

3. Christoph Grundmann*), Lieselotte Schwennicke und Elfriede Beyer: Über Triazine, V. Mitteil.**): Zur Kenntnis der Amino-triazine

[Aus dem Chemischen Institut der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, und aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität, Berlin]

(Eingegangen am 20. Oktober 1953)

Formamid und Formyl-guanidin kondensieren zu 2-Amino-1.3.5-triazin. Diese Reaktion ist jedoch nicht verallgemeinerungsfähig. Die verschiedenen anomalen Reaktionen des Aminotriazins und des 2-Amino-4.6-dimethyl-triazins führen zu dem Schluß, daß diese Verbindungen nicht die ihnen bisher zugeschriebene Struktur besitzen können, sondern als Imino-dihydro-triazine vorliegen müssen.

Die Entdeckung der hervorragenden chemotherapeutischen Wirkung heterocyclisch substituierter Sulfonamide hat den einen von uns vor längerer Zeit veranlaßt, sich mit der Darstellung von neuen Sulfanilsäure-Abkömmlingen heterocyclischer Amine zu beschäftigen¹⁾, wobei auch Derivate des 1.3.5-Triazins erhalten wurden²⁾. Die vorliegenden Ergebnisse orientierender Tierversuche zeigen jedoch, daß keinem dieser Triazinderivate irgendwelche über den Durchschnitt hinausgehende Wirkungen zukommen³⁾. Die Beschäftigung mit den noch wenig untersuchten Monoamino-triazinen hat aber zu einigen neuen Ergebnissen geführt.

2-Amino-1.3.5-triazin (I) ist bisher nur ausgehend von Cyanurchlorid dargestellt worden über das 4.6-Dichlor-2-amino-1.3.5-triazin (II), das entweder mit konz. Jodwasserstoffsäure und Phosphoniumjodid⁴⁾ oder neuerdings katalytisch⁵⁾ enthalogeniert wurde. Beide Verfahren liefern schlechte Ausbeuten, das erstere erwies sich aus unbekanntten Gründen häufig sogar als nicht reproduzierbar. Wir versuchten deshalb, ein besseres Darstellungsverfahren für Aminotriazin zu finden.

Dicyandiamid (III) kondensiert in heftiger, fast quantitativ verlaufender Reaktion mit wasserfreier Ameisensäure zum 4-Oxy-2-amino-1.3.5-triazin (IV)⁶⁾. Diese Verbindung, die wie ihre bereits bekannten höheren Homologen ausgesprochen amphotere Eigenschaften zeigt, ist unlöslich nicht nur in allen organischen Lösungsmitteln, sondern auch in den für heterocyclische Oxyverbindungen gebräuchlichen Halogenierungsmitteln. Hauptsächlich darauf

*) Gegenwärtige Anschrift: Ohio State University Research Foundation, Columbus 10, Ohio (U.S.A.).

***) IV. Mitteil.: Ch. Grundmann, H. Ulrich u. A. Kreutzberger, Chem. Ber. 86, 181 [1953].

¹⁾ Ch. Grundmann, Chem. Ber. 81, 1 [1948]; 82, 227 [1949].

²⁾ Franz. Pat. 872800 v. 23. 2. 1942 u. 876 296 v. 27. 7. 1942, Dtsch. Prior. v. 23. 5. 1939 (Deutsche Hydrierwerke A.G.); C. 1943 I, 1822, 1943 II, 1319.

³⁾ Privatmitteil. v. Dir. Dr. W. Hentrich, J. R. Geigy A.-G., Basel.

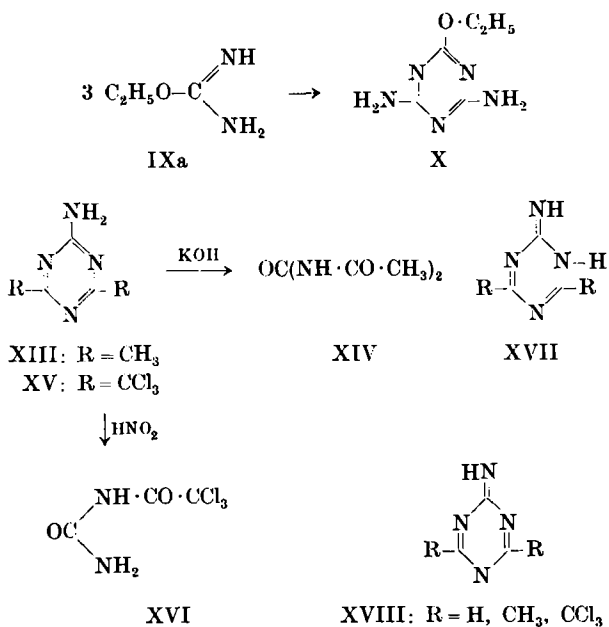
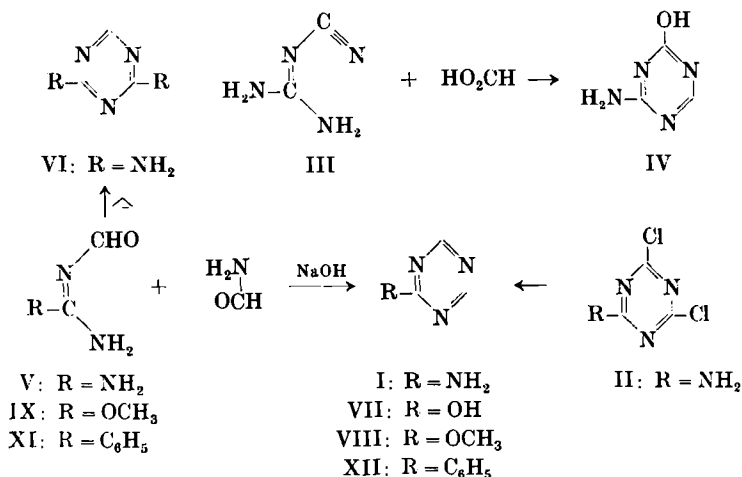
⁴⁾ O. Diels, Ber. dtsch. Chem. Ges. 32, 696 [1899].

⁵⁾ R. Hirt, H. Nidecker u. R. Berchtold, Helv. chim. Acta 33, 1365 [1950].

⁶⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 861 384 v. 29. 10. 1941 (Deutsche Hydrierwerke A.-G.); C. 1953, 3152.

führen wir das Scheitern zahlreicher Versuche zurück, die Oxygruppe durch Halogen zu ersetzen, was in analogen Fällen sonst leicht gelingt⁷⁾.

Formyl-guanidin (V) und Formamid sollten zum Amino-triazin I unter Wasserabspaltung kondensieren, doch beim Erhitzen einer Mischung dieser Stoffe auf 190–220° tritt nur die bereits von uns beschriebene Selbstkondensation des Formyl-guanidins ein unter Bildung von 2.4-Diamino-1.3.5-triazin (VI)⁸⁾. Durch Zusatz von alkalischen Kondensationsmitteln wie Natriumalkoholaten, Natriumamid, aber auch schon festem Natrium- oder



⁷⁾ Vergl. z.B. Brit. Pat. 693540 v. 28. 8. 1951 (American Cyanamid Co.).

⁸⁾ Ch. Grundmann u. E. Beyer, Chem. Ber. 83, 452 [1950].

Kaliumhydroxyd, läßt sich aber die Reaktion im gewünschten Sinne danken. Wenn auch die Ausbeuten an I trotz zahlreicher Versuche unter den verschiedensten Bedingungen nicht über 15% gesteigert werden konnten, so ist doch diese Darstellungsweise, bezüglich Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien und Bequemlichkeit der Ausführung, den bekannten Verfahren vorzuziehen⁹⁾.

Versuche, dieses neue Ringschlußverfahren zu verallgemeinern, sind alle negativ verlaufen. Formamid reagiert mit höheren Acyl-guanidinen nicht mehr, es entstehen nur die Selbstkondensationsprodukte der Acyl-guanidine, die 2.4-Diamino-6-alkyl-1.3.5-triazine (Guanamine). Das gleiche Bild ergibt sich bei der Reaktion von höheren Fettsäureamiden mit Formyl-guanidin. Außerdem beobachtet man noch Umacylierung zwischen dem Säureamid und dem Acyl-guanidin, so daß meist Gemische von homologen Diamino-alkyl-triazinen erhalten werden. Ersetzt man das Formyl-guanidin durch Formyl-harnstoff, $H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot CHO$, so entsteht nicht das erwartete 2-Oxy-1.3.5-triazin (VII). Das einzige identifizierbare Reaktionsprodukt ist Cyanursäure, offenbar gebildet durch Selbstkondensation des Formylharnstoffs unter Abspaltung von Formamid.

Um eine mögliche Störung durch die freie Carbonylgruppe des Formylharnstoffs zu vermeiden, sollte die Kondensation mit Isoharnstoff-methyläther ausgeführt werden, der bei analogem Verlauf 2-Methoxy-1.3.5-triazin (VIII) hätte liefern müssen. Doch schon der Versuch, Isoharnstoff-methyläther mit Ameisensäure-äthylester zum Formyl-isoharnstoff-methyläther (IX) umzusetzen, lieferte ein überraschendes Ergebnis: es entstand 6-Äthoxy-2.4-diamino-triazin (X).

Man hat sich den Reaktionsverlauf wohl so vorzustellen, daß zunächst eine Umalkylierung des Methoxy-Derivates durch das Äthylformiat stattfindet und dann die Verb. X durch Selbstkondensation von 3 Moll. Isoharnstoff-äthyläther (IXa) unter Abspaltung von Ammoniak und Alkohol X entsteht. Im Hinblick auf die unlängst beschriebene Antihistaminwirkung von Alkoxydiamino-triazinen¹⁰⁾ ist diese neue Synthese nicht ohne Interesse.

Aus Benzamidin und Äthylformiat konnte leicht das Formyl-benzamidin (XI) dargestellt werden, doch reagierte diese Verbindung unter den angewandten Bedingungen nicht mit Formamid zu dem unterdessen auf anderem Wege erhaltenen 2-Phenyl-1.3.5-triazin (XII)¹¹⁾, sondern wurde unverändert zurückgewonnen.

Leichter zugänglich als Amino-triazin ist 2-Amino-4.6-dimethyl-1.3.5-triazin (XIII), dessen Darstellung aus 2.4.6-Tris-trichlormethyl-triazin kürzlich verbessert werden konnte¹²⁾. Der Versuch, aus diesem Amin durch konz. Lauge die Aminogruppe abzuspalten und so, analog der Darstellung von 2-Oxy-4-amino-6-methyl-triazin aus 2.4-Diamino-6-methyl-triazin¹³⁾, 2-Oxy-4.6-dimethyl-1.3.5-triazin als einfachen Vertreter der kaum bekannten Mono-

⁹⁾ Lange nach Abschluß dieser Versuche (März 1942) ist uns, durch die Zeitumstände bedingt, das USA-Pat. 2334162 der American Cyanamid Co. (C. A. 38, 2667⁵ [1944]) bekannt geworden, das ein im wesentlichen gleiches Verfahren beschreibt.

¹⁰⁾ J. Controulis u. C. K. Banks, J. Amer. chem. Soc. 67, 1946 [1945]; W. M. Pearlman u. C. K. Banks, J. Amer. chem. Soc. 71, 1128 [1949].

¹¹⁾ Ch. Grundmann, H. Ulrich u. A. Kreutzberger, Chem. Ber. 86, 181 [1953].

¹²⁾ Ch. Grundmann u. G. Weisse, Chem. Ber. 84, 684 [1951].

¹³⁾ M. Nencki, Ber. dtsch. Chem. Ges. 9, 233 [1876].

oxytriazine zu erhalten, führte zur völligen Zerstörung des Triazinringes unter Bildung von Diacetyl-harnstoff (XIV) als einzig faßbarem Reaktionsprodukt, während die Behandlung mit konz. Schwefelsäure, die im oben genannten Falle Nencki das 2,4-Dioxy-6-methyl-triazin geliefert hatte, völlige Hydrolyse zu Ammoniak, CO_2 und Essigsäure bewirkte.

(C. Broche¹⁴) hat aus 2-Amino-4.6-bis-trichlormethyl-1.3.5-triazin (XV) durch Behandlung mit Salpetriger Säure eine Verbindung vom Schmp. 155° erhalten, der er die Formel $\text{C}_8\text{H}_2\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}_5$ gibt. Eine Nacharbeitung bestätigte seine experimentellen Befunde. Die Verbindung erwies sich jedoch als Trichloracetyl-harnstoff (XVI), entstanden durch weitgehende hydrolytische Aufspaltung des Triazins. Entsprechende Versuche, aus 2-Amino-1.3.5-triazin mit Laugen oder Salpetriger Säure die Aminogruppe durch eine Hydroxylgruppe zu ersetzen, führten, wie zu erwarten, auch hier zu völligem Abbau des Triazinringes.

Sowohl Amino-triazin wie Amino-dimethyl-triazin kuppeln im Gegensatz zu den analogen Verbindungen der Pyrimidinreihe nur äußerst schwierig mit aromatischen Sulfochloriden, im Falle des Amino-dimethyl-triazins gelingt selbst die Acetylierung mit Acetylchlorid nicht. Es mag hier erwähnt werden, daß auch beide Basen die Isonitril-Reaktion auf primäre Amine nicht geben.

Zusammenfassend lassen die zahlreichen anomalen Reaktionen der untersuchten Mono-amino-triazine nur den Schluß zu, daß zumindest die aliphatischen Vertreter dieser Reihe nicht als echte Aminoverbindungen, sondern in der isomeren Form von Imino-dihydro-triazinen (XVII und XVIII) vorliegen müssen, wobei wir auf Grund des alkalischen Abbaus von XIII besonders XVIII bevorzugen möchten. Zu ähnlichen Schlüssen in bezug auf das 2-Amino-1.3.5-triazin sind kürzlich A. Burger und E. D. Hornbaker¹⁵) gekommen, die ihre Befunde noch durch Vergleich der Ultraviolet-Absorptionsspektren verschiedener Triazin-Abkömmlinge gestützt haben¹⁶).

Beschreibung der Versuche¹⁷)

4-Oxy-2-amino-1.3.5-triazin (IV): 84 g Dicyandiamid und 120 ccm 100-proz. Ameisensäure werden in einem 1-l-Rundkolben mit aufgesetztem 1 m langem weiten Steigrohr auf dem Babotrichter bis gerade zum Beginn der Reaktion erhitzt, die unter Aufsieden äußerst heftig abläuft. Nötigenfalls kühlt man kurz in bereitstehendem Eiswasser. Andererseits soll die Reaktion nicht unnötig gebremst werden, da dann die Ausbeute absinkt. Zum Schluß erwärmt man noch 1 Stde. im Ölbad auf 120–130°, teigt den Kolbeninhalt mit Alkohol zu einem steifen Brei an, nutsch ab und wäscht das Produkt wiederholt mit Alkohol, Wasser und wieder mit Alkohol. Ausb. 38.5 g (34% d.Th.). Zur Analyse muß die Substanz, die hartnäckig Wasser festhält, längere Zeit bei 150° über Diphosphorpentoxyd getrocknet werden.

$\text{C}_3\text{H}_4\text{ON}_4$ (112.1) Ber. N 49.99 Gef. N 49.94, 50.20

Das so erhaltene Oxy-amino-triazin ist ein weißes, mikrokristallines Pulver, das sich oberhalb von 350° langsam zersetzt, ohne zu schmelzen; unlöslich in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, leicht löslich in verdünnten Säuren und Alkalien.

¹⁴) J. prakt. Chem. [2] 50, 116 [1894].

¹⁵) J. Amer. chem. Soc. 75, 4579 [1953].

¹⁶) Vergl. a. J. M. Klotz u. T. Askoumis, J. Amer. chem. Soc. 69, 801 [1947]; UV-Spektrum von 2-Amino-4.6-dimethyl-1.3.5-triazin s. Dipl.-Arbeit L. Schwennicke, Halle (Saale) 1951.

¹⁷) Alle Schmelzpunkte korrigiert.

2-Amino-1.3.5-triazin (I): 14.0 g Formyl-guanidin¹⁸⁾, 12 ccm Formamid und 0.2 g gepulvertes Natrium- oder Kaliumhydroxyd werden in einem 100 ccm-Säbel-Kolben im Ölbad zunächst auf 150–160° bis zur Bildung einer klaren Schmelze erhitzt. Man heizt dann das Ölbad auf 250–280°, wobei zwischen 195 und 205° ein farbloses Destillat übergeht, das schon in der Wärme zu einem Brei langer Nadeln erstarrt, die nach dem Erkalten auf Ton abgepreßt werden. Ausb. 2.1 g. Im Kolben verbleibt ein beträchtlicher, teilweise verkohlter Rückstand, unlöslich auch in kochendem Wasser. Besser als aus Wasser kristallisiert man das rohe Amino-triazin I aus der 10fachen Gewichtsmenge siedendem Pyridin um, wobei man die Verbindung in derben, kurzen Nadeln vom Schmp. 225–226° erhält.

$C_3H_4N_4$ (96.1) Ber. C 37.50 H 4.19 N 58.31 Gef. C 37.32 H 4.30 N 58.37

6-Äthoxy-2.4-diamino-1.3.5-triazin (X): 3.2 g Isoharnstoff-methyläther-Hydrochlorid¹⁹⁾ werden zur Überführung in die freie Base in 10 ccm absol. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0.73 g Natrium in 15 ccm absol. Alkohol versetzt. Nach dem Erkalten und Abfiltrieren des ausgeschiedenen Kochsalzes wird das Filtrat i. Vak. auf 5 ccm eingeeengt, mit 3 ccm Äthylformiat versetzt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, wobei sich Kristalle abscheiden. Nach dem Abkühlen wird das Äthoxy-diamino-triazin X abgesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen. Ausb. 1.2 g vom Schmp. 186–190°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Dioxan wird der Schmelzpunkt konstant bei 176° gefunden. Bereits Controulis und Banks¹⁰⁾ geben an, daß bei der Reinigung der Schmelzpunkt infolge Abtrennung von als Nebenprodukt entstehendem Ammelin sinkt. Ein nach ihren Angaben vorbereitetes Vergleichspräparat schmolz nach wiederholtem Umkristallisieren aus Dioxan bei 176–177° und hielt die Mischprobe.

$C_5H_9ON_5$ (155.2) Ber. N 45.14 Gef. N 44.54, 44.72

Formyl-benzamidin (XI): 10 g Benzamidin-Hydrochlorid werden in 15 ccm absol. Alkohol gelöst, eine Lösung von 1.5 g Natrium in 30 ccm absol. Alkohol zugegeben und vom sofort ausfallenden Natriumchlorid nach Abkühlen abgesaugt. Das Filtrat wird i. Vak. zur Sirupkonsistenz eingeeengt, 5 ccm Äthylformiat zugegeben und 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank wird das auskristallisierte Formyl-benzamidin abgesaugt und aus wenig absol. Alkohol umkristallisiert. Ausb. 1.9 g vom Schmp. 85–86°.

$C_8H_9ON_2$ (148.2) Ber. N 18.91 Gef. N 19.05

2-Amino-4.6-dimethyl-triazin (XIII): Zur Darstellung nach N. Tschervén-Iwanoff²⁰⁾ und Ch. Grundmann und G. Weisse¹²⁾ ist nachzutragen, daß man bei der Reaktion von XV mit Zink nach beiden Verfahren zinkhaltige Rohprodukte erhält, die sich durch Umkristallisieren aus Wasser oder organischen Lösungsmitteln nicht weiter reinigen lassen. Durch Sublimation i. Hochvak. gelingt es, aschefreie Präparate zu erhalten, die Ausbeute sinkt aber dabei auf ein Drittel des Rohproduktes. Die Reduktion von XV zu XIII gelingt auch mit Calcium-Zinkhydrid, Magnesiumpulver oder Aluminiumamalgam in Methanol bzw. Methanol-Formamid analog den früheren Angaben¹²⁾, ohne daß diese Verfahren jedoch ausbeutemäßig von Vorteil wären.

2-Amino-4.6-dimethyl-1.3.5-triazin-pikrat fällt beim Vermischen gesättigter wäßriger Lösungen von Pikrinsäure und der Base in zentimeterlangen, gelben Nadeln vom Schmp. 247° (Zers.) aus.

$C_8H_8N_4 \cdot C_6H_3O_7N_5$ (353.3) Ber. N 27.76 Gef. N 28.00, 28.12

2-Amino-4.6-dimethyl-1.3.5-triazin-Hydrochlorid entsteht als einziges faßbares Reaktionsprodukt beim Versuch der Acetylierung der freien Base mit Acetylchlorid in Pyridin nach D. M. Smith und W. M. D. Bryant²¹⁾. Bequemer erhält man die Ver-

¹⁸⁾ W. Traube, Ber. dtsh. Chem. Ges. **43**, 3588 [1910].

¹⁹⁾ J. Stieglitz u. R. McKee, Ber. dtsh. Chem. Ges. **33**, 1517 [1900].

²⁰⁾ J. prakt. Chem. [2] **46**, 142 [1892].

²¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **57**, 61 [1935].

bindung durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine gesättigte ätherische Lösung der Base in schwach gelblichen Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Eisessig oder Methanol-Äther bei 285° (Zers.) schmelzen.

$C_5H_8N_4 \cdot HCl$ (160.6) Ber. C 37.39 H 5.65 N 34.89 Cl 22.07
Gef. C 37.05 H 5.66 N 34.97 Cl 22.14

Alkalische Hydrolyse von XIII: 1.0 g Amino-dimethyl-triazin werden mit 10 ccm 40-proz. Kalilauge unter Kohlensäureausschluß 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei anfangs das Entweichen von Ammoniak deutlich zu bemerken ist. Unbeschadet einer entstandenen kristallinen Ausscheidung macht man nach dem Erkalten mit konz. Salzsäure kongosauer und verdünnt mit so viel Wasser, bis alles gelöst ist. Diese Lösung wird mit Äther im kontinuierlich arbeitenden Extraktor 24 Stdn. ausgezogen; sie hinterläßt nach Abdestillieren des Äthers 0.46 g (40% d.Th.) Diacetyl-harnstoff, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 152°–153.5° schmilzt und mit einem Literaturpräparat durch Mischschmelzpunkt identifiziert wird.

$C_5H_8O_3N_2$ (144.1) Ber. C 41.66 H 5.59 N 19.44
Gef. C 41.48, 41.53 H 5.63, 5.68 N 19.45

Eine analoge Behandlung von XIII mit gesätt. Barytlauge oder 2 n Natriumcarbonat läßt das Ausgangsmaterial unverändert.

Einwirkung von Di-stickstoff-trioxyd auf XV: Eine Lösung von 4.8 g Amino-bis-trichlormethyl-triazin in 170 ccm Chloroform wird mit Di-stickstofftrioxyd gesättigt. Während des Einleitens scheiden sich farblose Flocken aus, und die Lösung wird dunkelgrün. Nach Stehenlassen über Nacht wird die nunmehr braune Flüssigkeit durch Destillation vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand, gelbliche Nadeln, denen ein stark zu Tränen reizendes Öl anhaftet, auf Ton abgepreßt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol werden 0.48 g Trichloracetyl-harnstoff vom Schmp. 153 bis 154° erhalten und durch Mischschmelzpunkt mit einem Präparat anderer Herstellung²²⁾ identifiziert.

$C_3H_3O_2N_2Cl_3$ (205.4) Ber. C 17.54 H 1.47 N 13.64 Cl 51.78
Gef. C 17.64 H 1.52 N 13.60 Cl 51.76

²²⁾ Bequemer als nach den Literaturangaben erhält man Trichloracetyl-harnstoff, wenn man eine Mischung von je 1 Mol. Harnstoff, Trichloressigsäure und Diphosphorpentoxyd 5 Min. über freier Flamme schmilzt, die Schmelze in viel Wasser gießt und das Unlösliche nach Abfiltrieren aus Alkohol umkristallisiert; Schmp. 155°.