

Alfred Kreutzberger (4) und Barbara Richter

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin,
Mainz, Deutschland

Eingegangen am 4. März 1982

Durch die nucleophile Substitution eines Chloratoms in 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**) mittels Halogenphenolen (**2a-f**) werden die 2-Chlor-4-diethylamino-6-halogenphenoxy-1,3,5-triazine (**3a-f**) zugänglich. In Strukturtyp **3** finden sich Vertreter mit antimykotischer Wirksamkeit.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 337 (1983).

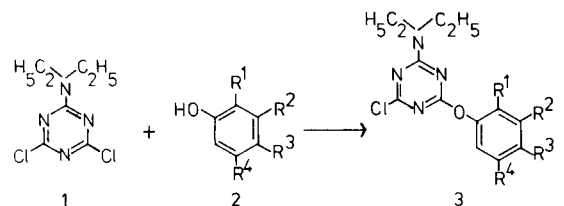
In einer Reihe von antimykotischen Wirkstoffen findet sich als gemeinsames Strukturcharakteristikum ein aromatischer Stickstoffheterocyclus, wie in dem Fungizid 2,6-Dichlor-3,5-dicyan-4-phenylpyridin (**5**) oder dem Dermatophyten hemmenden Pyrrolnitrin (**6**). Unsere in Anlehnung an solche Leitmotive bisher durchgeführte Suche nach möglichen Beziehungen zwischen Struktur und antimykotischer Wirksamkeit (**7-9**) ist nunmehr durch Einbeziehung weiterer Heterocyclen, wie des 1,3,5-Triazinsystems, intensiviert worden. Insbesondere ist die zusätzliche Einbeziehung weiterer, in bekannten Antimykotika bewährter Partialstrukturen, wie Halogen- (**10,11**) und Sauerstofffunktionen (**12,13**), in den zu entwickelnden Strukturverband angestrebt worden.

Erste Verwirklichung hat dieses Synthesziel in der zu den phenylkernchlorierten 2-Chlor-4-diethylamino-6-phenoxy-1,3,5-triazinen **3a-c** führenden nucleophilen Substitution eines Chloratoms in 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**) durch 2-, 3- und 4-Chlorphenol (**2a-c**) gefunden. In Anlehnung an die in zahlreichen antimykotischen Wirkstoffen auftretende Methoxygruppe, wie in dem oral einsetzbaren und systemisch wirkenden Griseofulvin (**14**) oder dem gegen *Fusicladium dendriticum* und *Cladosporium fulvum* gerichteten (**7**) 2-Methoxy-4,6-bis(trifluormethyl)pyrimidin (**15**) wurde durch Umsetzung von **1** mit 2-Chlor-5-methoxyphenol (**2d**) das 2-Chlor-4-(2-chlor-5-methoxyphenoxy)-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3d**) entwickelt. Ferner motiviert durch die Gegenwart anderer Halogene in antimykotischen Wirkstoffen, wie in dem *Phytophthora infestans*, *Fusarium nivale* und *Helminthosporium gramineum* hemmenden (**16**) 4-Amino-5-(4-fluorphenyl)pyrimidin (**17**) oder dem gegen *Phytophthora infestans* gerichteten 4,7-Dibrom-6-nitro-2,1,3-benzothiadiazol (**18**), sind durch Umsetzung von **1** mit 4-Bromphenol (**2e**) und 4-Iodphenol (**2f**) das 2-(4-Bromphenoxy)-4-chlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3e**) und 2-Chlor-4-diethylamino-6-(4-iodphenoxy)-1,3,5-triazin (**3f**) dargestellt worden.

Methodisch wurden optimale Reaktionsbedingungen in der tropfenweisen Zugabe von 5molarer Natronlauge zu einer Lösung von **1** und **2** in Aceton unter ständigem Rühren gefunden. Bei dieser Verfahrensweise begann die

anfangs klare Lösung durch ausfallendes Natriumchlorid sich einzutrüben. Der Reaktionsverlauf wurde durch regelmäßige Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Ether/Petrolether (30-40°) (1:4) als Laufmittel verfolgt und so für jede zu synthetisierende Verbindung die geeignete Reaktionstemperatur festgelegt. Um befriedigende Ausbeuten in einer vertretbaren Reaktionszeit zu erzielen, mußte jedoch die Temperatur in einigen Fällen so gesteigert werden, daß neben dem erwünschten Produkt in geringem Maße auch 2-Diethylamino-4,6-dihalogenphenoxy-1,3,5-triazin als Nebenprodukt gebildet wurde. Die günstigste Reaktionstemperatur lag im allgemeinen zwischen 25° und 40°. Die so dargestellten Triazine wurden durch Aufgießen der Reaktionsmischung auf Eiswasser isoliert. Sofern Substanzen hierbei als Öl anfielen, wurden sie durch Etherextraktion aus dem Wasser/Acetongemisch isoliert. Die erhaltenen Rohproduktgemische wurden jeweils von nichtumgesetztem **1** und dem als Nebenprodukt entstandenen 2-Diethylamino-4,6-dihalogenphenoxy-1,3,5-triazin durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ether/Petrolether (40-60°)-Gemischen getrennt.

Formelschema 1



2,3	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	Cl	H	H	H
b	H	Cl	H	H
c	H	H	Cl	H
d	Cl	H	H	OCH ₃
e	H	H	Br	H
f	H	H	I	H

Strukturtyp **3** läßt sich durch die spektroskopischen Daten untermauern. So werden im Infrarotspektrum bei 3060 cm^{-1} die zum Teil nur sehr schwach erscheinenden Banden der aromatischen CH-Valenzschwingung beobachtet. Im Bereich zwischen 2880 und 3000 cm^{-1} manifestieren sich die Absorptionsbanden der CH-Valenzschwingungen der aliphatisch gebundenen H-Atome. Bei dem Methoxyderivat **3d** findet sich eine zusätzliche CH-Valenzschwingung (19) bei 2840 cm^{-1} . Die aufgrund von Untersuchungen an 1,3,5-Triazin (20), 2,4-Diamino-6-phenoxy-1,3,5-triazin (21) und 2-Chlor-4,6-diphenoxy-1,3,5-triazin (22) für den Triazinring erwarteten Banden erscheinen bei 1580, 1380, 1320 und 820, für die Aryl-ethergruppierung bei 1220 cm^{-1} . Für die durch ein Chloratom *p*-substituierte Phenoxyverbindung **3c** werden Banden bei 1590, 1490, 1170 und 1008 cm^{-1} (23) beobachtet.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen die dargestellten *s*-Triazin-derivate **3a-f** die aufgrund ihrer Struktur zu erwartenden Signale (24). Durch die Protonen der allen Verbindungen gemeinsamen Diethylaminogruppe werden für beide Ethylgruppen unterschiedliche Resonanzsignale hervorgerufen. So finden sich in den Spektren 2 Triplets bei 1,0 und 1,3 sowie 2 Quartetts bei 3,3 und 3,5 ppm. Gründe für die unterschiedliche Resonanzlage der beiden Ethylgruppen sind in dem unsymmetrischen Aufbau der Moleküle und der nicht freien Drehbarkeit der Diethylaminogruppe zu suchen. Die Protonen der substituierten Phenoxyreste rufen Resonanzsignale bei 6,6-7,6 ppm hervor.

Die zur weiteren Sicherung der Struktur der dargestellten Verbindungen **3a-f** aufgenommenen Massenspektren zeigen die für Diethylamino-1,3,5-triazine typischen Zerfallsionen (25-27). Basispeak der Massenspektren von **3a-f** ist das aus der Abspaltung eines Chlorradikals resultierende Ion $\text{M} - \text{Cl}$. Wesentliche Fragmentierungsprozesse beinhalten die Abspaltung eines Methyl-, Ethyl- und Chlorradikals aus dem Molekülion. Charakteristisch ist ferner eine der Methylabspaltung folgende McLafferty-Umlagerung der zweiten Ethylgruppe und das aus der Spaltung der aromatischen Etherbindung resultierende Fragment C_6H_5 .

Bei der Prüfung auf biochemische Eigenschaften zeigte sich innerhalb des Strukturtyps **3** antimykotische Wirksamkeit. Insbesondere vermag **3f** einen markanten Hemmeffekt gegen *Corticium solani* auszuüben.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktsapparatur nach Linström bestimmt und unkorrigiert angegeben. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 237 und 421 an Kaliumbromid-Preßlingen. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Kernresonanzspektrometer Varian A-60 und T-60 (60 MHz und TMS als innerer Standard), die Massenspektren mit einem Massenspektrometer Varian CH-7, aufgenommen. Dünnschicht- und Säulenchromatographie wurden an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt.

2-Chlor-4-(2-chlorphenoxy)-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3a**).

Eine Lösung von 2,2 g (10 mmol) 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**) und 1,28 g (10 mmol) 2-Chlorphenol (**2a**) in 70 ml Aceton wird mit 2 ml fünfmoлярer Natronlauge tropfenweise versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Beim Versetzen dieser Mischung mit 200 ml Eiswasser fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und wiederholt aus Aceton umkristallisiert wird. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Petrolether (40-60°)-Gemischen steigender Polarität wird das vorgereinigte Rohprodukt von Ausgangs- und Nebenprodukten befreit. Bei einem Gemischverhältnis von 5% Ether/95% Petrolether können 2,4 g (76% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 53° isoliert werden; IR (Kaliumbromid): 3060 (aromatisches CH), 2970 (aliphatisches CH), 1600 und 1580 (Benzol, Triazin C=C, C=N), 1220 (Arylether), 770 cm^{-1} (CCl); $^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,0 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1,15 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3,3 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 3,55 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 6,9-7,4 (m, 4H, H des *o*-substituierten Phenylrings); MS (70 eV): m/e = 312 (41,7%, M⁺); 297 (35,3%, M - CH₃); 283 (35%, M - C₂H₅); 277 (100%, M - Cl); 269 (31,3%, 297 - C₂H₄); 111 (33,1%, C₆H₄Cl). Anal. Ber. für C₁₃H₁₄Cl₂N₄O (313,2): C, 49,86; H, 4,51; N, 17,89; Gef.: C, 50,23; H, 4,47; N, 17,88.

2-Chlor-4-(3-chlorphenoxy)-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3b**).

Gemäß **3a** werden 2,2 g (10 mmol) 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**), 1,28 g (10 mmol) 3-Chlorphenol (**2b**) und 2 ml fünfmoлярer Natronlauge bei 40° 4 Tage gerührt und anschließend analog **3a** aufgearbeitet. Es werden 2,5 g (80% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 58° erhalten; IR (Kaliumbromid): 3050 (aromatisches CH), 2970 (aliphatisches CH), 1600 und 1576 (Benzol, Triazin C=C, C=N), 1210 (Arylether), 780 cm^{-1} (CCl); $^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,05 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1,2 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3,3 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 3,6 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 6,9-7,4 (m, 4H, H des *m*-substituierten Phenylrings); MS (70 eV): m/e = 312 (48,8%, M⁺); 297 (43,9%, M - CH₃); 283 (41,5%, M - C₂H₅); 277 (100%, M - Cl, m^* ber. 245,9 m^* gef. 246,0); 269 (24,4%, 297 - C₂H₅); 111 (24,4%, C₆H₄Cl).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₄Cl₂N₄O (313,2): C, 49,86; H, 4,51; N, 17,89. Gef.: C, 50,04; H, 4,45; N, 17,79.

2-Chlor-4-(4-chlorphenoxy)-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3c**).

Eine Lösung von 11 g (50 mmol) 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**), 6,4 g (50 mmol) 4-Chlorphenol (**2c**) und 10 ml fünfmoлярer Natronlauge in 100 ml Aceton wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung gemäß **3a** resultieren 15,9 g (93,1% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 63° ; IR (Kaliumbromid): 3060 (aromatisches CH); 2980 (aliphatisches CH); 1600 und 1580 (Benzol, Triazin C=C, C=N); 1210 cm^{-1} (Arylether); $^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,1 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1,25 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3,35 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 3,6 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 6,9-7,45 (m, 4H, H des *p*-substituierten Phenylrings); MS (70 eV): m/e = 312 (23,5%, M⁺); 297 (18,2%, M - CH₃); 283 (23,5%, M - C₂H₅); 277 (100%, M - Cl, m^* ber. 245,9 m^* gef. 246); 269 (20,6%, 297 - C₂H₅); 111 (24,1%, C₆H₄Cl).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₄Cl₂N₄O (313,2): C, 49,86; H, 4,51; N, 17,89. Gef.: C, 50,13; H, 4,49; N, 17,17.

2-Chlor-4-(2-chlor-5-methoxyphenoxy)-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3d**).

2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**), (2,2 g, 10 mmol), 1,58 g (10 mmol) 2-Chlor-5-methoxyphenol (**2d**) und 2 ml fünfmoлярer Natronlauge in 70 ml Aceton werden gemäß **3a** miteinander zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Es werden 2,3 g (67,7% d. Th.) **3d** von Schmp. 63° erhalten; IR (Kaliumbromid): 3060 (aromatisches CH); 2970 (aliphatisches CH); 2840 (OCH₃); 1600 (Benzol, Triazin C=C, C=N); 1230 (Phenyl-O-CH₃); 1210 cm^{-1} (Triazin-O-Phenyl); $^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,0 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃); 1,15 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃); 3,3 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃); 3,55 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃); 3,7 (s, 3H, O-CH₃); 6,5-6,8 (m, 2H, Phenyl-H); 7,1-7,25 (m, 1H, Phenyl-H); MS (70 eV): m/e = 342 (4%, M⁺); 327 (6,5%, M - CH₃); 313 (5%, M - C₂H₅); 307 (100%, M - Cl); 299 (6,6%, 327 - C₂H₄).

Anal. Ber. für C₁₄H₁₆Cl₂N₄O₂ (343,2): C, 49,00; H, 4,70; N, 16,32. Gef.: C, 49,29; H, 4,70; N, 16,31.

2-(4-Bromphenoxy)-4-chlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3e**).

Wie unter **3a** reagieren 10 g (50 mmol) 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**), 7,25 g (50 mmol) 4-Bromphenol (**2e**) und 10 ml fünf-molarer Natronlauge in 100 ml Aceton innerhalb von 14 Tagen bei Raumtemperatur miteinander. Nach Etherextraktion und Säulenchromatographie resultieren 14,1 g (79,2% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 82°; IR (chloroform): 2990 (aliphatisches CH); 1580 cm⁻¹ (Benzol, Triazin C=C, C=N); ¹H-NMR (deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,1 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1,25 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3,35 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 3,6 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 6,8-7,6 (m, 4H, H des *p*-substituierten Phenylrings); MS (70 eV): m/e = 356 (36,7%, M⁺); 341 (27,5%, M - CH₃); 327 (23,5%, M - C₂H₅); 321 (100%, M - Cl, m* ber. 289,4 m* gef. 289,4); 313 (28%, 327 - C₂H₅); 155 (19,6%, C₆H₄Br).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₄BrClN₄O (357,6): C, 43,66; H, 3,95; N, 15,67. Gef.: C, 43,81; H, 3,97; N, 15,68.

2-Chlor-4-diethylamino-6-(4-iodphenoxy)-1,3,5-triazin (**3f**).

Durch Umsetzung von 2,2 g (10 mmol) 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**) mit 2,2 g (10 mmol) 4-Iodphenol (**2f**) und 2 ml fünf-molarer Natronlauge in 70 ml Aceton bei 25° innerhalb von 7 Tagen resultieren nach Aufarbeitung analog **3a** 3,1 g (77% d. Th.) **3f** vom Schmp. 85°; IR (Kaliumbromid): 2990 (aliphatisches CH); 1600 und 1580 (Benzol, Triazin C=C, C=N); 1220 cm⁻¹ (Arylether); ¹H-NMR (deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,1 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1,2 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3,35 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 3,55 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 6,65-7,65 (m, 4H, H des *p*-substituierten Phenylrings); MS (70 eV): m/e = 404 (26,6% M⁺); 389 (11,8%, M - CH₃); 375 (14,7%, M - C₂H₅); 369 (100%, M - Cl, m* ber. 337,0 m* gef. 337,0); 361 (10,3%, 289 - C₂H₅); 203 (11,8% 369 - C₆H₄I).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₄ClIN₄O (404,6): C, 38,59; H, 3,49; N, 13,85. Gef.: C, 38,65; H, 3,50; N, 13,82.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanurchloridbasis.

LITERATUR UND NOTEN

(1) Herrn Prof. Dr. H. Rochelmeyer, Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, mit besten Wünschen zum 75. Geburtstag gewidmet.

(2) **13**. Mitteilung: A. Kreutzberger und B. Richter, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, (im Druck).

(3) **14**. Mitteilung: A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, *Ann. Chem.*, 532 (1981).

(4) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 8. Internationalen Kongreß der Heterocyclischen Chemie, Graz/Österreich, August 1981.

(5) E. Merck AG (Erf. G. Mohr, K. Niethammer, S. Lust und G. Schneider), D.A.S. 1182896 (2. April 1963); *Chem. Abstr.*, **62**, 4012h (1965).

(6) H. Imanaka, M. Kousaka, G. Tamura und K. Arima, *J. Antibiot. Ser. A*, **18**, 207 (1965).

(7) A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, *Arzneim.-Forsch.*, **28**, 235 (1978).

(8) A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **312**, 486 (1979).

(9) A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, *ibid.*, **313**, 260 (1980).

(10) J. L. Rankin, W. L. Dobes, J. W. Jones und H. S. Alden, *South. Med. J.*, **44**, 616 (1951).

(11) N. G. Clark, A. F. Hams, D. J. Higgons und H. A. Stevenson, *Chem. Ind. (London)*, 572 (1960).

(12) A. Stenderup, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **36**, 361 (1955).

(13) G. Schmidt-Kastner, *Ann. Chem.*, **668**, 122 (1963).

(14) I. F. Grove, *Q. Rev., Chem. Soc.*, **17**, 1 (1963).

(15) A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **310**, 56 (1977).

(16) A. Kreutzberger und K. Burgwitz, *ibid.*, **313**, 906 (1980).

(17) A. Kreutzberger und D. Wiedemann, *Ann. Chem.*, 537 (1977).

(18) J. J. van Daalen, J. Daams, H. Koopman und A. Tempel, *Rec. Trav. Chim.*, **86**, 1159 (1967).

(19) A. R. Katritzky und N. A. Coats, *J. Chem. Soc.*, 2062 (1959).

(20) A. Kreutzberger, *Fortschr. Chem. Forsch.*, **4**, 273 (1963).

(21) W. M. Padgett und W. M. Hammer, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 803 (1958).

(22) H. K. Reimschüssel und N. J. McDevitt, *ibid.*, **82**, 3756 (1960).

(23) A. R. Katritzky und P. Simmons, *J. Chem. Soc.*, 2051 (1959).

(24) E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Springer Verlag, Berlin 1970.

(25) P. A. Leclercq und C. Pacakova, *J. Chromatogr.*, **178**, 193 (1979).

(26) J. A. Ross und B. G. Tweedy, *Org. Mass Spectrom.*, **3**, 219 (1970).

(27) J. Jörg, R. Houriet und G. Spittler, *Monatsh. Chem.*, **57**, 1064 (1966).

English Summary.

Through the nucleophilic substitution of one chlorine atom in 2,4-dichloro-6-diethylamino-1,3,5-triazine (**1**) by halophenols (**2a-f**) the 2-chloro-4-diethylamino-6-halophenoxy-1,3,5-triazines (**3a-f**) are accessible. Structure **3** comprises representatives exhibiting antimycotic activity.