

## РАЗРАБОТКА УНИВЕРСАЛЬНОГО СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ 6-(АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ)-2,4-ДИАМИНО-СИММ-ТРИАЗИНОВ

Ю. В. Попов, Т. К. Корчагина, В. С. Лобасенко, И. В. Букова, Н. В. Немцева

В данной статье описывается способ получения 2,4-диамино-симм-триазинов, содержащих дифенилоксидный фрагмент и обладающих потенциальной биологической активностью. На основе ранее используемых методов был разработан универсальный способ и подобраны оптимальные параметры процесса получения замещенных 2,4-диамино-триазинов. Предложенный метод позволяет значительно упростить стадию и увеличить выход выделения целевого продукта. Для данного способа получения был приведен механизм образования целевого продукта. Обладание потенциальной биологической активностью – противовоспалительной, антиаллергической – обуславливает актуальность и необходимость применения данного синтеза в промышленных масштабах. Для веществ 2,4-диамино-триазинов, которые могут быть получены данным методом, была разработана и описана принципиальная технологическая схема получения для одного из возможных целевых продуктов – 6-(3-Феноксифенил)-2,4-диамино-симм-триазина. Данный одnoreакторный метод получения позволяет достигать высокого выхода, достигающий до 90 %. Синтез ведут в присутствии растворителя ДМФА в течение 10 ч, а затем продукт перекристаллизовывают и очищают от примесей. Разработанная схема получения подходит и для других производных триазинов, которые могут быть получены по данной методике, что доказывает её практическую значимость и промышленную применимость.

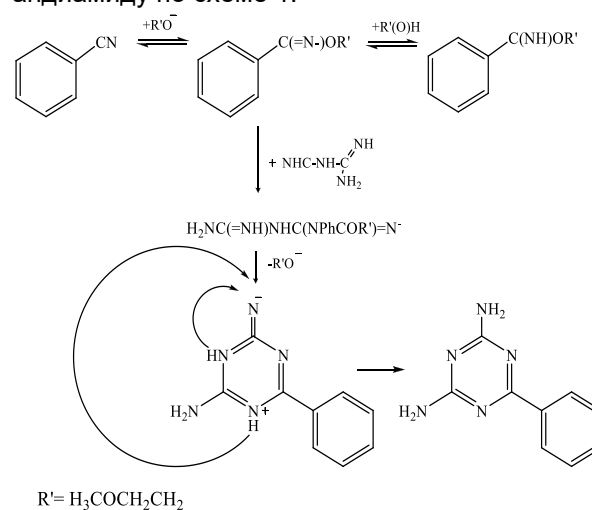
**Ключевые слова:** биологическая активность, гетероциклические соединения, дифенилоксид, иминоэфир, нитрил, реакторный узел, способ получения, технология, технологическая схема, триазины.

Гуанамины (6-арилзамещенные 2,4-диамино-симм-триазины) представляют интерес как сырье для производства полимеров (гуанаформальдегидных смол) [1, 2], как компоненты антипиренов (замедлителей горения) [3]. Многие гуанамины обладают выраженной биологической активностью, способствуют заживлению пептических язв [4], обладают противовоспалительной активностью [5], антиаллергической [6] и диуретической активностью [7].

На базе семейства триазинов разработан препарат широкого спектра действия – «триазаварин». Препарат защищает на 60-90 % от инфекций, вызываемых вирусами Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки долины Рифт, вирусами клещевого энцефалита, вирусами гриппа (в том числе вирусами гриппа птиц H5N1), респираторно-синциальной инфекции [8].

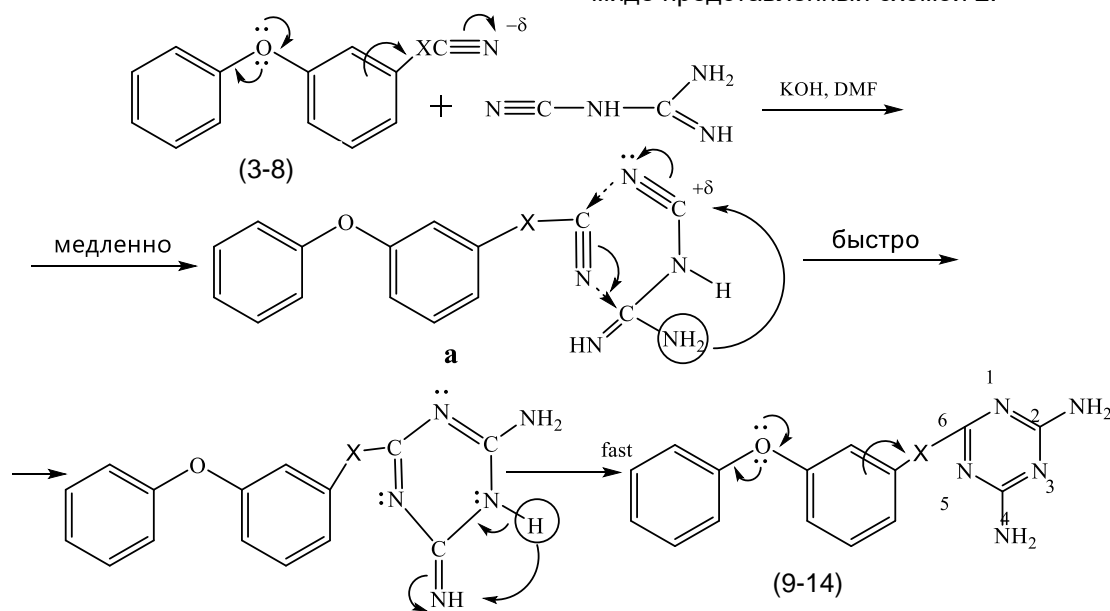
Ранее авторами [10] было установлено, что процесс получения симм-триазинов из нитрилов и дициандиамида возможен только в 2-метоксиэтаноле или смеси 2-метоксиэтанола с диметилсульфоксидом. Механизм реакции в этом случае представляет следующий вид: сначала происходит

присоединение алкоксид-иона (образующегося из 2-метоксиэтанола и КОН) к нитрилу с образованием аниона иминоэфира, находящегося в равновесии с иминоэфиром. Далее анион иминоэфира присоединяется к дициандиамиду по схеме 1:

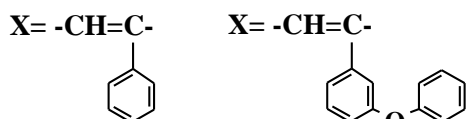


В противоположность авторам [10], нами впервые было установлено, что реакция между бензонитрилом (1) и дициандиамидом может протекать в диметилформамиде

в присутствии эквимолярного количества KOH, без участия в этом процессе алкоксид-иона по схеме 2, при этом значительно упрощается стадия выделения 6-(арилзамещенного)-2,4-диамино-симм-триазина (2).



где X отсутствует (3,9); X=-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(4,10);  
X=-(C=O)OC(Me)<sub>2</sub>-(5,11); X=-CH<sub>2</sub>-(6,12);  
(7, 13); (8, 14).



Под действием полярного растворителя, в присутствии гидроокиси калия, нитрильная группа 3-феноксипропанонитрила поляризуется. Далее в результате межмолекулярного взаимодействия с молекулой дициандиамида происходит образование промежуточного комплекса а. Затем быстро протекает нуклеофильная атака положительно заряженного атома углерода аминогруппой в положение 2 и миграция протона водорода к иминогруппе, в результате чего образуется вторая аминогруппа в положении 4 и образуется 2,4-диаминопроизводное 1,3,5-триазина.

В соответствии с предложенным механизмом образования 6-(3-феноксифенил-замещенных)-2,4-диамино-1,3,5-триазинов (9-14) лимитирующей стадией, вероятно, является образование промежуточного комплекса (а), что связано с атакой атома азота в 3-феноксифенилсодержащих нитрилах на атом углерода в дициандиамиде.

Данный способ является универсальным для получения 6-(арилзамещенных)-2,4-диамино-симм-триазинов. Так, по схеме 2

В связи с этим нами предложен несколько иной механизм образования 6-(3-феноксифенил)-2,4-диамино-симм-триазинов (9-14) из 3-феноксифенилсодержащих нитрилов и дициандиамида в диметилформамиде представленный схемой 2:

нами взаимодействием 3-феноксифенилсодержащих нитрилов (3-8) с дициандиамидом в диметилформамиде получены 6-(арилзамещенные)-2,4-диамино-симм-триазины (9-14).

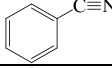
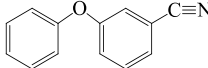
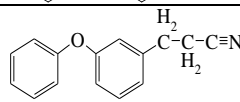
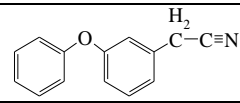
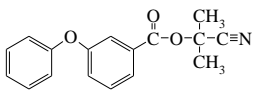
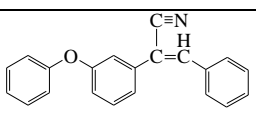
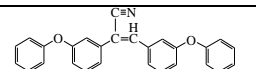
Процесс проводят в реакторе емкостного типа с перемешивающим устройством при температуре 150-152 °С и мольном соотношении реагентов нитрил : дициандиамид : KOH = 1:1,2:1,2 в течении пяти-десяти часов. В качестве растворителя используют диметилформамид. После окончания реакции реакционную смесь разбавляют холодной водой и осаждают 6-(замещенные)-2,4-диамино-симм-триазины. Полученный продукт растворяют в хлороформе и очищают перекристаллизацией. Технологический выход продукта – 95 %.

Исходя из предложенного, механизма нами установлено, что конверсия нитрилов и соответствующий этой конверсии выход триазинов (9-14) зависит от электронных и стерических факторов заместителей в исходных нитрилах (см. таблицу 1).

Как следует из таблицы 1, при прочих равных условиях (температура реакции 150-152 °С, время реакции 10 часов) выход 3-феноксифенилсодержащих нитрилов изменяется от 50 до 95 %. Причем наименьший выход 57 и 50 % соответствует продуктам (11) и (12), в которых заместители у исходных нитрилов обладают наибольшим стерическим эффектом.

РАЗРАБОТКА УНИВЕРСАЛЬНОГО СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ  
6-(АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ)-2,4-ДИАМИНО-СИММ-ТРИАЗИНОВ

Таблица 1 – Зависимость выходов 3-феноксифенилсодержащих 1,3,5-триазинов от пространственного строения исходных нитрилов

№	Исходный нитрил	Время реакции, час	Выход триазина, %
2		5	95
9		10	90
10		10	85
11		10	92
12		10	70
13		10	57
14		10	50

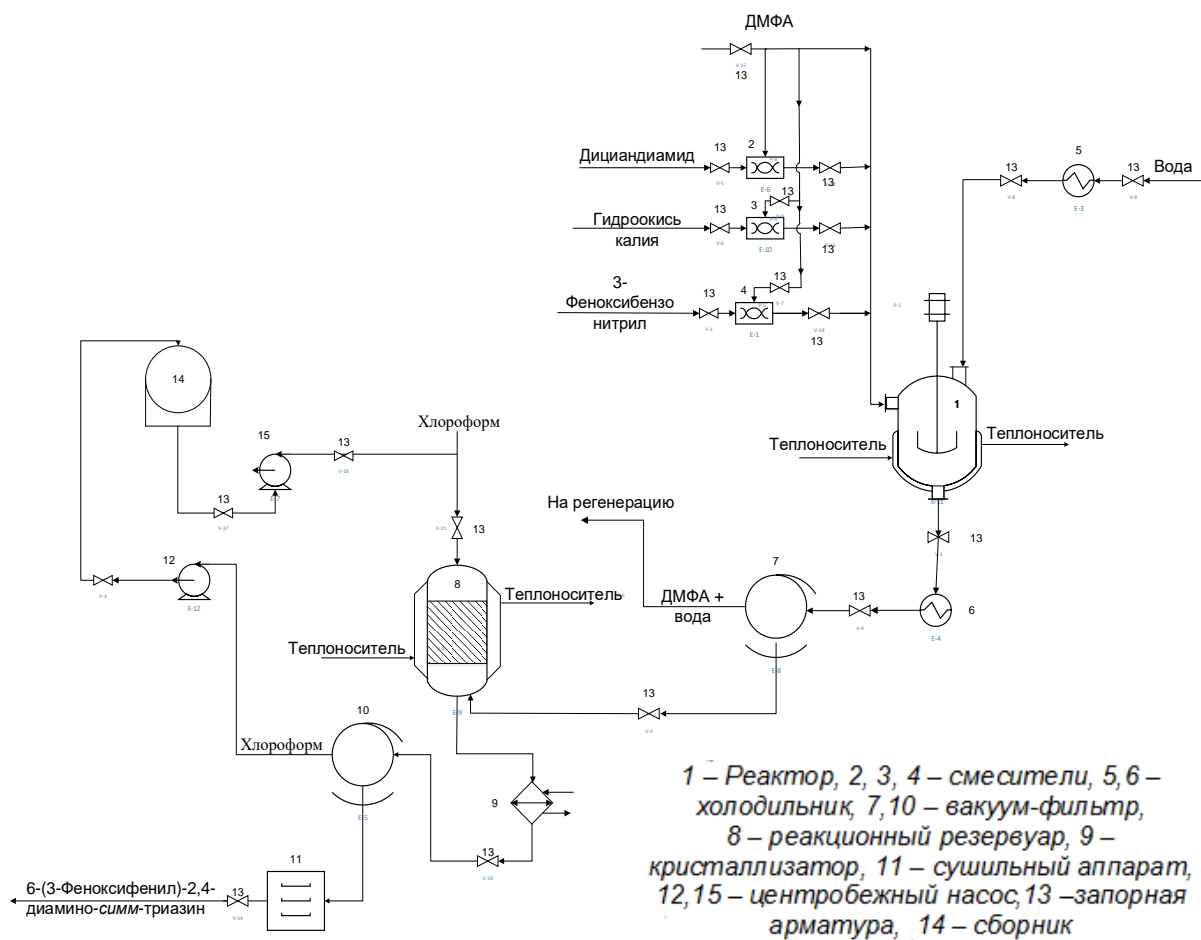


Рисунок 1 – Технологическая схема получения 6-(3-Феноксифенил)-2,4-диамино-симм-триамина

Для данного способа была разработана технологическая схема получения 2,4-диамино-симм-триазинов на примере синтеза 6-(3-феноксифенил)-2,4-диамино-симм-триамина, которая показана на рисунке 1. В смесители позиции 2 и 3 подают гидроокись калия и дициандиамида в мольном соотношении 1:1, а затем направляют в реактор позиции 1. Растворитель – ДМФА. Затем туда же подается 3-феноксифенилнитрил. Процесс ведется при температуре 150-152 °С в течение 10 часов. После реакцию массу обрабатывают холодной водой, в результате чего выпадают белые хлопья, которые отфильтровывают на вакуум-фильтре позиции 7. Растворитель ДМФА поступает на регенерацию. Полученный продукт перекристаллизовывают из хлороформа в реакционном резервуаре позиции 8. Выделившиеся кристаллы целевого продукта сушат в сушилке 11. Технологический выход продукта 90 %.

## ВЫВОДЫ

Разработан универсальный способ получения замещенных 2,4-диамино-симм-триазинов и подобраны оптимальные параметры процесса, что позволяет достигать выхода от 50 до 95 %.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Химическая энциклопедия. М. : Сов. энцикл., 1988. – Т. 1. – С. 1209.
2. Энциклопедия полимеров. М. : Сов. энцикл., 1972. – Т. 1. – С. 654.
3. Кодолов, В. И. Замедлители горения полимерных материалов / В. И. Кодолов. – М. : Химия, 1980.
4. Ogino, A., Matsumura, S., Fujita, T. J. Med. Chem. 1980. – № 23. – P. 23.
5. Пат. 3966728 США, МПК С07 D251/48, С07 D251/18, А61 К31/53. Benzoguanamine derivatives. / Nippon Shinyaku Co., Ltd. ; 29.06.1976.
6. Пат. 4333933 США, МПК С07 D401/12, А61Р25/04, С07 D251/16, С07 D251/18. Benzoguanamine derivatives, their production and pharmaceutical compositions containing the same. / Shingo Matsumura, Hiroshi Enomoto, Yoshiaki Aoyagi, Yoshihisa Shibata. ; 8.06.1982.
7. Lipschitz, W., Stokey, E., J. Pharmacol. 1948. № 92. P. 131.
8. Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН / В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин ; Номер контракта: 02.435.11.3017

9. Пат. 2451678 РФ, МПК С 07 D 251/18. Способ получения 6-(3-феноксифенилзамещенных) 2,4-диамино-симм-триазинов / Ю. В. Попов, Т. К. Корчагина, В. С. Лобасенко ; ВолгГТУ. – 27.05.2012.

10. Гогин, Л. Л. Способы получения и перспективы создания современного малоотходного производства гуанаминов в России / Л. Л. Гогин, Е. Г. Жижина, З. П. Пай, В. Н. Пармон // Химия в интересах устойчивого развития. – 2009. – № 4. – С. 339–348.

**Попов Юрий Васильевич**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Технология основного органического и нефтехимического синтеза», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: tons@vstu.ru.

**Корчагина Татьяна Константиновна**, кандидат химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: tatkorchagina@mail.ru.

**Лобасенко Виктория Сафиулловна**, кандидат химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: viktori\_2008@bk.ru.

**Букова Инна Владимировна**, магистрант ВолгГТУ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: inna.bukova@yandex.ru.

**Немцева Наталья Валерьевна**, магистрант ВолгГТУ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: natusik.bask@mail.ru.