

М. С. Слесарчук, А. І. Кархут, В. О. Сингаєвський,
Л. Д. Болібрех, С. В. Половкович, В. П. Новіков
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
E-mail: *spolovkovych@ukr.net*

ОПТИМІЗАЦІЯ ТА СИНТЕЗ ФОСФО- ТА АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 4,6,4',6'-ТЕТРАХЛОРО-ГІДРАЗО-БІС-1,3,5- ТРИАЗИНУ

© Слесарчук М. С., Кархут А. І., Сингаєвський В. О., Болібрех Л. Д., Половкович С. В., Новіков В. П., 2017

Здійснено оптимізацію методики синтезу та одержано гетероциклічні похідні на основі гідрazo-біс-1,3,5-триазину із фосфо- та амінокислотними фрагментами шляхом нуклеофільного заміщення. Встановлено оптимальні умови перебігу реакцій та досліджено вплив реакційного середовища на отримання високих виходів продуктів. Підтверджено будову одержаних нових гетероциклічних систем та наведено їхні характеристики, використовуючи елементний аналіз, ІЧ- та ПМР-спектроскопію.

Ключові слова: триазин, амінокислоти, нуклеофільне заміщення.

M. S. Slesarchuk, A. I. Karkhut, V. O. Syngaevskiy,
L. D. Bolibrukh, S. V. Polovkovych, V. P. Novikov

OPTIMIZATION AND SYNTHESIS OF PHOSPHO- AND AMINOACID DERIVATIVES BASED ON 4,6,4',6'-TETRACHLORO- HYDRAZO-BIS-1,3,5-TRIAZINE

© Slesarchuk M. S., Karkhut A. I., Syngaevskiy V. O., Bolibrukh L. D., Polovkovych S. V., Novikov V. P., 2017

Methods of synthesis optimization was carried out and new heterocyclic derivatives based on hydrazo-bis-1,3,5-triazine with phospho- and amino acid fragments were obtained by nucleophilic substitution. Optimal conditions of reactions flowing were determined and influence of reaction medium on obtaining high yields of products was investigated. Structures of obtained new heterocyclic systems were confirmed and their characteristics are described using elemental analysis, IR- and NMR-spectroscopy.

Key words: triazine, amino acids, nucleophilic substitution.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Зацікавленість триазинами виникла ще у ХІХ ст., коли вперше була синтезована ціанурова кислота. Інтерес до цих сполук з кожним роком збільшується і стосується як *сим*-триазинів, так і *біс*-триазинів, переважно за рахунок їх застосування у різних областях, зокрема в органічній та фармацевтичній хімії. Також відомі похідні триазину, які використовуються як проміжні сполуки для синтезу біологічно активних речовин, термостабільних антиоксидантів для вуглеводних палив [1] та мастильних олів, полімерів [2] та оптичних відбілювачів [3].

Аналіз попередніх досліджень та публікацій. Важливим завданням органічної хімії є спрямований пошук нових біологічно активних та високоселективних сполук з властивостями, які можуть бути використані з медичною метою, у сільському господарстві та в промисловості.

Похідні триазину, зокрема, гідразо-*bis*-триазин належать до сполук з високою реакційною здатністю, що мають перспективу щодо широкого застосування завдяки своїм фізико-хімічним та фармакофорним властивостям [4].

У медицині застосовується невелика кількість речовин, до складу яких входить триазинове ядро як у конденсованому, так і у неконденсованому вигляді [5]. Це пояснюється тим, що пошук нових біологічно активних речовин гідразо-*bis*-триазинового ряду ведеться порівняно недавно, як в Україні, так і за кордоном. За цей час було встановлено, що похідні гідразо-*bis*-триазинів проявляють бактерицидну, фунгіцидну [4,6,7], противірусну та протиракову дію. Велика кількість похідних *сим*-триазину є сполуками з яскраво вираженою антипротозойною активністю. Синтез цих сполук та дослідження їхньої дії на різні види найпростіших організмів є одним з основних напрямів сучасної хімії триазинів. Особливо підвищений інтерес проявляють до гетероциклічних похідних, оскільки вони мають найбільший спектр застосування, оскільки саме завдяки гетероциклічним сполукам безперервно поповнюється кількість нових, високоефективних синтетичних лікарських засобів.

У сільському господарстві 1,3,5-триазини та їхні похідні використовуються як гербіциди, зокрема 1,3,5-триазинові гербіциди, – найбільша група гербіцидів у масштабах світового виробництва. Гербіцидну активність проявляють сполуки, що містять алкіламіногрупи у положеннях 4 і 6 та галоген-, метилтіо- або метокси-групи у положенні 2 і 4. Найважливішими представниками є атразин і симазин, які використовуються для післяпосівної обробки кукурудзи та інших культур, а також ціаназин – проростковий гербіцид для кукурудзи, бобових і зернових культур [7]. Також широке застосування отримали 2-метилтіопохідні *сим*-триазинів, що істотно відрізняються від інших гербіцидів цієї групи ширшим спектром дії, більшою вибірковістю і не дуже великою резистентністю у ґрунті. Найбільшого поширення серед цієї групи набув прометрин, який застосовують для культур бавовника, соняшника, картоплі, моркви тощо [7].

Мета роботи – синтезувати нові гетероциклічні системи на основі гідразо-*bis*-1,3,5-триазину із фосфо- та амінокислотними фрагментами, оптимізувати умови перебігу реакцій та підтвердити будову одержаних продуктів.

Виклад основного матеріалу і обговорення результатів. Під час виконання поставлених завдань одержано фосфо- та амінокислотні гетероциклічні системи як вихідні сполуки для подальшого конструювання на їх основі нових молекул. Як вихідний каркас використовували 4,6,4',6'-тетрахлоро-гідразо-*bis*-1,3,5-триазин **1**, який одержували за такою методикою: взаємодією 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину з гідразин гідратом у мольному співвідношенні 1:1,5. Реакцію проводили під час охолодження у середовищі ТГФ, повільно додаючи водний розчин гідразингідрату за температури -15– -10°C, після чого температуру піднімали до 0 °C і витримували 1 годину. Вихід – 91 %. [8].

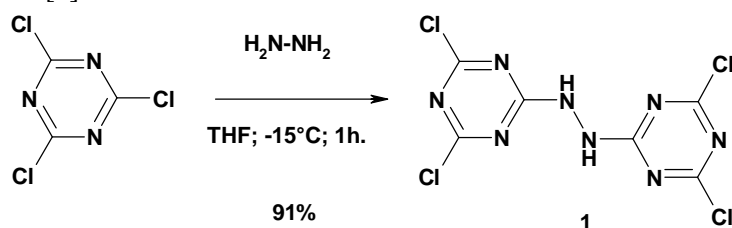
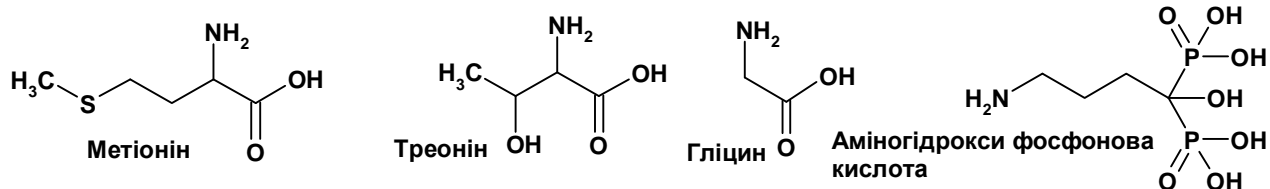


Схема 1

З-поміж амінокислотного ряду для першочергових взаємодій була обрана група аліфатичних амінокислот: гліцин, метіонін, треонін та (4-аміно-1-гідроксибутил)-1,1'-дифосфонева кислота.



Ми провели оптимізацію умов перебігу реакції нуклеофільного заміщення. Були використані розчинники (ДМСО, ТГФ, Ацетонітрил, ДМФА), основи (K_2CO_3 , Na_2CO_3). Взаємодію проводили протягом 2 год за різних температурних режимів (табл. 1).

Таблиця 1

Оптимальні умови для синтезу фосфо- та амінокислотних похідних на основі 4,6,4',6'-тетрахлоро-гідразо-біс-1,3,5-триазину

Розчинник	Основа	Т, °С	Час, год	Вихід, %
<i>ДМСО</i>	<i>K_2CO_3</i>	<i>100</i>	<i>2h</i>	<i>86</i>
ДМСО	Na_2CO_3	100	2h	80
ДМСО	K_2CO_3	150	2h	75
ДМСО	Na_2CO_3	150	2h	71
ТГФ	K_2CO_3	60	2h	67
ТГФ	Na_2CO_3	60	2h	59
Ацетонітрил	K_2CO_3	80	2h	50
Ацетонітрил	Na_2CO_3	80	2h	30
ДМФА	K_2CO_3	100	2h	72
ДМФА	Na_2CO_3	100	2h	64
ДМФА	K_2CO_3	150	2h	65
ДМФА	Na_2CO_3	150	2h	55

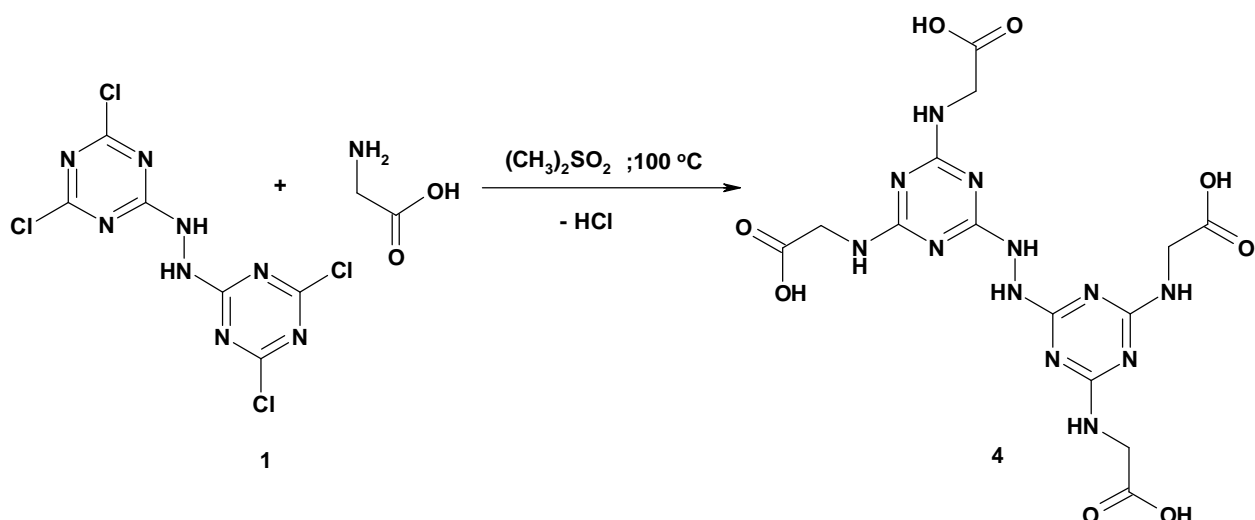
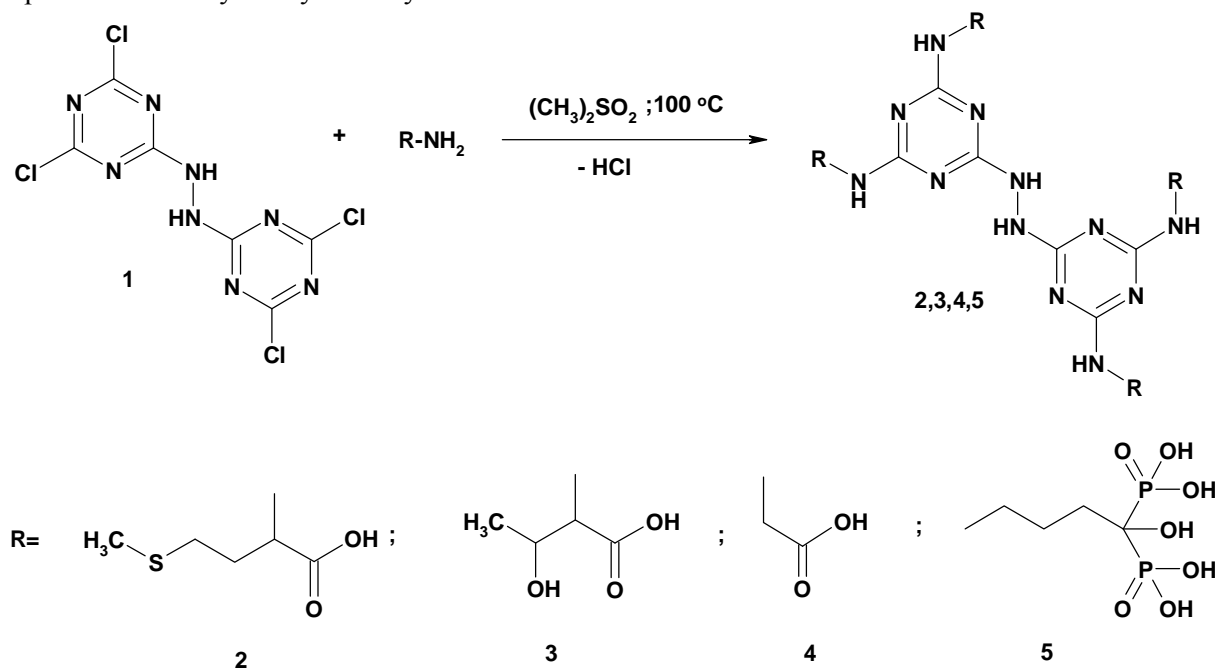


Схема 2

Залежно від умов реакції одержано різні виходи кінцевого продукту. Встановлено, що під час проведення взаємодії у середовищі ДМСО у присутності K_2CO_3 протягом 2 год був зафіксований найвищий вихід кінцевого продукту 4 (86 %).

Вивчення перебігу взаємодій 4,6,4',6'-тетрахлоро-гідрazo-*bis*-1,3,5-триазину **1** із гліцином (**Gly**) за температури 100 °C у ДМСО у присутності K₂CO₃ протягом 2 год показало, що реакція проходить з утворенням продукту N-нуклеофільного заміщення, {4-[N'-(4,6-*bis*-карбоксамінометил)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-гідразино]-6-карбоксамінометил}-[1,3,5]-триазин-2-іл-метил}-карбонова кислота **4** з виходом 86 %. Високі виходи продуктів можна пояснити обов'язковою складовою перебігу реакції, а саме – наявністю іонізуючого розчинника (ДМСО, ДМФА), який сприяє відриву протона за рахунок міцної сольватації.

Згідно із проведеною оптимізацією умов перебігу реакції були встановлені найкращі умови для проведення подальших взаємодій 4,6,4',6'-тетрахлоро-гідрazo-*bis*-1,3,5-триазину **1** із аліфатичними амінокислотами та амінофосфоною кислотою. За результатами роботи запропоновано таку схему синтезу:



Експериментальна частина. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORDM-80” у таблетках з KBr з діапазоном спектра 4000–400 см⁻¹. Спектри Н¹ ЯМР записані на спектрометрі “VarianVXR” (300 MHz) (DMSO-d₆, хімічні зсуви ¹H виражені у δ-шкалі щодо внутрішнього стандарту – тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням). Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „SilufolUV-254” і „MerckKieselgel 60 F254”. Під час визначення температури топлення сполук поправка на виступаючий стовпчик руті не проводилася.

2-[[4-{N'-(4,6-*bis*-(2-карбоксо-4-метсульфаніл-бутиламіно)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-гідразино}-6-(2-карбоксо-4-метилсульфаніл-бутиламіно)-[1,3,5]-триазин-2-іл-аміно]-метил]-4-метилсульфанілової кислоти (2)

До 0,5 г (0,0015 моль) 4,6,4',6'-тетрахлоро-гідрazo-*bis*-1,3,5-триазину **1** у 20 млдиметилосульфоксиду додавали під час перемішування 0,914 г (0,006 моль) метіоніну у 20 млдиметилосульфоксиді. Реакцію проводили за температури 100 °C у присутності еквівалентної кількості K₂CO₃ і за постійного перемішування рН середовища підтримували близько 6,5–7 год. Тривалість реакції – близько 2 год. Реакцію вважали завершеною, якщо значення рН=7 залишалось сталим. Утворений осад відфільтровували і сушили над CaCl₂.

Вихід – 1.173г (83 %)

ІЧ (KBr, см⁻¹): 3500, 1690 (триазинове кільце); 3450-3330, 1600 (-N-H); 3250, 2700, 2600, 950-900 (-OH); 1728 (C=O); 2970-3000, 2470-2550, 610-810 (-C-S-C-). Н¹ЯМР, DMSO-d₆, δ-м. ч. 12.78 (s, 1H, OH), 6.71 (s, 1H, NH), 4.39 (d, 1H, CH), 2.49 (d, 2H, CH₂), 2.21 (m, 2H, CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃)

Обчислено: C₃₀H₅₀N₁₂O₈S₄: C 43,15; H 6,04; N 24,13; O 15,33; S 15,36.
Знайдено: C 42,85; H 5,95; N 23,53; S 14,88.

Аналогічно було одержано:

2-[[4-{N'-(4,6-біс-(2-карбокси-3-оксо-пентиламіно)-[1,3,5] триазин-2-іл]-гідразино}-6-(2-карбокси-3-оксо-пентиламіно)-[1,3,5]-триазин-2-іл-аміно]-метил]-3-оксо-пентанова кислота (3)

Вихід –1.09 г (90 %).

ІЧ (КВг, см⁻¹): 3500, 1690 (триазинове кільце), 3460-3280, 1610 (-N-H), 3260,3120, 2550, 960-900 (-OH), 1730 (C=O). Н¹ЯМР, DMSO-d₆, δ-м. ч. 12.58 (s, 1H, OH), 7.14 (bs, 1H, OH), 6.91 (s, 1H, NH), 4.59 (d, 1H, CH), 2.89 (m, 1H, CH), 1.45 (d, 3H, CH₃)

Обчислено: C₃₀H₅₀N₁₂O₁₂: C 46,75; H 6,54; N 21,81; O 24,91.

Знайдено: C 44,92; H 6,20; N 20,45.

{4-[N'-(4,6-біс-карбоксиамінометил)-[1,3,5]-триазин-2-іл]-гідразино}-6-карбоксиамінометил)-[1,3,5]-триазин-2-іл-метил}-карбонова кислота (4).

Вихід –0,817г (86 %).

ІЧ (КВг, см⁻¹): 3480-3350, 1630 (-N-H); 3360, 1640 (триазинове кільце); 3240, 2710, 2620, 950-920 (-OH); 1710, 1730 (C=O). Н¹ЯМР, DMSO-d₆, δ-м. ч. 12.31 (s, 1H, OH), 7.14 (s, 1H, NH), 4.51 (bs, 1H, CH)

Обчислено C₁₄H₁₈N₁₂O₈: C 34,86; H 3,76; N 34,84; O 26,53.

Знайдено: C 34,02; H 3,14; N 32,94.

{5-[4-{N'-(4,6-біс-(5-гідрокси-5,5-біс-фосфоно-пентиламміно)-[1,3,5]-триазин-2-іл] гідразино}-6-(5-гідрокси-5,5-біс-фосфоно-пентиламіно)-[1,3,5]-триазин-2-іл-аміно-1-гідрокси-1-фосфоно-пентил]-фосфонова кислота (5)

Вихід –1.595 г (80 %).

ІЧ (КВг, см⁻¹): 3330, 1610 (-N-H); 3180, 1690 (триазинове кільце), 3250, 3200, 3130 (-OH); 2300, 2230, 2190, 2130 (P=O); 1800, 1760, 1720, 1690 (-C-C-C-C-)

Обчислено: C₂₆H₅₈N₁₂O₂₈P₉: C 25,29; H 4,74; N 13,61; O 36,29; P 20,07.

Знайдено: C 24,89; H 4,20; N 12,75; P 18,84.

Висновки. У роботі була проведена оптимізація умов перебігу реакцій і встановлені оптимальні умови синтезу та одержані принципово нові гетероциклічні фосфо- та амінокислотні похідні на основі гідразо-біс-1,3,5-триазину. За допомогою ІЧ- та ЯМР- спектроскопії, елементним аналізом підтверджена їхня будова та встановлена структура.

1. Келарев В. И. Синтез и свойства производных сим-триазина / Келарев В. И., Маалова О. В., Вишнякова Т. П. // *Химия гетероциклических соединений*. – 1984. – № 2. – С.1678–1682.
2. Келарев В. И. Синтез и свойства производных сим-триазина / Келарев В. И., Лужин А. Ф. // *Химия гетероциклических соединений*. – 1985. – № 11. – С. 1557–1561. 3. Novel stilbene-triazine symmetrical optical brighteners: synthesis and applications / Amer Saeed, Ghulam Shabir, Iram Batool // *Journal of Fluorescence*, July. – 2014. – Vol. 24. – P 1119–1127. 4. Raval J. P. Synthesis and in vitro antimicrobial activity of N'-(4-(arylamino)-6-(pyridin-2-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl) benzohydrazide / Raval J. P., Rai A. R., Patel N. H. [et al.] // *International Journal of ChemTech Research*, – 2009. – Vol. 1, No. 3. – P.616–620. 5. Kaminski Z. J., Triazine-Based Condensing Reagents / Zbigniew J. Kaminski // *Biopolymers (PeptideScience)*. – 2000. – Vol. 55. – P. 140–164. 6. Мельников Н. Н. Пестициды и регуляторы растений: справочник / Мельников Н. Н., Новожилов К. В., Белан С. Р. – М.: Химия, 1995. – С. 31–194. 7. Горбатова О. Н. Триазиновые пестициды: структура, действие на живые организмы, процессы деградации / Горбатова О. Н., Жердев А. В., Королева О. В. // *Успехи биологической химии*. – 2006. – № 46. – С.323–348. 8. Реакція Дільса-Альдера азо-біс-1,3,5-триазинів з аліфатичними дієнами / М. С. Слесарчук, А. І. Романенко, І. І. Паранчук, Х. Б. Болібрех, А. І. Кархут, С. В. Половкович, В. П. Новіков // *Матер. XV наук. конф. "Львівські хімічні читання-2015"*, 24–27 травня 2015 року. – Львів, 2015. – С. 157.