

С. В. Половкович, А. І. Кархут, О. З. Комаровська-Порохнявець,  
М. С. Курка, Н. Г. Марінцова, В. П. Новіков  
Національний університет «Львівська політехніка»

УДК 547-304.9-32-304.2

## 2-ГІДРАЗОН-4,6-ДИХЛОРО-1,3,5-ТРИАЗИН – ЗРУЧНИЙ СИНТОН ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

2,4,6-Трихлоро-1,3,5-триазин та синтезований на його основі 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин є ефективними та зручними синтонами для одержання органічних сполук з широким спектром хімічних та біологічних властивостей [1]. Взаємодія ціанурхлориду з амінами, спиртами, тіолами, фенолами тощо широко використовується у синтезі барвників, гербіцидів, інсектицидів, пестицидів, фунгіцидів та лікарських препаратів [2,3]. Серед триазинів відомі сполуки, що характеризуються широким спектром біологічної активності, а зокрема: протиракову [4-7], використовуються для лікування симптомів менопауз та остеопорозу [8,9], малярії та бактеріальних інфекцій [10]. Поданий у даній роботі експериментальний матеріал є новим підходом щодо синтезу похідних 1,3,5-триазину. Одержано ряд нових похідних триазину, які містять різноманітні біологічно активні фрагменти, що дає можливість здійснити цілеспрямований пошук нових біологічно активних сполук поліфункційної дії.

У даній роботі наведені дані щодо використання реакцій конденсації та циклоконденсації як одного з шляхів синтезу нових гетероциклічних сполук з триазиновим фрагментом за участю вихідного синтону - 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину. Проведені перетворення відображені на схемах 1, 2, 3.

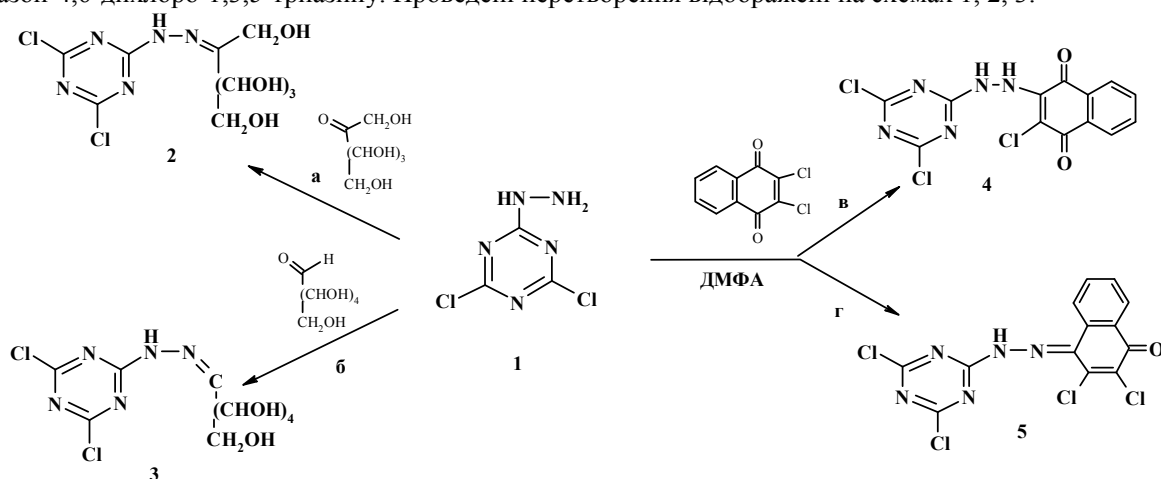


Схема 1

Для дезінфекції різних об'єктів в медичній практиці часто використовують хімічні речовини, які містять у своїй структурі фрагменти гідразину. Так, відомим способом одержання озазону глюкози є взаємодія при кімнатній температурі в середовищі води та етанолу D(+)-глюкози та фенілгідразону [11].

Однак, використання даної методики для одержання озазонів глюкози та фруктози на основі 2-гідразон-4,6-дихлор-1,3,5-триазину **1** виявилось непридатним через проходження окрім основної реакції ще багатьох побічних (гідроліз, взаємодія з спиртом).

Нами запропонована нова методика одержання озазонів в середовищі ДМФА при 50-60°C. Найкращі результати були одержані за умови використання подвійного надлишку гідразону. (схема 1, маршрут а,б)

Структура [N-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)гідразиноліден]озазону D(+)-глюкози **3** та [N-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)гідразиноліден]озазону D(+)-фруктози **2** узгоджується з даними ІЧ спектроскопії. В спектрах поглинання з'являється смуга в області 1650-1680 см<sup>-1</sup> (коливання C=N), а смуга карбонільних зв'язків C=O (сильна смуга при 1700 см<sup>-1</sup>) альдегідних та кетогруп, за участю яких проходить взаємодія з 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триaziном, відсутня.

Результати досліджень показали, що реакція 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину **1** з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном може відбуватися за різними маршрутами.

Першим напрямком таких реакцій є, безумовно, є нуклеофільне заміщення аміногрупи з утворенням відповідних гідразидів **4** (схема 1, маршрут в), а також можливим є проходження другого напрямку – нуклеофільної атаки з утворенням відповідного кетіміну **5** (основи Шиффа) (схема 1, маршрут г).

Нами встановлено, що взаємодія проходить з утворенням двох типів продуктів **4**, **5** одночасно. Дані продукти виділені і підтверджена їх структура. Показано, що за м'яких умов (діоксан, ДМФА, 60-70°C, 0,5

год.) досліджувана реакція відбувається з утворенням гідразиду 2-хлоро-3-[N'-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразино]-1,4-нафтохінону **4** з високим виходом, а вихід кетіміну **5** незначний.

Будова сполуки **4** підтверджена даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-хлоро-3-[N'-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразино]-1,4-нафтохінону **4** характеризується складною системою сигналів протонів в ароматичній частині спектру та синглетом протонів амідних NH- груп в області слабкого поля.

За більш жорстких умов, у ДМФА при  $T_{\text{кип}}$  відбуваються більш глибокі хімічні перетворення, а саме, нуклеофільне приєднання аміногрупи гідразинового фрагменту з подальшим відщепленням молекули води. В процесі реакції утворюється відповідний кетімін – 2,3-дихлоро-4-[(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразино]-4Н-нафтален-1-он **5** з високим виходом, а вихід гідразиду 2-хлоро-3-[N'-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразино]-1,4-нафтохінону **4** є невисокий. Також було виявлено, що введення в реакційну масу триетиламіну збільшує вихід альдіміну. Це пояснюється утворенням комплексу 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з триетиламіном і, відповідно, зниженням електрофільності атома карбону біля атома хлору. При цьому активний електрофільний центр зміщується до карбонільного атому карбону.

ІЧ спектр 2,3-дихлоро-4-[(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразино]-4Н-нафтален-1-ону **5** містить чітку характерну смугу поглинання кетамінового угруповання при  $1668\text{ см}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2,3-дихлоро-4-[(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразино]-4Н-нафтален-1-ону **5** характеризується складною мультиплетною системою сигналів протонів в ароматичній частині спектру та одним синглетом протону амідної NH- групи у слабкому полі спектру.

Нами досліджено можливість одержання нових гетероциклів, які містять в одній молекулі фрагменти гетероциклічних систем *сим*-триазину та 2-тіоксо-4-тіазолідону, використовуючи препаративно зручний метод Гольмберга (схема 2), а також синтезу 2-[N'-(4,6-дихлоро-[1,3,5]триазин-2-іл)]-піролдіонів циклоконденсацією продукту **1** з ангідридами дикарбонових кислот (схема 3).

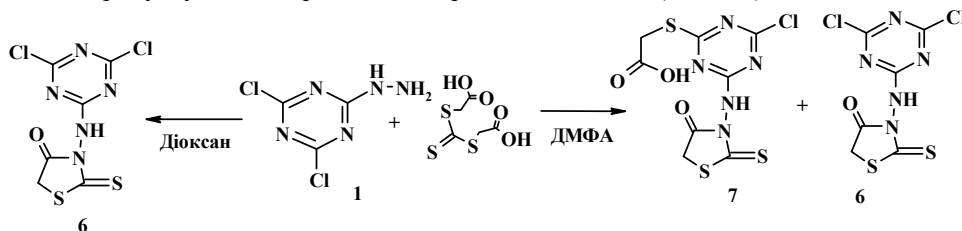


Схема 2

Продукт гетероциклізації **6** одержували реакцією тіокарбоніл-*bis*-тіогліколевої кислоти з гідразонтриазином **1** у середовищі діоксану при кипінні.

При проведенні гетероциклізації з використанням незаміщеного 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину **1** в ДМФА при кип'ятінні спостерігається утворення двох продуктів реакції (контроль ТШХ). Це зумовлено можливістю проходження паралельної реакції заміщення другого атома хлору гідразонтриазину меркаптооцтовою кислотою, що утворюється в процесі реакції, в результаті підсилення кислотності протону меркаптогрупи в ДМФА.

В результаті реакції одержані 3-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-2-тіоксо-тіазол-4-он **6** та [4-хлоро-6-(4-оксо-2-тіоксо-тіазол-3-іламіно)-1,3,5-триазин-2-ілсульфаніл]оцтова кислота **7**.

Будова синтезованих речовин узгоджується з даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-2-тіоксо-тіазол-4-ону **6** містить сигнали протонів метиленової групи тіазолідинового циклу, що виявляються мультиплетом при 4.22-4.42 м. ч. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр [4-хлоро-6-(4-оксо-2-тіоксо-тіазол-3-іламіно)-1,3,5-триазин-2-ілсульфаніл]оцтової кислоти **7** окрім сигналів протонів метиленової групи тіазолідинового циклу містить сигнали протонів метиленової (синглет при 3.79 м. ч.) та карбоксильної груп (10.51 м. ч.).

Вивчення взаємодії гідразону триазину **1** з ангідридами дикарбонових кислот представляє інтерес в плані одержання синтонів для синтезу ряду нових сполук (активних дієнофілів), та готових субстанцій, що можуть виявляти фізіологічну активність, оскільки іміди 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти є ефективними сполуками з протипухлинною та протитуберкульозною активністю.

Аналіз літературних даних дозволяє зробити висновок, що реакція 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину **1** з малеїновим та ендіковим ангідридами може відбуватися за різними маршрутами. Першою стадією таких реакцій, як буде показано нижче, є звичайне ацилювання аміногрупи з утворенням відповідних гідразидів (маршрут **a**), які надалі можуть циклодегідратуватися до відповідних 2-[N'-(4,6-дихлоро-[1,3,5]триазин-2-іл)]-піролдіонів (схема 3, маршрут **b**).

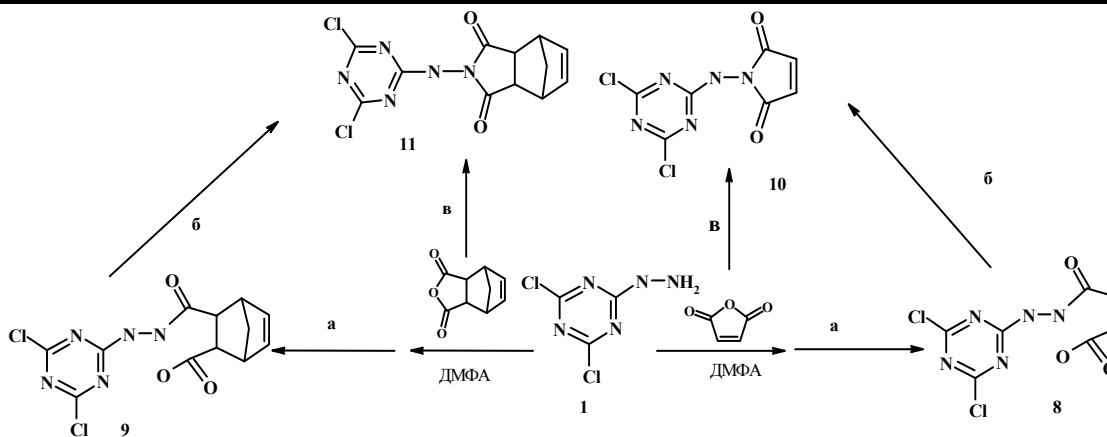


Схема 3

Показано, що за м'яких умов ( діоксан, ДМФА при кімнатній температурі протягом 24 год., або при 60-70°C протягом 0,5 год.) досліджувана реакція відбувається з утворенням відповідних гідразидів 3-[N'-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинокарбоніл]-акрилової кислоти **8** та 3-[N'-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинокарбоніл]-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонової кислоти **9**.

Будова синтезованих сполук узгоджується з даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії. Спектр сполуки **8** характеризується дублетами протонів  $-\text{CH}=\text{CH}-$  групи при 6.52-6.45 та 6.39-6.21 м. ч. та трьома синглетами протонів амідних  $-\text{NH}-$  груп та  $-\text{COOH}$  групи у ділянці слабого поля. Спектр сполуки **9** характеризується мультиплетом аліфатичних протонів норборнену, що відображається на спектрі системою з сигналами протонів 2.73, 2.51, 2.37 та 2.23 м. ч., дублетами протонів  $-\text{CH}=\text{CH}-$  групи при 6.57-6.41 та 6.31-6.17 м. ч. та трьома синглетами протонів амідних  $-\text{NH}-$  груп та  $-\text{COOH}$  групи у ділянці слабого поля.

За жорстких умов (кип'ятіння в ДМФА) відбуваються більш глибокі хімічні перетворення, а саме, повторне ацилювання аміногрупи гідразинового фрагменту з утворенням відповідних піролотриазинів **10**, **11**, слід зазначити, що гідразиди отримані у м'яких умовах зазнають аналогічних перетворень при зміні м'яких умов на більш жорсткі. Це є підтвердженням утворення продуктів **8**, **9** на першій стадії реакції 2-гідразон-4,6-дихлор-1,3,5-триазину з малеїновим та ендіковим ангідридами у жорстких умовах.

Будова 4-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-4-аза-трицикло[5.2.1.0\*2,6\*]дек-8-ен-3,5-діону **11** та 1-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-пірол-2,5-діону **10** підтверджена даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії. Характерні сигнали протонів пірольного фрагменту сполуки (**10**) спостерігаються при 7.25 м.ч., а синглет протонів  $-\text{NH}-$  групи – в області слабого поля. Спектр сполуки **11** характеризується мультиплетом аліфатичних протонів норборнену в ділянці 2.73-2.22 м. ч., дублетами протонів  $-\text{CH}=\text{CH}-$  групи при 6.87-6.41 м. ч та 6.31-6.17 м.ч. та синглетом протонів  $-\text{NH}-$  групи в ділянці слабого поля. Відсутність сигналів протонів амідних  $-\text{NH}-$  груп та  $-\text{COOH}$  груп у ділянці слабого поля спектру свідчить саме про утворення 1-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-пірол-2,5-діону **10** та 4-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-4-аза-трицикло[5.2.1.0\*2,6\*]дек-8-ен-3,5-діону **11**.

Дослідження бактерицидної активності проводили за стандартними методиками методом дифузії речовини в агар (метод лунок). Для культивування бактерій використовували поживне середовище – 2%-ий м'ясо-пептонний агар (МПА), відносно тест-культур бактерій *E. coli*, *S. aureus* та *Myc. luteum*. При визначенні фунгіцидної активності для культивування грибів використовували поживне середовище – 2%-ий сусло-агар (СА), відносно тест-культур грибів *A. niger* та *C. tenuis*.

Дослідження антимікробної дії синтезованих хіноновмісних сполук **4**, **5** на основі 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину **1** дозволили виявити помірну та яскраво виражену активність (табл. 1.)

Таблиця 1

Антибактеріальна та анти грибкова активність сполук **4,5**

№ сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Myc. luteum</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>A. niger</i>
<b>4</b>	0.5	0	9.0	11.7	22.0	17.0
	0.1	0	6.0	10.4	21.0	16.0
<b>5</b>	0.5	0	0	10.7	0	0
	0.1	0	0	0	0	0
<b>11</b>	0,5	0	18.0	12.0	20.0	22.0
	0,1	0	16.0	10.0	17.0	19.0

Так, сполука **4** виявила високу активність відносно спектру досліджуваних мікроорганізмів, сполука **5** показала низьку активність лише відносно *M. luteum*. Аналіз хімічної структури сполуки **4** пояснює

яскраво виражену активність наявності у молекулі останньої хіноїдної структури, яка зумовлює високу біоактивність та біодоступність, що узгоджується з даними комп'ютерного прогнозування активності.

За результатами мікробіологічного дослідження синтезованих сполук **8-11**, які є похідними малеїнового та ендікового ангідриду на основі 2-гідразон-4,6-дихлор-1,3,5-триазину **1** було встановлено, що частина сполук не виявила антимікробної активності за винятком 4-(4,6-дихлор-[1,3,5]триазин-2-іламіно)-4-аза-трицикло[5.2.1.0\*2,6\*]дек-8-ен-3,5-діону **11**, що є перспективним синтоном для одержання нових фізіологічно активних сполук.

Таблиця 2

Цитотоксичність сполуки **6** в концентрації  $10^{-5}$  М на лініях ракових клітин

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин та мітотична активність, GP%
<b>6</b>	109.42	73.89 ÷ 172.94	SR (лейкемії) : 73.89% NCI-H522 (не дрібноклітинного раку легень): 83.96%

Протипухлинну активність синтезованих сполук *in vitro* вивчали на 60 лініях клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (в тому числі лейкемії (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), недрібноклітинного раку легень (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), епітеліального раку кишківника (COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланому (LOX IMVI, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, SK-OV-3), нирок (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF-393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (PC-3, Du-145) та молочної залози (MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D) при дії речовини в концентрації  $10^{-5}$  моль/л (табл. 2). Як кількісний параметр активності розраховували відсоток росту клітин ліній раку GP (%) у порівнянні з контролем.

#### Експериментальна частина

ІЧ спектри вихідних речовин і продуктів записані на спектрофотометрі Specord M-80 в таблетках з KBr. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  зняті на спектрометрі Varian VXR (300 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС.

#### 5-[(4,6-дихлоро-[1,3,5]триазин-2-іл)-гідразино]-гексан-1,2,3,4,6-пентаол (2)

У плоскодонній колбі, оснащій магнітною мішалкою, до 0.5263 г (0.0029 моль) 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину в 50 мл ДМФА додають 0.5263 г (0.0029 моль) фруктози. Реакцію проводять при 50-60°C і постійному перемішуванні. Реакційну суміш витримують 2 год., потім охолоджують і осаджують бутилацетатом. Осад фільтрують та промивають етанолом.

Вихід 86%,  $T_{\text{пл}} = 120^\circ\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}_2$ ), %: С 31.6, Н 3.8, N 20.5, О 23.3, Cl 20.8. Знайдено: С 31.5, Н 3.7, N 20.3, Cl 20.7. ІЧ (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3190, 1650 (NH), 1680 (CH=N-), 1410, 1220, 820 (C=N триазин), 720 (C-Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.): 10.01 с (1H, NH), 6.16 с (5H, OH), 5.71 с (1H), 4.12 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.52-3.32 м (4H,  $\text{CH}_2$ , CH).

#### 6-[(4,6-дихлоро-[1,3,5]триазин-2-іл)-гідразино]-гексан-1,2,3,4,5-пентаол (3)

Вихід 78%,  $T_{\text{пл}} = 170^\circ\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}_2$ ), %: С 31.6, Н 3.8, N 20.5, О 23.3, Cl 20.8. Знайдено: С 31.3, Н 3.2, N 20.2, Cl 20.5. ІЧ (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3195, 1655 (NH), 1670 (CH=N-), 1415, 1210, 820 (C=N триазин), 720 (C-Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.): 10.11 с (1H, NH), 7.55 с (1H, CH=N), 6.03 с (5H, OH), 5.81 с (1H), 3.63-3.32 м (5H,  $\text{CH}_2$ , CH).

#### 2-хлоро-3-[N'-(4,6-дихлоро-[1,3,5]триазин-2-іл)-гідразино]-[1,4]нафтохінон (4)

У плоскодонній колбі, оснащій магнітною мішалкою, до 0.4858 г (0.0027 моль) 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину в 50 мл ДМФА додають 0.6127 г (0.0027 моль) 1,4-нафтохінону. Реакцію проводять при 50-60°C і постійному перемішуванні. Реакційну суміш витримують 1-1.5 год., потім охолоджують і осаджують етанолом. Осад фільтрують та промивають етанолом.

Вихід 76 %,  $T_{\text{пл}} = 220^\circ\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_3$ ), %: С 42.2, Н 1.6, N 18.9, О 8.6, Cl 28.7. Знайдено: С 42.1, Н 1.5, N 18.7, Cl 28.5. ІЧ (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3190, 1650 (NH), 1749, 1698 (C=O), 1410, 1210, 810 (C=N триазин), 720 (C-Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.): 10.01 с (2H, NH), 8.09, 7.99 дд (2H, аром.) 7.63 м (2H, аром.)

#### 2,3-дихлоро-4-[(4,6-дихлоро-[1,3,5]триазин-2-іл)-гідразино]-4H-нафтален-1-он (5)

У круглодонній колбі, оснащій зворотнім холодильником, до 0.4627 г (0.0026 моль) 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину в 50 мл ДМФА додають 0.5835 г (0.0026 моль) 1,4-нафтохінону. Реакцію проводять впродовж 2 год. при постійному перемішуванні і температурі кипіння розчинника в присутності триетиламіну. Потім реакційну масу охолоджують, осад фільтрують та промивають етанолом.

Вихід 71%,  $T_{пл} = 120^{\circ}\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{N}_5\text{OCl}_4$ ), %: С 40.1, Н 1.3, N 18.0, О 4.1, Cl 36.5. Знайдено: С 40.0, Н 1.2, N 18.1, Cl 36.3. ІЧ (КВг,  $\text{см}^{-1}$ ): 3187, 1660 (NH), 1751 (C=O), 1668 (CH=N-), 1420, 1211, 817 (C=N триазин), 720 (C-Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.): 10.09 с (1H, NH), 8.70 д (1H,  $J = 8.6$  Гц, аром.), 8.19 д (1H,  $J = 8.6$  Гц, аром.) 7.87 т (1H, аром.), 7.73 т (1H, аром.)

### **3-(4,6-дихлоро-[1,3,5]триазин-2-іл)-2-тіоксо-тіазолідин-4-он (6)**

У круглодонній колбі, оснащений зворотнім холодильником, до 0.6190 г (0.0033 моль) 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину в 50 мл діоксану додають 0.7422 г (0.0033 моль) тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти. Реакцію проводять при постійному перемішуванні і температурі кипіння розчинника впродовж 4 год. Утворений осад відфільтровують і промивають спиртом.

Вихід 86%,  $T_{пл} = 226^{\circ}\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_6\text{OS}_2\text{Cl}$ ), %: С 31.5, Н 3.0, N 27.6, О 5.3, S 21.0, Cl 11.6. Знайдено: С 31.4, Н 3.1, N 27.5, S 20.9, Cl 11.4. ІЧ (КВг,  $\text{см}^{-1}$ ): 3225, 1660 (NH), 1650, 1610 (C=C), 1610 (-COOH), 1415, 1220, 815 (C=N триазин), 710 (C-Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.): 11.15 с (1H, NH), 4.42-4.22 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 20.1$  Гц).

### **[4-хлоро-6-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іламіно)-[1,3,5]триазин-2-ілсульфаніл]оцтова кислота (7)**

У круглодонній колбі, оснащений зворотнім холодильником, до 0.5121 г (0.0028 моль) 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину в 50 мл ДМФА додають 0.6430 г (0.0028 моль) тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти. Реакцію проводять при постійному перемішуванні і температурі кипіння розчинника впродовж 4 год. Утворений осад відфільтровують і промивають спиртом. Фільтрат обробляють бутилацетатом, а одержаний осад відфільтровують.

Вихід 38%,  $T_{пл} > 250^{\circ}\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3\text{Cl}$ ), %: С 27.3, Н 1.7, N 19.9, О 13.7, S 27.3, Cl 10.1. Знайдено: С 27.2, Н 1.5, N 19.7, S 27.2, Cl 10.0. ІЧ (КВг,  $\text{см}^{-1}$ ): 3215, 1655 (NH), 2890 ( $\text{CH}_2$ ), 1670, 1600 (C=C), 1615 (-COOH), 1415, 1220, 815 (C=N триазин), 715 (C-Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.): 12.16 с (1H, COOH), 11.15 с (1H, NH), 4.44-4.24 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 20.1$  Гц), 3.79 с (2H,  $\text{CH}_2$ ).

### **3-[N'-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинокарбоніл]-акрилова кислота (8)**

У плоскодонній колбі, оснащений магнітною мішалкою, до 0.6475 г (0.0036 моль) 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину в 50 мл ДМФА додають 0.3525 г (0.0036 моль) малеїнового ангідриду. Реакцію проводять при постійному перемішуванні і кімнатній температурі протягом 24 год. Утворений осад відфільтровують і промивають водою.

Вихід 76%,  $T_{пл} = 125^{\circ}\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}_2$ ), %: С 30.2, Н 1.8, N 25.2, О 17.3, Cl 25.5. Знайдено: С 30.1, Н 1.7, N 25.1, Cl 25.4. ІЧ (КВг,  $\text{см}^{-1}$ ): 3225, 1660 (NH), 1650, 1610 (C=C), 1610 (-COOH), 1415, 1220, 815 (C=N триазин), 710 (C-Cl). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.): 10.86 с (1H, COOH), 10.01 с (1H, NH), 6.52-6.45, 6.39-6.21 дд (2H, -CH=CH-).

### **3-[N'-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинокарбоніл]-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонова кислота (9)**

Вихід 65%,  $T_{пл} > 250^{\circ}\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}_2$ ), %: С 41.9, Н 3.2, N 20.3, О 14.0, Cl 20.6. Знайдено: С 41.8, Н 3.1, N 20.2, Cl 20.4. ІЧ (КВг,  $\text{см}^{-1}$ ): 3215, 1655 (NH), 2890 ( $\text{CH}_2$ ), 1670, 1600 (C=C), 1615 (-COOH), 1415, 1220, 815 (C=N триазин), 715 (C-Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.): 11.86 с (1H, COOH), 11.23 с (1H, NH), 6.10-6.07, 6.34-6.33 д (2H, -CH=CH-), 3.33 с (1H, CH), 3.03 с (1H, CH), 2.93 д (1H, CH), 2.53 д (1H, CH), 1.13, 1.08 дд (2H,  $\text{CH}_2$ ).

### **1-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-пірол-2,5-діон (10) (Схема 3, маршрут в)**

У круглодонній колбі, оснащений зворотнім холодильником, до 0.6923 г (0.0038 моль) 2-гідразон-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину в 50 мл ДМФА додають 0.3769 г (0.0038 моль) малеїнового ангідриду. Реакцію проводять при постійному перемішуванні і  $110-120^{\circ}\text{C}$  протягом 3 год. потім реакційну масу охолоджують, осад фільтрують та промивають етанолом.

### **(Схема 3, маршрут б)**

У круглодонну колбу, оснащену зворотнім холодильником, в 50 мл ДМФА поміщають 0.3987 г (0.004 моль) 3-[N'-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинокарбоніл]-акрилової кислоти (8). Реакцію проводять при постійному перемішуванні і температурі  $110-120^{\circ}\text{C}$  протягом двох годин, реакційну масу охолоджують, осад фільтрують та промивають етанолом.

Вихід 57% (в), 65% (б),  $T_{пл} > 250^{\circ}\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2$ ), %: С 32.3, Н 1.2, N 26.9, О 12.3, Cl 27.3. Знайдено: С 32.1, Н 1.1, N 26.7, Cl 27.2. ІЧ (КВг,  $\text{см}^{-1}$ ): 3200, 1662 (NH), 1660, 1605 (C=C), 1615 (-COOH), 1415, 1220, 815 (C=N триазин), 720 (C-Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.): 11.15 с (1H, NH), 7.29 с (2H, -CH=CH-).

### **4-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іламіно)-4-аза-трицикло-[5.2.1.0\*2,6\*]дек-8-ен-3,5-діон (11)**

Вихід 67%,  $T_{пл} > 250^{\circ}\text{C}$ . Обчислено ( $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2$ ), %: С 44.2, Н 2.8, N 21.5, О 9.8, Cl 21.7. Знайдено: С 44.1, Н 2.7, N 21.4, Cl 21.5. ІЧ (КВг,  $\text{см}^{-1}$ ): 3198, 1671 (NH), 2940 ( $\text{CH}_2$ ), 1650, 1610 (C=C), 1620 (-COOH), 1415, 1220, 815 (C=N триазин), 725 (C-Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.): 11.17 с (1H, NH), 7.29 с (H, -CH=CH-), 2.96 с (1H, CH), 1.53, 1.48 дд (2H,  $\text{CH}_2$ ).

*Робота виконана в рамках проекту "Гранд Президента України для підтримки наукових досліджень молодих вчених" (угода № GP/F27/0069)*

**РЕЗЮМЕ**

Запропоновані нові підходи щодо синтезу нових гетероциклічних сполук з триазиним фрагментом у молекулі, які об'єднують переважно реакції конденсації та циклоконденсації, що є препаративно найбільш зручними та важливими в синтезі нових біологічно активних речовин. Досліджено взаємодію N-нуклеофілу і карбонільних реагентів та синтезовано ряд біологічно активних 2-гідразоно-1,3,5-триазинів.

**РЕЗЮМЕ**

Предложены новые подходы к синтезу новых гетероциклических соединений с триазиним фрагментом в молекуле, которые объединяют преимущественно реакции конденсации и циклоконденсации, которые являются препаративно наиболее удобными и важными в синтезе новых биологически активных веществ. Исследовано взаимодействие N-нуклеофила и карбонильных агентов как способ синтеза ряда биологически активных 2-гидразоно-1,3,5-триазинов.

**SUMMARY**

Using a interaction between N-nucleophyles and carbonylic components a number of new biologically active heterocyclic compounds based on 1,3,5-triazine have been synthesised. An antimicrobial and anticancer activities of synthesised compounds have been studied.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Kaminski Z. J. Triazine-based condensing reagents / Z. J. Kaminski // *Biopol. Peptide Science*. – 2000. – V. 55. – P. 140-164.
2. Menicagli R. Selective Mono- or Dialkoxylation of 2,4,6-Trichloro-1,3,5-Triazine in Solid-Liquid Phase Transfer Conditions / R. Menicagli, C. Malanga, P. Peluso // *Synth. Communications*. – 1994. – V. 24. – P. 2153-2158.
3. Synthesis and Antibacterial Activity of 2,4,6-Tri-substituted s-Triazines / K. Srinivas, U. Srinivas, V. J. Rao [et al.] // *Bioorg. and Med. Chem. Letters*. – 2005. – № 4. – P. 1121-1123.
4. Goldin A. Nude mouse models as predictors of chemotherapy in man: thymidine and pyrimidines / A. Goldin, M. K. Wolpert-Defilippes // *Bull. Cancer*. – 1979. – N. 66. – P. 61.
5. Hexamethylmelamine: a critical review of an active drug. / B. J. Foster, B. J. Harding, B. Leyland-Jones [et al.] // *Cancer Treatment Rev*. – 1986. N. 13. – P. 197.
6. In vitro cytotoxic activities of 2-alkyl-4,6-diheteroalkyl-1,3,5-triazines: new molecules in anticancer research / R. Menicagli, S. Samaritani, G. Signore [et al.] // *Journ. of Med. Chemistry*. – 2004. – V. 47. – P. 4649-4652.
7. Synthesis, structure and anticancer activity of novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives / F. Saczewski, A. Bulakowska, P. Bednarski [et al.] // *Eur. Journ. of Med. Chemistry*. – 2006. – V. 41. – P. 219-225.
8. Cosman F. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum / F. Cosman, R. Lindsay // *Endocr. Reviews*. – 1999. – V. 20. – P. 418-434.
9. A New Series of Estrogen Receptor Modulators That Display Selectivity for Estrogen Receptor  $\beta$  / B. Henke, T. Conslor, N. Go [et al.] // *Journ. of Med. Chemistry*. – 2002. – V. 45. – P. 5492-5505.
10. Antimalarial activity and synthesis of new trisubstituted pyrimidines / A. Agarwal, K. Srivastava, S. K. Puri [et al.] // *Bioorg. and Med. Chem. Letters*. – 2005. – V. 15. – P. 3130-3132.
11. Патент № 53738 України, А61 L 2/16, 9/00; С07С 249/16. Опубл. 17.02.2003. Бюл. 2 (2003).

*Поступило до редакції 11.05.2010 р.*