

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **238048**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **428172**

(22) Data zgłoszenia: **14.12.2018**

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 251/50 (2006.01)

(54) **Związki, pochodne 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazyny oraz sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
15.06.2020 BUP 13/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
28.06.2021 WUP 13/21

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŁÓDZKA, Łódź, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

AGNIESZKA SZYMCZAK, Łódź, PL

JOLANTA KOLIŃSKA,

Konstantynów Łódzki, PL

ALEKSANDRA GRZELAKOWSKA, Łódź, PL

JOLANTA SOKOŁOWSKA, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Ewa Kaczur-Kaczyńska

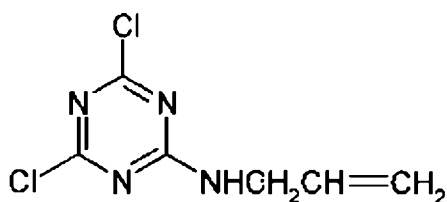
PL 238048 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są związki, nowe pochodne 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazyny wykazujące właściwości biobójcze wobec bakterii, grzybów i pleśni, oraz sposób ich otrzymywania.

Podstawione pochodne 1,3,5-triazyny należą do klasy związków charakteryzujących się dużą aktywnością biologiczną, wykazują one właściwości antynowotworowe, przeciwwirusowe oraz grzybobójcze. Z tego powodu znalazły szerokie zastosowanie w medycynie. Są wykorzystywane m.in. w leczeniu depresji, białaczki, raka płuc, jajników oraz piersi, a także jako leki przeciw malarii czy wrzodom żołądka (*Tetrahedron* 62, 9507, 2006 ; *American Chemical Science Journal* 8, 2, 2015 ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15, 1121, 2005 ; *Environmental Science & Technology* 24, 1559, 1990 ; *Molecules* 11, 81, 2006).

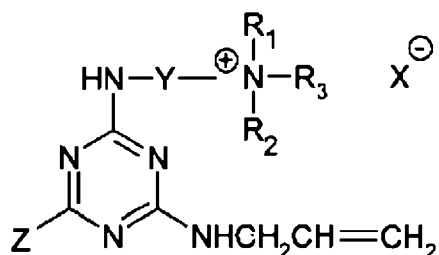
Z opisu zgłoszenia patentowego EP 0415371 A2 znany jest związek o wzorze A.



Wzór A

Związek o wzorze A otrzymuje się w wyniku reakcji 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazyny z 3-amino-1-propenem w rozpuszczalniku organicznym w obecności wodorotlenku sodu jako związku neutralizującego wydzielający się chlorowodór.

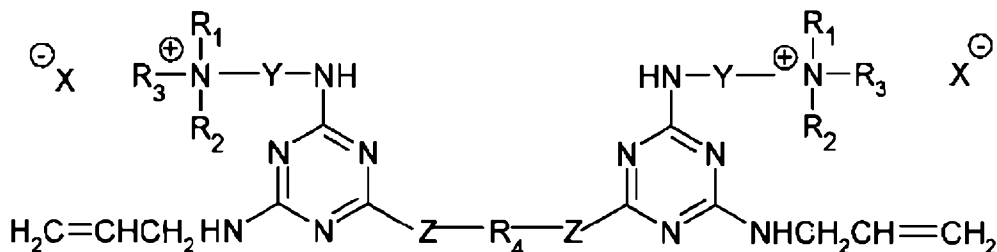
Przedmiotem wynalazku są związki, nowe pochodne 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazyny, o wzorze I



Wzór I

w którym Y - oznacza grupę etylową, R₁, R₂, R₃ oznaczają niezależnie od siebie alifatyczną prostą lub rozgałęzioną resztę alkilową, zawierającą 1-12 atomów węgla, X - oznacza atom chloru, bromu, jodu, fluoru, Z - oznacza atom chloru, bromu, fluoru

Przedmiotem wynalazku są także związki, nowe pochodne 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazyny, o wzorze II



Wzór II

w którym Y, R₁, R₂, R₃, X mają wyżej podane znaczenie, R₄ oznacza alifatyczną prostą lub rozgałęzioną resztę alkilową, zawierającą do 6 atomów węgla, zaś Z oznacza grupę aminową.

Związki o wzorze I i II, zawierające ugrupowanie zdolne do reakcji kopolimeryzacji oraz układ czwartorzędowej aminy, wykazują właściwości biobójcze wobec bakterii, grzybów i pleśni i mogą znaleźć potencjalne zastosowanie jako monomery i/lub kopolimery w układach polimeryzujących, chroniące tworzywa polimerowe przed działaniem bakterii, grzybów i pleśni.

Sposób wytwarzania związków o wzorze I oraz II, określonych powyżej, z wykorzystaniem reakcji kondensacji chlorku cyjanuru (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazyny) z alliloaminą (3-amino-1-propenem) w środowisku rozpuszczalnika organicznego w obecności wodorotlenku sodu, według wynalazku polega na tym, że chlorek cyjanuru poddaje się reakcji kondensacji z alliloaminą w chlorku metylenu o temperaturze 0°C w obecności roztworu wodnego wodorotlenku sodu dodanego w ilości zapewniającej pH środowiska reakcji 6-6,5, w temperaturze 0–25°C, korzystnie 0–5°C w czasie 1–4 godzin, w obecności także środka wiążącego chlorowodór oraz środka zwilżającego, stosując równomolowe ilości chlorku cyjanuru i alliloaminy. Produkt tej reakcji - 2-alliloamino-4,6-dichloro-1,3,5-triazynę, po oddzieleniu od warstwy wodnej, osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika poddaje się reakcji kondensacji z pochodną aminy o wzorze H_2N-Y-X , w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, w środowisku acetonu w obecności roztworu wodnego wodorotlenku sodu dodanego w ilości zapewniającej pH środowiska reakcji 6,5–7, w temperaturze 30–60°C, korzystnie 40–45°C w czasie 1–10 godzin, w obecności także środka wiążącego chlorowodór oraz środka zwilżającego, stosując równomolowe ilości reagentów. Produkt tej kondensacji, po odsączeniu i wysuszeniu, w postaci roztworu w toluenie poddaje się reakcji z aminą trzeciorzędową o wzorze $NR_1R_2R_3$, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, w temperaturze wrzenia w czasie 1–20 godzin przy stosunku molowym produktu kondensacji do aminy trzeciorzędowej jak 1:1,1. Otrzymany w wyniku tej reakcji związek o wzorze I wyodrębnia się przez odparowanie rozpuszczalnika, przekrystalizowanie z acetonitrylu i wysuszenie. W dalszej kolejności otrzymany związek o wzorze I poddaje się reakcji z diamina o wzorze $Z-R_4-Z$, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, zaś Z oznacza grupę aminową, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze wrzenia w czasie 1–20 godzin stosując 1 mol diaminę na 2 mole związku o wzorze I, a produkt tej reakcji - związek o wzorze II wydziela się przez odparowanie rozpuszczalnika, przemycie eterem dietylowym, odsączenie i wysuszenie. Jako środek wiążący chlorowodór stosuje się korzystnie węglan disodu, wodorowęglan sodu, fosforan disodu lub trisodu lub ich mieszaniny, jako środek zwilżający korzystnie stosuje się pochodną kwasu sulfobursztynowego. Kondensację z alliloaminą prowadzi się w obecności 15% roztworu wodorotlenku sodu, zaś kondensację z pochodną aminy o wzorze H_2N-Y-X w obecności 30% roztworu wodorotlenku sodu.

Przedmiot wynalazku ilustrują poniższe przykłady. Części podane w przykładach oznaczają części wagowe.

P r z y k ł a d I

18,4 części 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazyny rozpuszczono w 150 częściach dichlorometanu i po ochłodzeniu roztworu do 0°C wkroplono 5,8 części alliloaminy z taką szybkością, aby temperatura nie przekroczyła 5°C, a pH utrzymywało się na poziomie 6-6,5 w wyniku wkraplania 15% roztworu wodnego wodorotlenku sodu (NaOH). Reakcję prowadzono przez 2 godziny w obecności także środka wiążącego chlorowodór tj. węglanu disodu oraz środka zwilżającego tj. pochodnej kwasu sulfobursztynowego w postaci preparatu handlowego o nazwie Zwilżacz SBO. Po stwierdzeniu końca reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) oddzielono warstwę organiczną od warstwy wodnej, do warstwy organicznej dodano środek suszący, po czym po upływie godziny odsączono produkt, z którego odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymano 15,07 części produktu w postaci białego osadu o temperaturze topnienia: 68–70°C. Czystość otrzymanego związku potwierdzono chromatograficznie: $R_f = 0,82$ (TLC, płytka aluminiowa z $SiO_2 F_{254}$ (Merck); eluent: chlorobenzen:etanol 5:2).

Wyniki analiz otrzymanego produktu:

1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): $\delta=3,92$ ppm (d, 2H, $J=5,75$ Hz), $\delta=5,21$ ppm (dd, 1H, $J=15,50$ Hz; $J=1,50$ Hz), $\delta=5,30$ ppm (dd, 1H, $J=10,25$ Hz, $J=1,50$ Hz), $\delta=5,84$ ppm (m, 1H, $J=15,50$ Hz, $J=10,25$ Hz, $J=5,25$ Hz),

oraz analiza elementarna (zawartość oznaczona/teoretyczna): C - 34,92%/35,12%, N - 27,80%/27,32%, H - 2,98%/2,93%, Cl - 34,30%/34,63% potwierdziły, iż otrzymanym produktem była 2-alliloamino-4,6-dichloro-1,3,5 triazyna. 10,25 części 2-alliloamino-4,6-dichloro-1,3,5 triazyny rozpuszczono w 70 częściach acetonu i podgrzano do temperatury 40°C. Przy pH = 6,5–7 wkroplono 5,8 części chlorowodorku 2-chloroetyloaminy uprzednio rozpuszczonego w 30 częściach acetonu z dodatkiem 30 części wody i zalkalizowanego 30% roztworem NaOH do pozytywnego znaczenia na papierku Żółcieni

Brylantowej. Reakcję prowadzono przez 1,5 godziny w temperaturze 40–45°C przy pH-6,5–7,0, w obecności także środka wiążącego chlorowódor tj. węglanu disodu oraz środka zwilżającego tj. Zwilżacza SBO.

Po stwierdzeniu końca reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej TLC produkt odsączono i wysuszono.

Otrzymano 8,92 części produktu o temperaturze topnienia: 179–180°C. Czystość otrzymanego związku potwierdzono chromatograficznie: $R_f = 0,8$ (TLC, płytki aluminiowa z $\text{SiO}_2 \text{ F}_{254}$ (Merck); eluent: chlorobenzen:etanol 5:2).

Z wyników analiz otrzymanego produktu:

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 3,34$ ppm (t, 2H, $J = 5,00$ Hz), $\delta = 3,67$ ppm (t, 2H, $J = 5,00$ Hz), $\delta = 3,75$ ppm (d, 2H, $J = 5,75$ Hz), $\delta = 5,14$ ppm (dd, 1H, $J = 15,50$ Hz, $J = 1,50$ Hz), $\delta = 5,30$ ppm (dd, 1H, $J = 10,75$ Hz, $J = 1,50$ Hz), $\delta = 5,84$ ppm (m, 1H, $J = 5,50$ Hz, $J = 10,25$ Hz, $J = 5,25$ Hz).

oraz analizy elementarnej (zawartość oznaczona/teoretyczna): C - 38,54%/39,09%,

N - 29,02%/28,46%, H - 3,98%/3,66%, Cl - 28,46%/28,86% wynikało, że otrzymanym produktem była 2-allyloamino-4-(2-chloroetyloamino)-6-chloro-1,3,4-triazyna.

4,96 części tego produktu rozpuszczono w 50 częściach toluenu i dodano 4,66 części N,N-dimetylo-N-dodecyloaminy. Mieszaninę reakcyjną podgrzano do wrzenia i reakcję prowadzono w tych warunkach przez 6 godzin. Po stwierdzeniu końca reakcji odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt przekrystalizowano z 30 części acetonitrylu.

Otrzymano 6,0 części produktu w postaci ciała stałego o białej barwie, o temperaturze topnienia 170–172°C. Czystość otrzymanego związku potwierdzono chromatograficznie: $R_f = 0,21$ (TLC, płytki aluminiowa z $\text{SiO}_2 \text{ F}_{254}$ (Merck); eluent: chlorobenzen:etanol 5:2).

Wyniki analiz otrzymanego produktu były następujące:

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0,86$ ppm (t, 3H, $J = 5,75$ Hz), $\delta = 1,24$ ppm (m 18H), $\delta = 1,52$ ppm (dd, 2H, $J = 7,50$ Hz), $\delta = 2,80$ ppm (s, 6H), $\delta = 3,10$ ppm (t, 2H, $J = 7,50$ Hz), $\delta = 3,23$ ppm (t, 2H, $J = 5,00$ Hz), $\delta = 3,52$ ppm (dd, 2H, $J = 10,25$ Hz, $J = 1,50$ Hz), $\delta = 3,75$ ppm (d, 2H, $J = 5,75$ Hz), $\delta = 5,14$ ppm (dd, 1H, $J = 15,50$ Hz, $J = 1,50$ Hz), $\delta = 5,30$ ppm (dd, 1H, $J = 10,25$ Hz, $J = 1,50$ Hz), $\delta = 5,84$ ppm (m, 1H, $J = 15,50$ Hz, $J = 10,75$ Hz, $J = 5,25$ Hz), wyniki analizy elementarnej (zawartość oznaczona/teoretyczna): C - 57,11%/57,39%, N - 18,43%/18,26%, H - 8,33%/8,92%, Cl - 16,13%/15,43% i świadczyły o tym, że otrzymanym produktem jest związek o wzorze I, w którym R_1 i R_2 oznaczały grupę metylową, R_3 grupę dodecyłową, Y grupę etylową, X i Z atom chloru.

P r z y k ł a d II

4,61 części związku o wzorze I rozpuszczono w 30 częściach acetonitrylu i 30 częściach bezwodnego etanolu, po czym dodano 0,59 części heksametylenodiaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano we wrzeniu przez 8 godzin, a przebieg reakcji kontrolowano chromatograficznie. Po stwierdzeniu końca reakcji odparowano rozpuszczalnik, a otrzymany osad przemyto 20 częściami eteru dietylowego, odsączono i wysuszono. Otrzymano 4,42 części produktu w postaci ciała stałego o białej barwie, o temperaturze topnienia 166–168°C. Czystość otrzymanego związku potwierdzono chromatograficznie: $R_f = 0,31$ (TLC, płytki aluminiowa z $\text{SiO}_2 \text{ F}_{254}$ (Merck); eluent: chlorobenzen:etanol 5:2).

Wyniki analiz otrzymanego produktu były następujące:

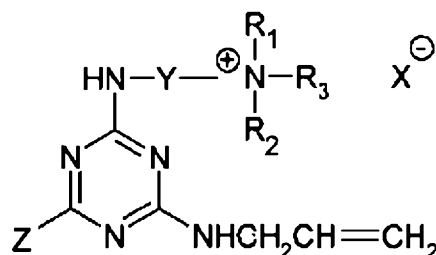
^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1,24$ – $1,34$ ppm (m 18H), $\delta = 1,52$ ppm (dd, 2H, $J = 7,50$ Hz), $\delta = 1,61$ ppm (tt, 2H, $J = 7,50$ Hz), $\delta = 2,80$ ppm (s, 6H), $\delta = 3,10$ ppm (t, 2H, $J = 7,50$ Hz), $\delta = 3,17$ ppm (t, 2H, $J = 5,75$ Hz), $\delta = 3,23$ ppm (t, 2H, $J = 5,00$ Hz), $\delta = 3,52$ ppm (dd, 2H, $J = 10,25$ Hz, $J = 1,50$ Hz), $\delta = 3,75$ ppm (d, 2H, $J = 5,75$ Hz), $\delta = 5,14$ ppm (dd, 1H, $J = 15,50$ Hz, $J = 1,50$ Hz), $\delta = 5,30$ ppm (dd, 1H, $J = 10,25$ Hz, $J = 1,50$ Hz), $\delta = 5,84$ ppm (m, 1H, $J = 15,50$ Hz, $J = 10,75$ Hz, $J = 5,25$ Hz),

wyniki analizy elementarnej (zawartość oznaczona/teoretyczna): C-62,02%/62,31%, N-20,53%/20,35%, H-10,11%/9,97%, Cl-7,34%/7,37%

i świadczyły o tym, że otrzymanym produktem jest związek o wzorze II, w którym R_1 i R_2 oznaczały grupę metylową, R_3 , grupę dodecyłową, R_4 grupę heksametylenową, Y grupę etylową, X atom chloru, Z grupę aminową.

Zastrzeżenia patentowe

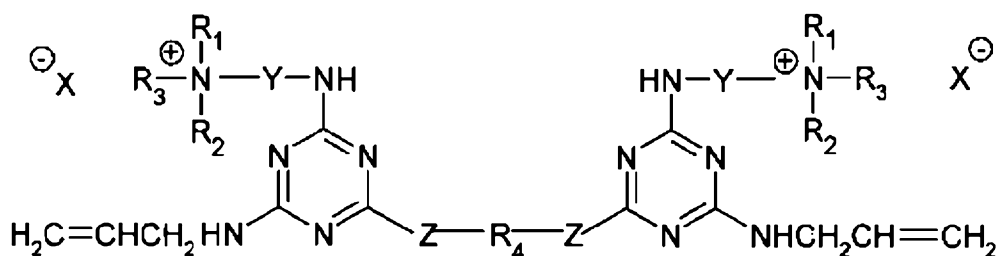
1. Związki, pochodne 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazyny, o wzorze I



Wzór I

w którym Y – oznacza grupę etylową, R₁, R₂, R₃ oznaczają niezależnie od siebie alifatyczną prostą lub rozgałęzioną resztę alkilową, zawierającą 1–12 atomów węgla, X – oznacza atom chloru, bromu, jodu, fluoru, Z – oznacza atom chloru, bromu, fluoru.

2. Związki, pochodne 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazyny, o wzorze II



Wzór II

w którym Y – oznacza grupę etylową, R₁, R₂, R₃ oznaczają niezależnie od siebie alifatyczną prostą lub rozgałęzioną resztę alkilową, zawierającą 1–12 atomów węgla, X – oznacza atom chloru, bromu, jodu, fluoru, R₄ oznacza alifatyczną prostą lub rozgałęzioną resztę alkilową, zawierającą do 6 atomów węgla, Z oznacza grupę aminową.

3. Sposób wytwarzania związków o wzorze I oraz II, określonych w zastrzeżeniach 1 i 2, z wykorzystaniem reakcji kondensacji chlorku cyjanuru z alliloaminą w środowisku rozpuszczalnika organicznego w obecności wodorotlenku sodu, **znamienny tym**, że chlorek cyjanuru poddaje się reakcji kondensacji z alliloaminą w chlorku metylenu o temperaturze 0°C w obecności roztworu wodnego wodorotlenku sodu dodanego w ilości zapewniającej pH środowiska reakcji 6–6,5, w temperaturze 0–25°C, korzystnie 0–5°C w czasie 1–4 godzin, w obecności także środka wiążącego chlorowodór oraz środka zwilżającego, stosując równomolowe ilości chlorku cyjanuru i alliloaminy, a otrzymaną w wyniku tej reakcji 2-alliloamino-4,6-dichloro-1,3,5-triazynę, po oddzieleniu od warstwy wodnej, osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika, poddaje się reakcji kondensacji z pochodną aminy o wzorze H₂N-Y-X, w którym X oznacza atom chloru, bromu, jodu, fluoru, zaś Y- oznacza grupę etylową, w środowisku acetonu w obecności roztworu wodnego wodorotlenku sodu dodanego w ilości zapewniającej pH środowiska reakcji 6,5–7, w temperaturze 30–60°C, korzystnie 40–45°C w czasie 1–10 godzin, także w obecności środka wiążącego chlorowodór oraz środka zwilżającego, stosując równomolowe ilości reagentów, po czym produkt tej kondensacji, po odsączeniu i wysuszeniu, w postaci roztworu w toluenie poddaje się reakcji z aminą trzeciorzędową o wzorze NR₁R₂R₃, w którym R₁, R₂ i R₃ oznaczają niezależnie od siebie alifatyczną prostą lub rozgałęzioną resztę alkilową, zawierającą 1–12 atomów węgla, w temperaturze wrzenia w czasie 1–20 godzin przy stosunku molowym produktu kondensacji do aminy trzeciorzędowej jak 1:1,1, następnie produkt tej reakcji w postaci związku o wzorze I, określonego w zastrzeżeniu 1, wyodrębnia się przez odparowanie rozpuszczalnika, przekrystalizowanie z acetonitrylu i wysuszenie, i w dalszej kolejności otrzymany związek o wzorze I poddaje się reakcji z diaminą o wzorze Z-R₄-Z, w którym R₄

oznacza alifatyczną prostą lub rozgałęzioną resztę alkilową, zawierającą do 6 atomów węgla, Z oznacza grupę aminową, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze wrzenia w czasie 1–20 godzin stosując 1 mol diaminy na 2 mole związku o wzorze I, a produkt tej reakcji - związek o wzorze II, określony w zastrzeżeniu 2, wydzielą się przez odparowanie rozpuszczalnika, przemycie eterem dietylowym, odsączenie i wysuszenie.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako środek wiążący chlorowodór stosuje się korzystnie węglan disodu, wodorowęglan sodu, fosforan disodu lub trisodu lub ich mieszaniny.
5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako środek zwilżający korzystnie stosuje się pochodną kwasu sulfobursztynowego.
6. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że kondensację z alliloaminą prowadzi się w obecności 15% roztworu wodorotlenku sodu, zaś kondensację z pochodną aminy o wzorze H_2N-Y-X w obecności 30% roztworu wodorotlenku sodu.