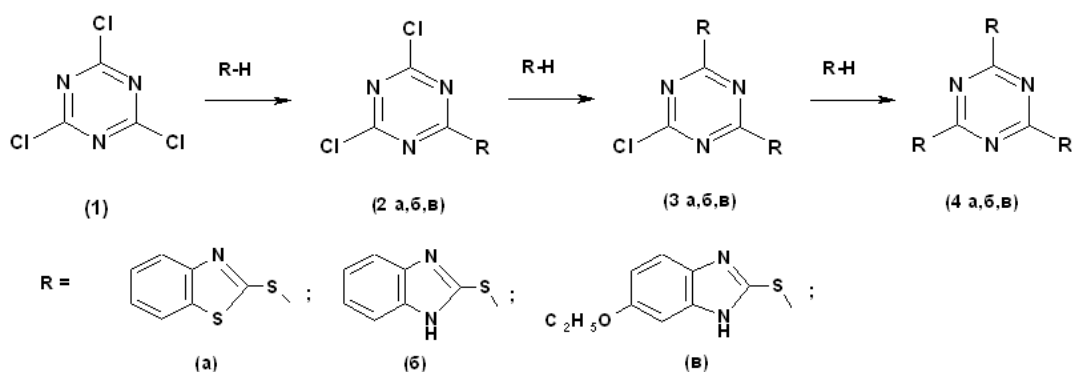
**Наукова новизна.** У ході виконання роботи було досліджено перебіг реакцій заміщення атомів хлору гетероциклами – похідними бензімідазолу та бензтіазолу, розроблено прості препаративні методики одержання монозаміщених, дизаміщених, тризаміщених гетероциклічних похідних триазину, досліджені їх протибактеріальна та протигрибкова активності.

**Практичне значення.** Представлений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетеропохідних 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину.

Виявлено декілька перспективних для практичного застосування нових біологічно активних сполук, що проявили протибактеріальну та протигрибкову активності.

**Основна частина.** Атоми хлору в ціанурхлориді мають велику рухливість, чим і пояснюється висока реакційна здатність ціанурхлориду. Однак, заміщення одного з атомів хлору в ціанурхлориді призводить до зниження рухливості атомів хлору, тому дизаміщення протікає при вищій температурі ніж монозаміщення, а тризаміщення відбувається ще складніше. Це було підтверджено експериментальними даними в роботі. При послідовному заміщенні кожного з атомів хлору в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазині були підбрані такі умови проходження реакцій: монозаміщення відбувається при температурі  $-5-0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , дизаміщення – при  $40-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а тризаміщення відповідно при  $80-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ . [7,8,9]

Синтез гетероциклічних похідних на основі ціанурхлориду проводили поетапним включенням імідазольних та тіазольних замісників у молекулу триазину, що відображено на схемі



Одержання продукту заміщення одного атому хлору ціанурхлориду (1) гетероциклами (а,б,в) проводили в ацетоні при  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Такі умови були підбрані для запобігання гідролізу ціанурхлориду і проведення реакції заміщення по одному атому хлору. Як акцептор  $\text{HCl}$ , що виділяється в процесі реакції, використовувався 10% розчин карбонату калію. Результати ТШХ (бутанол : оцтова кислота : толуол=2:1:1) свідчать, що вже через півгодини в реакційній масі міститься достатньо низька концентрація вихідних реагентів. Тривалість реакції близько 2 год. Будова продуктів (2 а,б,в) підтверджена даними ІЧ-спектроскопії, де спостерігаються валентні коливання триазинового кільця, валентні коливання зв'язків  $-\text{C}-\text{Cl}$ , характерні для синтезованих хлорпохідних сим-триазину. Присутність  $-\text{C}-\text{S}-\text{C}-$  фрагмента, імідної групи ( $\text{C}=\text{N}-\text{H}$ ), імідазольної ( $=\text{N}-\text{H}$ ) – інтенсивними смугами валентних коливань [10]. Частоти коливань кожного продукту наведені в експериментальній частині. Склад продуктів підтверджений елементним аналізом. Одержані продукти монзаміщення (2а,б,в) використовувались для отримання продуктів заміщення другого атому хлору.

Заміщення другого атому хлору ціанурхлориду проводилось в толуолі при нагріванні до  $40-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  і постійному перемішуванні. Під час реакції виділяється  $\text{HCl}$ , яку нейтралізують додаванням до реакційної маси триетиламіну. Тривалість реакції близько 5 год. Утворений осад відфільтровували і промивали підкисленою льодяною водою. Будова продуктів (3 а,б,в) підтверджена даними ІЧ-спектроскопії, де спостерігалися коливання триазинового кільця, валентні коливання зв'язку  $-\text{C}-\text{Cl}$ . Також спостерігається присутність  $-\text{C}-\text{S}-\text{C}-$  фрагмента, імідної групи ( $\text{C}=\text{N}-\text{H}$ ), імідазольної ( $=\text{N}-\text{H}$ ) – інтенсивними смугами валентних коливань [10]. Частоти коливань продуктів (3 а,б,в) наведені в експериментальній частині. Склад продуктів підтверджений елементним аналізом. Одержані продукти дизаміщення (3 а,б,в) використовувались для отримання продуктів заміщення третього атому хлору.

Реакцію заміщення третього атому хлору проводили у толуолі при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Як акцептор  $\text{HCl}$  також використовувався триетиламін. Тривалість реакції близько 6 год. Утворений осад відфільтровували і промивали підкисленою льодяною водою. Будова

продуктів (4 а,б,в) підтверджена даними ІЧ-спектроскопії, де спостерігаються коливання триазинового кільця. Присутність –C–S–C– фрагмента, імідної групи (C=N–H), імідазольної (=N–H) – підтверджена інтенсивними смугами валентних коливань[10]. Частоти коливань кожного продукту наведені у експериментальній частині. Склад продуктів підтверджений елементним аналізом.

У межах роботи було досліджено одержання продуктів моно-, ди- та тризаміщення атомів хлору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину гетероциклічними замісниками одного типу. Введення різних замісників в одну молекулу буде завданням подальших досліджень.

**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 ТІХ на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”.

#### **Методики одержання. 2,4-Дихлор-6-(2-меркаптобензотіазол)-1,3,5-триазин (2а)**

До 0,586 г ( 0,003 моль) ціанурхлориду (1) в 20 мл ацетону при охолодженні та перемішуванні додавали 0,53 г ( 0,003 моль) 2-меркаптобензотіазолу (а) в 20мл ацетону. Реакцію проводили при температурі -5-0 °С і постійному перемішуванні. НСІ, яка виділяється під час реакції, зв'язують 10 % розчином карбонату калію, рН середовища підтримують близько 6,5–7. Тривалість реакції близько 4 год. Реакцію вважають завершеною, якщо значення рН=7 залишається сталим. Такі умови були підібрані для запобігання гідролізу ціанурхлориду. Утворений осад відфільтрували і промили підкисленою льодяною водою.

ІЧ (КВг,см<sup>-1</sup>): 2800-3100 (=C–H); 1400-1500, 1200-1270 (триазинове кільце); 630-950 (-C–Cl); 600-800 (-C–S–C-).

Обчислено (C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>S<sub>2</sub>), %: С 38,1; Н 1,3; N 17,8; Cl 22,5; S 20,3.

Знайдено: С 36,8; Н 1,3; N 16,5; Cl 25,7; S 19,7.

Аналогічно були одержані:

#### **2,4-Дихлор-6-(2-меркаптобензімідазол)-1,3,5-триазин (2б)**

ІЧ (КВг,см<sup>-1</sup>): 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 (C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>S), %: С 40,3; Н 1,7; N 23,5; Cl 23,8; S 10,7.

Знайдено: С 37,5; Н 1,0; N 17,8; Cl 27,9; S 15,8.

#### **2,4-Дихлор-6-(2-меркапто-6-етокси-бензімідазол)-1,3,5-триазин (2в)**

ІЧ (КВг,см<sup>-1</sup>): 3000-3200 (C=N–H); 1750-1800 (=N–H); 1420-1500, 1200-1250 (триазинове кільце); 630-700 (-C–Cl); 600-700 (-C–S–C-).

Обчислено (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>SO), %: С 42,1; Н 2,6; N 20,5; Cl 20,8; S 9,4; O 4,6.

Знайдено: С 40,8; Н 2,4; N 21,7; Cl 20,4; S 8,4; O 6,3.

#### **2-Хлор- 4,6-(ди-(2-меркаптобензотіазол))-1,3,5-триазин (3а)**

До 0,707 г ( 0,002 моль) 2,4-дихлор-6-(2-меркаптобензотіазолу)-1,3,5-триазину (2а) у 30 мл толуолу при постійному перемішуванні додавали 0,375 г ( 0,002 моль) 2-меркаптобензотіазолу (а) в 30мл толуолу. Реакцію проводили при температурі 40-50<sup>0</sup>С і постійному перемішуванні. Соляну кислоту, яка виділяється під час реакції, зв'язують (Et)<sub>3</sub>N, рН середовища підтримують близько 6,5-7. Тривалість реакції близько 5 год. Утворений осад відфільтрували і промивали підкисленою льодяною водою.

ІЧ (КВг,см<sup>-1</sup>): 2800-3100 (=C–H); 1430-1510, 1240-1270 (триазинове кільце); 1100-1150 (-C–S–C- (цикл.)); 600-750 (-C–S–C-); 630-830 (-C–Cl).

Обчислено (C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>ClS<sub>4</sub>), %: С 45,8; Н 1,8; N 15,7; Cl 8,0; S 28,7.

Знайдено: С 44,6; Н 1,2; N 17,7; Cl 9,7; S 26,8.

Аналогічно були одержані:

**2-Хлор- 4,6-(ди-(2-меркаптобензімідазол))-1,3,5-триазин (3б)**

ГЧ (КВг,см<sup>-1</sup>): 2800-3100 (C=N-H); 1750-1800 (=N-H); 1470-1500, 1250-1270 (триазинове кільце); 670-800 (-C-S-C-); 630-800 (-C-Cl).

Обчислено (C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>7</sub>ClS<sub>2</sub>), %: С 49,6; Н 2,4; N 23,8; Cl 8,6; S 15,6.

Знайдено: С 47,3; Н 2,5; N 25,2; Cl 9,5; S 15,5.

**2-Хлор- 4,6-(ди-(2-меркапто-6-етокси-бензімідазол))-1,3,5-триазин (3в)**

ГЧ (КВг,см<sup>-1</sup>): 3000-3200 (C=N-H); 1770-1800 (=N-H); 1470-1510, 1220-1270 (триазинове кільце); 670-800 (-C-S-C-); 620-830 (-C-Cl).

Обчислено (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>ClS<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), %: С 50,5; Н 3,6; N 19,6; Cl 7,1; S 12,8; O 6,4.

Знайдено: С 48,0; Н 3,9; N 20,5; Cl 8,9; S 10,3; O 8,4.

**2,4,6-(Три-(2-меркаптобензотіазол))-1,3,5-триазин (4а)**

До 0,773 г ( 0,002 моль) 2-хлор-4,6-(ди-(2-меркаптобензотіазолу))-1,3,5-триазину (3а) в 30 мл толуолу при постійному перемішуванні додавали 0,290 г ( 0,002 моль) 2-меркаптобензотіазолу (а) в 30мл толуолу. Реакцію проводили при температурі 105-110 °С і постійному перемішуванні. Соляну кислоту, яка виділяється в ході реакції, зв'язують (Et)<sub>3</sub>N. рН середовища підтримують близько 6,5-7. Тривалість реакції близько 5 год. Утворений осад відфільтрували і промили підкисленою льодяною водою.

ГЧ (КВг,см<sup>-1</sup>): 2800-3100 (=C-H); 1390-1470, 1210-1270 (триазинове кільце); 1100-1170 (-C-S-C- (цикл.)); 630-810 (-C-S-C-).

Обчислено (C<sub>24</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>S<sub>6</sub>), %: С 50,0; Н 2,1; N 14,6; S 33,3.

Знайдено: С 48,5; Н 3,3; N 13,4; S 34,8.

Аналогічно були одержані:

**2,4,6-(Три-(2-меркаптобензімідазол))-1,3,5-триазин (4б)**

ГЧ (КВг,см<sup>-1</sup>): 3000-3200 (C=N-H); 1770-1810 (=N-H); 1430-1520, 1210-1270 (триазинове кільце); 680-820 (-C-S-C-).

Обчислено (C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>N<sub>9</sub>S<sub>3</sub>), %: С 54,8; Н 2,9; N 24,0; S 18,3.

Знайдено: С 52,1; Н 3,4; N 26,3; S 18,2

**2,4,6-(Три-(2-меркапто-6-етокси-бензімідазол))-1,3,5-триазин (4в)**

ГЧ (КВг,см<sup>-1</sup>): 2900-3100 (C=N-H); 1790-1870 (=N-H); 1440-1510, 1230-1270 (триазинове кільце); 620-810 (-C-S-C-).

Обчислено (C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>9</sub>S<sub>3</sub>O<sub>3</sub>), %: С 54,8; Н 4,1; N 19,2; S 14,6; O 7,3.

Знайдено: С 51,5; Н 3,8; N 20,5; S 15,1; O 9,1.

**Мікробіологічне дослідження.** Антимікробні властивості синтезованих гетероциклічних похідних 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину визначали методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі (м'ясопептонний бульйон (МПБ) та сусло) відносно п'яти тест-мікроорганізмів – бактерій *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium luteum*, та двох грибів – *Aspergillus niger* та *Candida tenuis*.

Спочатку готували 1% маточні розчини речовин у ДМСО. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в МПБ від 1:20 (500 мкг/мл) до 1:5120 (1,95 мкг/мл). До кожної пробірки вносили по 0.1 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл 10<sup>6</sup> в 1 мл. Посіви інкубували при оптимальній температурі 18–24 год, після чого візуально визначали наявність чи відсутність росту.

За мінімальну бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію (МБсК (МФсК)) приймали ту найменшу кількість речовини, в присутності якої відбувалось пригнічення росту культури. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату. За мінімальну бактерицидну

(фунгіцидну) концентрацію (МБцК (МФцК)) приймали ту найменшу кількість речовини, при якій відсутній ріст культури мікроорганізму. Висіваючи вміст пробірок (по 0.02 мл) з відсутністю ознак росту на м'ясопептонний агар у чашках Петрі та інкубуючи при оптимальній температурі 24–48 год, перевіряли відсутність живих бактеріальних клітин у середовищі.

Як і очікувалось, у синтезованих сполук була виявлена протимікробна активність, оскільки бензімідазольний та бензтіазольний цикли за своєю структурою схожі на пурин і є його антиметаболітами. Було встановлено, що похідні бензотіазолу проявляють значно вищу антибактеріальну активність, ніж похідні бензімідазолу. Внаслідок дослідження виявлено три сполуки-лідери, які проявили активність щодо обраних мікроорганізмів. Дані дослідження наведено у таблиці.

Таблиця 1

**Антимікробні властивості одержаних гетерозаміщених 1,3,5-триазинів (2а-в, 3а-в, 4а-в)**

Номер Спо- луки	Досліджувані тест-культури мікроорганізмів									
	<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>		<i>Myc. luteum</i>		<i>C. tenuis</i>		<i>A. niger</i>	
	МБсК мкг/мл	МБцК мкг/мл	МБсК мкг/мл	МБцК мкг/мл	МБсК мкг/мл	МБцК мкг/мл	МФсК мкг/мг	МФцК мкг/мг	МФК мкг/мг	МФцК мкг/мг
<b>2а</b>	н/а	н/а	62,5	500	125	н/а	62,5	н/а	125	н/а
<b>2б</b>	н/а	н/а	125	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
<b>2в</b>	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
<b>3а</b>	н/а	н/а	31,25	н/а	62,5	н/а	15,62	н/а	62,5	н/а
<b>3б</b>	н/а	н/а	62,5	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
<b>3в</b>	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
<b>4а</b>	н/а	н/а	7,81	н/а	15,62	н/а	15,62	н/а	15,62	н/а
<b>4б</b>	н/а	н/а	15,62	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
<b>4в</b>	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а

**Висновки.** Досліджено перебіг реакцій заміщення атомів хлору гетероциклічними замісниками.

Розроблено зручні і ефективні препаративні методики синтезу монозаміщених, дизаміщених, тризаміщених гетеропохідних 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину.

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

Проведено дослідження протибактеріальної та протигрибкової активності та виявлено ряд перспективних з погляду практичного застосування нових біологічно активних сполук, що підтверджує доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

1. Келарев В.И., Кошелев В.Н., Белов Н.В., Малова О.В., Караханов Р.А. Синтез и свойства производных сим-триазина // *Химия гетероциклических соединений*. – 1994. – №2. – С.240–243.
2. Мельников Н.Н. Пестициды. *Химия, технология, применение*. – М.: Химия, 1987. – 711 с.
3. Келарев В.И., Маалова О.В., Вишнякова Т.П. Синтез и свойства производных сим-триазина // *ХТС*. – 1984. – №2. – С.1678–1682.
4. Gringauz A. *Introduction to Medicinal Chemistry. How Drugs Act and Why* // New York: Wiley-VCH. – 199. – 721 p.
5. Машиковский М.Д. *Лекарственные средства: В 2т.* – М.: Новая волна. – 2002. – Т.1. – 540 с. Т.2. – 608 с.
6. Gringauz A. *Introduction to Medicinal Chemistry. How Drugs Act and Why* // New York.: Wiley-VCH. – 1997. – 721 p.
7. Мур В.И. // *Усп. химии*, 1964, т. 33, с.182.
8. *Гетероциклические соединения / Под ред. Н.К. Кочеткова*. – М.: Издательство, 1961.–Т.5, 209с.
9. Келарев В.И., Караханова Р.А., Лужин А.Ф., Винокуров В.А. Синтез и свойства производных сим-триазина // *ХТС*. – 1987. – №10. – С.1392–1397.
10. Гінзбург О.Ф., Петров А.А. *Практикум по органічній хімії. Синтез і ідентифікація органічних сполук*. – М.: Вища школа. – 1989. – 318 с.