



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 46719

(13) C2

(51) 6 C07D251/16

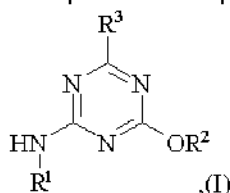
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АСИМЕТРИЧНО ЗАМІЩЕНИХ ТРИАЗИНІВ

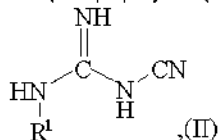
1

2

(21) 96051891  
(22) 10 10 1994  
(24) 17 06 2002  
(86) PCT/EP94/03331, 10 10 1994  
(31) P 43 35 497 1  
(32) 19 10 1993  
(33) DE  
(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р  
(72) Шефер Бернд, DE, Майер Хорст, DE  
(73) BASF AG, DE  
(56) US, A, 4886881, 12 12 1989  
(57) 1 Способ получения асимметрично замещенных триазинов общей формулы (I)



где R<sup>1</sup> - водород, метил или этил,  
R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо друг от друга C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, фенил, бензил или фенетил, каждый из которых может иметь заместители, такие как фтор, хлор, фенил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галоидалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксил,  
путем взаимодействия производного гуанидина с производным карбоновой кислоты,  
**отличающийся** тем, что в качестве производного гуанидина используют циангуанидин общей формулы (II)



где R<sup>1</sup> имеет заданные значения,  
а в качестве производного карбоновой кислоты используют эфир карбоновой кислоты общей формулы (IV)  
R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup>, (IV)  
где R<sup>3</sup> имеет указанные значения,  
R<sup>4</sup> может принимать любые значения, указанные для R<sup>2</sup>,  
и взаимодействие осуществляют в присутствии спирта общей формулы (III) R<sup>2</sup>-OH,

где R<sup>2</sup> - имеет указанные значения, и основания или амида карбоновой кислоты, выбранного из группы, включающей N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)формамид, N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)ацетамид или N-метилпирролидон, и в присутствии соли либо солеводного соединения магния, кальция, алюминия, цинка, меди, железа, кобальта, никеля или хрома

2 Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что в качестве основания применяют алкоголят или третичный амин

3 Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что в качестве основания применяют алкоголят щелочного или щелочноземельного металла спирта общей формулы (III)

4 Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что в качестве солей и солеводных соединений применяют галогениды, нитраты, сульфаты, алкоголяты или ацетаты элементов, указанных в п. 1

5 Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что соли, соответственно солеводные соединения по п. 1, применяют в молярном количестве 0,001 - 2 на 1 моль циангуанидина формулы (II)

6 Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что соли или солеводные соединения тяжелых металлов по п. 1 применяют в количествах меньше стехиометрических по отношению к циангуанидину формулы (II)

7 Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что применяют соли или солеводные соединения щелочноземельных металлов кальция или магния

8 Способ по п. 7, **отличающийся** тем, что соли кальция или магния используют в молярном количестве 0,01-2 на 1 моль циангуанидина формулы (II)

9 Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что в качестве эфира карбоновой кислоты применяют C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиловый эфир перфторированной либо перхлорированной C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-карбоновой кислоты

10 Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что в качестве эфира карбоновой кислоты используют метиловый эфир трифторуксусной кислоты, в качестве спирта формулы (III) -метанол и в качестве основания - метанолят щелочного металла

11 Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что метиловый эфир трифторуксусной кислоты подвергают взаимодействию с циангуанидином формулы (II) в

(13) C2

(11) 46719

(19) UA

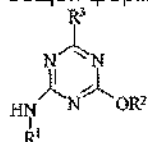
присутствии метанолята щелочного металла и соли кальция

12 Способ по п. 1, отличающийся тем, что метиловый эфир трифторуксусной кислоты подвергают взаимодействию с циангуанидином общей формулы (II) в присутствии N,N-диметилформамида и

солей меди

13 Способ по п. 1, отличающийся тем, что метиловый эфир трифторуксусной кислоты подвергают взаимодействию с циангуанидином формулы (II) в присутствии метанолята щелочного металла и соли цинка

Настоящее изобретение относится к способу получения асимметрично замещенных триазинов общей формулы (1)

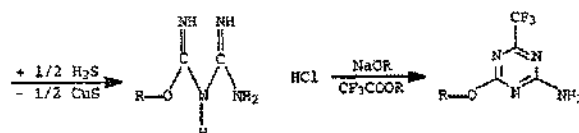
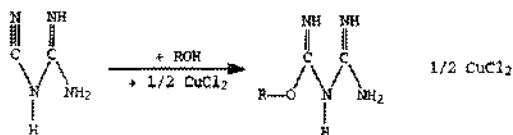


(1)

где R¹ - водород, метил или этил, R² и R³ независимо друг от друга C₁-C₈-алкил, C₃-C₈-алкенил, C₃-C₈-алкинил, C₃-C₈-циклоалкил, фенил, бензил или фенотил, каждый из которых может иметь заместители, такие как фтор, хлор, фенил, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галоидалкил или C₁-C₄-алкоксил

Асимметрично замещенные триазины могут быть получены по самой различной методике, например, исходя из N-цианамидов, взаимодействием с комплексами Вильсмайера (см. R. L. N. Harries, Aust. J. Chem. 34 (1981) 623), исходя из эфиров N-цианмидокислот (см. заявку Германии DE-A 3411202, M. A. Pírez, J. L. Soto, Heterocycles, 20 (1983) 463, K. R. Huffman, F. C. Schaefer, Journ. Org. Chem. 28 (1963) 1816) или исходя из бигуанидинов (см. S. L. Shapiro et al., Journ. Org. Chem. 25 (1960) 379, патент США US-A 2535968). Из публикаций известно далее взаимодействие гуанилтиомочевина с диметилсульфатом и производными карбоновых кислот (см., например, H. Eilingsfeld, H. Scheuermann, Chem. Ber. 100 (1967) 1874, заявку Германии DE-A 1670147, европейскую патентную заявку EP-A 545149), а также взаимодействие трихлорацетидаминогуанидинов с производными трифторуксусной кислоты (см. заявку Германии DE-A 4034078). С помощью всех этих методов невозможно получать внутрикомплексные соединения (хелаты) в качестве промежуточных продуктов.

Другая возможность получения 6-трифторметил-1,3,5-триазинов согласно способу, известному из публикации Jakugaku Zasshi 95, 499-511 (1975), состоит в том, что N-циангуанидины переводят в медные комплексы N-амидино-O-алкилизомочевин, производные мочевины высвобождают с помощью сероводорода и затем подвергают взаимодействию с эфиром трифторуксусной кислоты согласно следующей схеме



Из патента ГДР DD-A-252374 известен вариант этого способа, в котором вместо хлорида меди (II) применяют ацетат меди

Для осуществления указанных способов требуются стехиометрические количества медных солей, при отсутствии медных солей вместо N-амидино-O-алкилизомочевина образуется преимущественно гуанилмочевина (см. Kyushu Kogyo Daigaku Kenkyu Hokoku № 12, 69 - 78 (1962))

Взаимодействием гидрохлорида N-амидино-O-алкилизомочевина с этилхлорацетатом в смеси этанол / NaOC₂H₅ можно получать соответствующий хлорметилтриазин только с очень низким выходом. При этом исходный продукт необходимо предварительно выделить из медного комплекса.

Получение хелатных комплексов исходя из циангуанидина с помощью ацетата меди или хлорида цинка в метаноле описано у R. I. Dutta и A. Syamal в Coord. Chem. Rev., том 2, 1967/ - С. 441 - 457. Из публикации в Chemistry of Heterocyclic Compounds, том 25, 1989 - С. 547 - 550, известен способ выделения таких цинковых комплексов, после чего их подвергают взаимодействию с ангидридом трифторуксусной кислоты, получая в результате триазины.

Аналогичным путем сульфат цинка образует хелатный комплекс, который после обработки кипячением в воде разлагается на второй стадии до сульфата амидино-O-метилизомочевина (см. патент США US - A 3360534, патент Индии IN - A 167500) и затем на третьей стадии его можно подвергнуть взаимодействию с ангидридом уксусной кислоты (см. S. Lotz, G. Kiel, G. Gattow, Zetschrift anorg. allgem. Chemie 604 (1991), 53 - 62) или с метиловым эфиром трифторуксусной кислоты (см. T. Tsujikawa, Jakugaku Zasshi 95, см. выше), получая триазины с выходом 31%, соответственно 26%.

Указанные последними способы представляют собой очень дорогостоящие многостадийные способы, которые при использовании эфиров позволяют получать соответствующие триазины только с очень низким выходом, а при использовании ангидридов требуют приготовления стехиометрических количеств карбоновой кислоты, рециклизация которых в соответствующие ангидриды возможна лишь при очень высоких затратах. При этом существует, как правило, необходимость выделять небезопасные в токсикологическом отношении, к тому же трудно фильтруемые комплексы тяжелых металлов, ко-

торые затем подвергаются взаимодействию в инертном растворителе с ангидридами, поскольку такое взаимодействие в спиртовом растворе в силу того, что ангидриды вступают в реакцию со спиртами, исключается. Кроме вышеназванных, описанные способы имеют еще один существенный недостаток, а именно при их осуществлении обязательно образуются большие количества солей тяжелых металлов в виде органических шламов, удаление которых сопряжено с немалыми трудностями.

В патенте США US-A 4886881 представлен одностадийный синтез 2-аминотриазинов, которые получают исходя из циангуанидина и триметилортоацетата в присутствии кислотного катализатора (кислота Льюиса), такого, как хлорид цинка. В качестве растворителей рекомендуется использовать диметил-формамид и ацетонитрил.

В европейской патентной заявке EP 0482477 А описан способ получения асимметрично замещенных триазинов взаимодействием производного гуанидина, например, N-замещенного производного N-трифторацетамидогуанилина с соответствующим производным трифторуксусной кислоты.

Исходя из вышеизложенного, в основу изобретения была положена задача найти способ, который обеспечивал бы получение триазинов со структурой 1 взаимодействием циангуанидинов с эфирами карбоновых кислот, более доступных и в то же время обладающих меньшей реакционной способностью по сравнению с соответствующими ангидридами или ортоэфирами. Этот способ должен был осуществляться по возможности без выделения продуктов, получаемых на промежуточных стадиях, (так называемый способ получения в одном аппарате). Поставленная задача решается способом получения асимметрично замещенных триазинов общей формулы 1

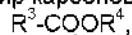


где  $R^1$  - водород, метил или этил,  $R^2$  и  $R^3$  независимо друг от друга  $C_1$ - $C_8$ -алкил,  $C_3$ - $C_8$ -алкенил,  $C_3$ - $C_8$ -алкинил,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, фенил, бензил или фенетил, каждый из которых может иметь заместители, такие как фтор, хлор, фенил,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галоидалкил или  $C_1$ - $C_4$ -алкоксил.

Путем взаимодействия производного гуанидина с производным карбоновой кислоты, согласно изобретению в качестве производного гуанидина используют циангуанидин общей формулы 2



где  $R^1$  имеет заданные значения, а в качестве производного карбоновой кислоты используют эфир карбоновой кислоты общей формулы 4



где  $R^3$  имеет указанные значения,

$R^4$  может принимать любые значения, указан-

ные для  $R^2$ , и взаимодействие осуществляют в присутствии спирта общей формулы  $3 R^2\text{-OH}$ , где  $R^2$  - имеет указанные значения, и основания или амида карбоновой кислоты, выбранного из группы, включающей N, N-ди( $C_1$ - $C_4$ -алкил)формамид, N, N-ди( $C_1$ - $C_4$ -алкил) ацетамид или N-метилпирролидон, и в присутствии соли либо солевого соединения магния, кальция, алюминия, цинка, меди, железа, кобальта, никеля или хрома.

Служащий в качестве исходного вещества замещенный циангуанидин общеизвестен. N-метил-, соответственно N-этил- замещенные производные могут быть получены из циангуанидина и диалкилсульфата, как это описано А. Е. Кретовым и А. С. Беспаловым в Журнале прикладной химии, том 34, (1961), стр. 621 и далее. Гуанидин может применяться также в виде кислотной аддитивной соли, причем в этом случае высвобождающуюся во время реакции кислоту целесообразно нейтрализовать добавками соответствующего основания, такого, как метанолят натрия.

С учетом применения получаемых промежуточных продуктов  $1 R^2$  может представлять собой, например,  $C_1$ - $C_4$ алкил, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил либо трет-бутил,  $C_3$ - $C_4$ алкенил, как проп-2-ен-1-ил, 1-метилпроп-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил либо бут-3-ен-1-ил,  $C_3$ - $C_4$ алкинил, как проп-2-ин-1-ил либо бут-2-ин-1-ил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, как циклопропил, циклобутил, циклопентил либо циклогексил, особенно предпочтителен из них  $C_1$ - $C_4$ алкил, как метил.

Радикал  $R^2$  может нести, кроме того, также другие, инертные в соответствующих условиях реакции заместители, как, например, фтор либо хлор, фенил,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_4$ алкокси.

С учетом целевого применения триазинов формулы 1  $R^3$  может представлять собой предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил, прежде всего фтор- либо хлорметил или фтор- либо хлорэтил, как  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CFCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$  и  $\text{CHF}_2$ . Особенно предпочтительны пергалогенированные алкильные радикалы  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CF}_3$  и  $\text{C}_2\text{F}_5$ .

Согласно изобретению взаимодействие циангуанидина формулы 2 со спиртом формулы 3 (соответственно  $R^1\text{OH}$ , образованный путем гидролиза сложного эфира IV) проводят в присутствии основания. Неожиданным образом реакционную активность металлохелатных комплексов удается повысить за счет возможности осуществления реакции со сложными эфирами формулы 4, хотя эти эфиры обладают значительно меньшей реакционной активностью по сравнению с соответствующими ангидридами карбоновой кислоты или ортоэфирами.

Для использования в качестве оснований пригодны как неорганические, так и органические основания. В качестве неорганических оснований предпочтение отдают гидроксидам щелочных и щелочноземельных металлов, а в качестве органических оснований предпочтительно используют третичные амины, такие, как  $C_1$ - $C_4$ триалкиламин, например, триэтиламин, пиридин или N-метилморфолин. Целесообразно применять в ка-

честве основания алкоголят щелочного либо щелочноземельного металла трансформируемого спирта  $R^2OH$ . Этот алкогольат может образовываться *in situ*, например, из соответствующего щелочного металла или амида натрия либо гидрида натрия и спирта формулы 3.

Количество основания составляет обычно 0,1 - 2, прежде всего 0,8 - 1,2 мол эквивалента по отношению к циангуанидину формулы 2. Большие количества также возможны, однако это, как правило, не дает каких-либо дополнительных преимуществ.

Вместо основания либо дополнительно может применяться также амид карбоновой кислоты из группы, включающей N,N-ди( $C_1$ - $C_4$ алкил)формамид, N,N-ди( $C_1$ - $C_4$ алкил)ацетамид или N-метилпирролидон. В качестве примеров можно назвать диметилформамид, диэтилформамид, диметилацетамид и диэтилацетамид. Добавки амидов карбоновой кислоты хорошо зарекомендовали себя прежде всего при использовании тяжелых металлов, в частности меди, в качестве образователей хелатных комплексов.

Количество амида карбоновой кислоты составляет, как правило, 1 - 30, прежде всего 5 - 10 мол эквивалентов по отношению к циангуанидину формулы 2. Может оказаться также целесообразным использовать амид карбоновой кислоты в качестве растворителя.

В качестве солей или солевидных соединений щелочноземельных металлов, алюминия, соответственно тяжелых металлов могут рассматриваться хорошо растворимые в реакционной среде продукты, такие, как галогениды, например, фториды, хлориды или бромиды, нитраты, сульфаты или при необходимости фосфаты, алкогольаты или ацетаты. Как показывает накопленный опыт, тип соединения щелочноземельных металлов, соответственно других металлов, независимо от того, обладает ли оно хорошей растворимостью или нет, существенной роли не играет, так как решающим фактором при его выборе являются материальные затраты. В качестве примеров можно привести следующие соединения:  $MgCl_2$ ,  $Mg(OCH_3)_2$ ,  $CaCl_2$ ,  $Zn(NO_3)_2$ ,  $Cu(CH_3COO)_2$ ,  $AlCl_3$ ,  $AlBr_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $ZnBr_2$ ,  $CuCl_2$ ,  $NiBr_2$ ,  $CrCl_3$ ,  $CaO$ ,  $Ca(NO_3)_2$ ,  $Mg(NO_3)_2$ ,  $MgO$ ,  $ZnO$ ,  $FeCl_2$ ,  $FeCl_3$ ,  $Fe(NO_3)_2$ ,  $Fe(NO_3)_3$ . Особенно предпочтительны из них хлориды, прежде всего  $CaCl_2$  и  $ZnCl_2$ .

Одно из преимуществ предлагаемого способа состоит в том, что при его осуществлении в значительной степени или даже полностью можно отказаться от присутствия тяжелых металлов и по соображениям экологии и токсикологии обойтись более безопасными в этом отношении элементами, такими, как магний и особенно кальций. Исходя из этого, особенно предпочтительными являются растворимые соли этих элементов. Очень хорошие результаты получают также при использовании цинковых соединений.

Соли, соответственно солевидные соединения вышеуказанных элементов могут применяться в стехиометрических количествах или предпочтительно в меньших, чем стехиометрические, количествах по отношению к циангуанидину формулы 2, например, в молярных количествах от 0,001 до

2,0, прежде всего от 0,005 до 1,0 на моль циангуанидина II.

При использовании тяжелых металлов их количество должно быть минимальным и применять следует лишь каталитические количества, например, менее 0,6 моля на моль циангуанидина. При использовании солей магния и кальция особенно предпочтительно такое количество составляет 0,01 - 1,0, прежде всего 0,05 - 0,5 моля. Естественно, возможны также количества, превышающие стехиометрические по отношению к циангуанидину формулы 2, например, 1 - 2 моля на моль циангуанидина II, однако соображения экономичности говорят в пользу применения количеств, меньше стехиометрических.

Исходное вещество формулы 3 либо может быть образовано *in situ* из эфира карбоновой кислоты формулы 4 ( $R^2$  идентичен  $R^4$ ), либо его добавляют в реакционную смесь (предпочтительно в качестве растворителя). При одновременном использовании эдукта III в качестве растворителя рекомендуется выбирать соответственно спиртовой компонент в сложном эфире формулы 4 (т.е.  $R^2$  идентичен  $R^4$ ), чтобы избежать образования побочных продуктов.

Молярное соотношение между циангуанидином формулы 2 и спиртом формулы 3 составляет, как правило, 1 - 30, прежде всего 5 - 10.

Эфир карбоновой кислоты формулы 4 целесообразно применять в количестве от 0,5 до 10, прежде всего от 1 до 5 молей на моль циангуанидина 2. В качестве сложных эфиров формулы 4 среди особенно предпочтительных следует называть следующие соединения: эфиры  $C_1$ - $C_4$ алкан- либо галогеналканкарбоновой кислоты, например,  $C_1$ - $C_5$ алкиловые эфиры перфторированной либо перхлорированной  $C_1$ - $C_3$ карбоновой кислоты. Примерами указанных эфиров являются метиловый эфир уксусной кислоты, этиловый эфир уксусной кислоты, метиловый эфир пропионовой кислоты, этиловый эфир пропионовой кислоты, метиловый эфир трифторуксусной кислоты, метиловый эфир дифторуксусной кислоты, метиловый эфир фторуксусной кислоты, метиловый эфир трихлоруксусной кислоты, метиловый эфир дихлоруксусной кислоты, метиловый эфир хлоруксусной кислоты, этиловый эфир трифторуксусной кислоты, метиловый и этиловый эфир пентафторпропионовой кислоты, метиловый и этиловый эфир пентахлорпропионовой кислоты. С учетом целевого применения триазинов формулы 1 в качестве промежуточных продуктов для средств защиты растений наиболее предпочтительными исходными веществами формулы 4 являются метиловый эфир трифторуксусной кислоты и этиловый эфир трифторуксусной кислоты.

Взаимодействие соединений формулы 2 с соединениями формул 3 и 4 может осуществляться между самими этими веществами, т.е. без добавок инертных растворителей. При этом спирт  $R^2OH$  предпочтительно применяют одновременно в качестве растворителя. Согласно одному из наиболее предпочтительных вариантов выполнения в качестве основания в этих случаях выбирают соответствующий алкогольат.

Температура реакции находится в пределах

от 0 до 200°C, прежде всего в диапазоне от 20 до 150°C, особенно предпочтительна температура реакционной смеси при нагреве с обратным холодильником

Особых условий проведения реакции касательно давления не требуется, ее осуществляют преимущественно при атмосферном давлении либо при собственном давлении соответствующей реакционной среды

Реакцию можно проводить как в непрерывном режиме, так и в прерывистом. При непрерывном режиме работы реагенты вводят предпочтительно с помощью трубчатого реактора либо каскада реакторов с мешалками

Согласно одному из особенно предпочтительных вариантов осуществления способа по изобретению получение триазинов формулы 1 проводят без выделения промежуточных продуктов, например, следующим путем: сначала приготавливают смесь из циангуанидина формулы 1, сложного эфира формулы 4 и соли щелочноземельного металла либо солей других металлов (соответственно солевидных соединений) в количествах, меньше стехиометрических, в спирте  $R^2OH$ , служащем растворителем, затем вводят добавки основания, например, алкоголят щелочного металла, такого, как  $NaOR^2$  или  $KOR^2$ , после чего смесь нагревают с обратным холодильником

Как правило, после того, как в реакционной смеси больше не остается циангуанидина, реакцию по обычной методике заканчивают (например, с помощью тонкослойной хроматографии, жидкостной хроматографии высокого давления или же газовой хроматографии)

Дальнейшую переработку с целью получения продукта формулы 1 способа осуществляют, как правило, с помощью обычных методов, таких, как дистилляция, фильтрование, центрифугирование, или добавками воды и последующим экстрагированием

Полученные неочищенные продукты при необходимости могут подвергаться последующей очистке, например, путем кристаллизации, ректификации либо с помощью хроматографических методов

Триазины формулы 1, получаемые простым путем по способу согласно изобретению, представляет собой ценные промежуточные продукты для синтеза красителей, лекарственных средств и средств защиты растений, в частности гербицидов, описанных, например, в следующих публикациях: европейские патентные заявки EP-A 508348 и EP-A 111442 или в заявке Германии DE-A 4038430

Примеры синтеза

Пример 1

2-амино-4-метокси-6-трифторметил-1,3,5-триазин

21г (0,25 моля) N-циангуанидина, 3,4г (0,025 моля) безводного хлорида цинка и 160г (1,25 моля) метилового эфира трифторуксусной кислоты загружают в 400мл метанола, нагревают до температуры 50°C и в течение 10ч добавляют с помощью насоса 50г (0,27 моля) 30%-ного раствора метилата натрия. Затем растворитель практически полностью удаляют, остаток промывают

250мл воды и 250мл разбавленной соляной кислоты и сушат при 60°C / 20 мбар. Таким путем получают 43,2г (0,22 моля, 89%) 2-амино-4-трифторметил-6-метокси-1,3,5-триазина в виде бесцветного порошка (ЖХВД > 99 масс. %)  $T_{пл}$  161 - 163,5°C

Пример 2

2-амино-4-метокси-6-трифторметил-1,3,5-триазин

56,6г (0,5 моля) хлорида кальция (98%, порошкообразный) и 210г (2,5 моля) N-циангуанидина загружают в 2л метанола. При перемешивании нагревают с обратным холодильником и перемешивают при этом нагреве в течение 1 ч, после чего получают гомогенный раствор. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 640г (5,0 молей) метилового эфира трифторуксусной кислоты, далее, в течение 25 мин добавляют 450г (2,5 моля) раствора метанола натрия (30 масс. %-ный в метаноле), после чего выпадает белый осадок. После нагревания в течение 2ч с обратным холодильником смесь охлаждают до комнатной температуры и добавками концентрированной соляной кислоты устанавливают значение pH порядка 6. Затем метанол отгоняют, постепенно добавляют приблизительно 2л воды, отделяют выпавшие тонкокристаллические белые кристаллы и сушат их под вакуумом

Выход: 402,4г (2,07 моля, 83% от теории)

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (270МГц, CDCl<sub>3</sub>, TMS (внутренний стандарт),  $\sigma$  (част./млн)): 6,45 br (1H), 5,88 br (1H), 4,03 s (3H)

Пример 3

2-амино-4-метокси-6-трифторметил-1,3,5-триазин

84г (1 моль) циангуанидина и 100г (0,5 моля) ацетата меди загружают в 600 мл метанола и в течение 7 ч нагревают с обратным холодильником. После охлаждения до 20°C загрузочную смесь отсасывают, а твердый медный комплекс отделяют и сушат под вакуумом. 41,4г (0,1 моля) этого остатка загружают в 200мл метанола, в течение 15 мин по каплям добавляют 45г (0,25 моля) 30%-ного раствора метилата натрия. Затем по каплям добавляют 76,8г (0,6 моля) метилового эфира трифторуксусной кислоты и нагревают в течение 2ч с обратным холодильником. Смеси дают остыть до 40°C, отфильтровывают красновато-фиолетовое твердое вещество (28,6г) и концентрируют маточный раствор. Остаток промывают водой и сушат. В результате получают 16,4г (84,5 ммоль, 38%) вышеописанного триазина

Пример 4

2-амино-4-метокси-6-трифторметил-1,3,5-триазин

41,4г (0,1 моля) медного комплекса из примера 3 загружают в 300мл ДМФ и при температуре 20°C в течение 15 мин добавляют по каплям 51,2г (0,4 моля) метилового эфира трифторуксусной кислоты. Затем нагревают сначала в течение 1 ч до 50°C и продолжают нагревание еще в течение 5 ч до 90°C. Реакционный раствор синего цвета концентрируют и остаток смешивают со 100мл воды и 100мл разбавленной соляной кислоты. После отсасывания суспензии, промывки фильтровального осадка (коржа) и сушки остатка полу-

чают 23,4г (0,12 моля, 60%) вышеназванного триазина в виде бесцветного порошка

Пример 5

2-амино-4-этокси-6-трифторметил-1,3,5-триазин

8,4 г (0,1 моля) циангуанидина и 35,5г (0,25 моля) этилового эфира трифторуксусной кислоты загружают в 46г этанола и в течение 5 мин добавляют суспензию из 8,5г (0,125 моля) метилата натрия в 39,8г этанола. После введения добавки 5,66г (0,05 моля) хлорида кальция реакцию смесь в течение 7ч нагревают с обратным холодильником. Затем при температуре 20°C добавляют 0,5мл концентрированной соляной кислоты и удаляют этанол. Далее добавляют 100г воды и суспензию отсасывают. Остаток промывают 50 мл воды и сушат при 50°C / 20 мбар. Таким путем получают 18,6г (0,089 моля, 89%) 2-амино-4-этокси-6-трифторметил-1,3,5-триазина в виде бесцветного порошка (ЖХВД 99,8% поверхности,  $T_{пл}$  124 - 125°C)

Пример 6

2-амино-4-диформетил-6-метокси-1,3,5-триазин

Раствор из 1,9г (23 ммоль) N-циангуанидина и 2,6г (23 ммоль) хлорида кальция в 50мл метанола перемешивают в течение 90 мин при нагревании с обратным холодильником. После охлаждения ре-

акционной смеси до 20 - 25°C в нее сначала быстро добавляют по каплям 5,0г (45 ммоль) метилового эфира дифторуксусной кислоты, а затем медленно 4,1г (23 ммоль) раствора метанолята натрия (30 масс %-ный в метаноле), после чего выпадает белый осадок. После перемешивания в течение 2ч при одновременном нагревании с обратным холодильником летучие компоненты удаляют в водоструйном вакууме при температуре ванны 40°C, остаток распределяют между 100мл воды и 100мл этилового эфира уксусной кислоты, органическую фазу отделяют и сушат ее над  $MgSO_4$ . После удаления растворителя при 40°C в водоструйном вакууме получают указанное в заголовке соединение в виде масла с незначительным количеством примесей (1,1г, 6,3 ммоль, 28% от теории), которое при необходимости можно кристаллизовать растиранием с помощью смеси простой эфир / гексан (объем / объем = 1 / 3).

$^1H$ -ЯМР-спектр (400МГц,  $CDCl_3$ , TMC (внутренний стандарт),  $\sigma$  (част / млн)) 7,44 br (1H), 6,97 br (1H), 6,27 t ( $^2J_{HF} = 55$ Гц, 1H), 3,96 s (3H)

$^{13}C$ -ЯМР-спектр (100МГц,  $CDCl_3$  /  $CD_3S(O)CD_3$ , TMC (внутренний стандарт),  $\sigma$  (част / млн), протонный разрыв связи) 171,5 s (C-OCH<sub>3</sub>), 169,8 t (C-CHF<sub>2</sub>,  $^2J_{CF} = 25$ Гц), 168,8 s (C-NH<sub>2</sub>), 111,3 t (CHF<sub>2</sub>,  $^1J_{CF} = 243$ Гц), 54,7 s (OCH<sub>3</sub>)