

Heterocyclen, 51. Mitt.:

Synthesen einiger disubstituierter 1,3,5-Triazine

Von

J. Kobe, B. Stanovnik und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für Organische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 27. Februar 1967)

Von 2-Mercapto-4-methoxy-6-morpholino-1,3,5-triazin ausgehend wurde eine Reihe disubstituierter 1,3,5-Triazine mit verschiedenen funktionellen Gruppen synthetisiert.

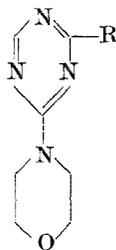
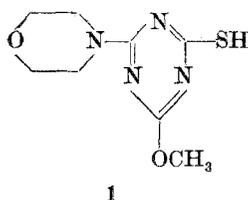
2-Mercapto-4-methoxy-6-morpholino-1,3,5-triazine has been used as starting material for the synthesis of several disubstituted 1,3,5-triazines with different functional groups.

In einer früheren Mitteilung dieser Reihe¹ haben wir Synthesen von trisubstituierten 1,3,5-Triazinen und einigen Derivaten beschrieben. In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns mit der Darstellung einiger disubstituierter 1,3,5-Triazine, die wegen reaktionsfähiger Gruppen für weitere Umsetzungen geeignet sind.

Als Ausgangssubstanz diente uns das schon früher beschriebene¹ 2-Mercapto-4-methoxy-6-morpholino-1,3,5-triazin (**1**)². Durch Entschwefelung mit *Raney*-Ni wurde 2-Methoxy-4-morpholino-1,3,5-triazin (**2 a**) erhalten; seine Methoxygruppe wurde mittels Salzsäure in das entsprechende Hydroxytriazin übergeführt oder durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat gegen die Hydrazino-Gruppe ausgetauscht. Dieselbe Verbindung (**2 d**) konnte auch aus dem Chlorotriazin (**2 c**) durch Hydrazinolyse in fast gleicher Ausbeute erhalten werden. Aus dem Hydroxytriazin in mäßiger Ausbeute zugängliches Chlorotriazin (**2 c**) kann durch nucleophile

¹ *M. Jelenc, J. Kobe, B. Stanovnik und M. Tišler, Mh. Chem.* **97**, 1713 (1966).

² Obwohl diese und andere in dieser Veröffentlichung beschriebene Verbindungen einfachheitshalber als Hydroxy- oder Mercaptotriazine bezeichnet sind, liegen sie eigentlich in der Form eines cyclischen Amids bzw. Thioamids vor.



- | | |
|---|---|
| 2 a: R = OCH ₃ | f: R = NHN=CHCH ₃ |
| b: R = OH | g: R = SH |
| c: R = Cl | h: R = SCH ₃ |
| d: R = NHNH ₂ | i: R = SCH ₂ COOH |
| e: R = NHN=CHC ₆ H ₅ | j: R = NHNHCSNHC ₆ H ₅ |
| | k: R = NH ₂ |

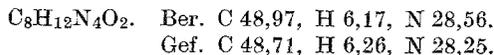
Substitutionen mit Ammoniak oder mit KHS-Lösung in die entsprechenden Amino- oder Mercapto-Derivate (**2 k** und **2 g**) übergeführt werden. Die letztgenannte Verbindung wurde auch aus dem Hydroxytriazin mittels P₄S₁₀ erhalten, jedoch in schlechter Ausbeute.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroschmelzpunktapparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert. Das NMR-Spektrum wurde mit Hilfe eines Varian-A-60-Apparates aufgenommen (*TMS* als interner Standard).

1. 2-Methoxy-4-morpholino-1,3,5-triazin (**2a**)

Zu einer Lösung von 1 g 2-Mercapto-4-methoxy-6-morpholino-1,3,5-triazin¹ (**1**) in 10 ml Wasser und 0,7 ml konz. NH₃ wurden 4 g *Raney-Ni*³ zugefügt. Das Gemisch wurde 1 Stde. gerührt und zum Sieden erhitzt. Die Suspension wurde heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Äthanol 2mal gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der feste Rückstand aus *n*-Hexan umkristallisiert. Ausb. 79% d. Th., Schmp. 75–78°. Das NMR-Spektrum dieser Verbindung (in CCl₄) ist im völligen Einklang mit der Struktur. Es zeigt ein Singlett des aromatischen Protons bei $\tau = 1,76$; den Protonen der Methyl-Gruppe und —CH₂-Gruppen entsprechen die τ -Werte von 6,13 und 6,24 (Multiplett).

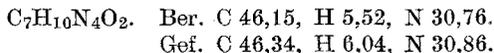


2. 2-Hydroxy-4-morpholino-1,3,5-triazin (**2b**)

In 1,5 ml sied. konz. HCl wurde 1 g **2a** gelöst und die Lösung 10 Min. zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch 6 Stdn. bei Raumtemp. sich selbst überlassen, 10 ml absol. Äthanol zugefügt und mit Eis gekühlt. Nach mehrstündigem Stehen auf Eis fiel etwa die Hälfte des Produktes

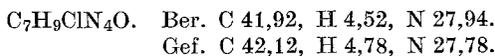
³ *D. J. Brown, J. Soc. Chem. Ind.* **69**, 353 (1950).

aus. Aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Rohprodukt mit einer kleinen Menge absol. Äthanol vermischt und abfiltriert. Die Kristallisation erfolgte aus Wasser. Ausb. 93% d. Th., Schmp. 310—315° (ziemlich starke Sublimation).



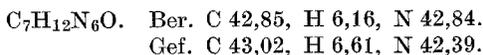
3. 2-Chlor-4-morpholino-1,3,5-triazin (2c)

Ein Gemisch aus 2,6 g **2b**, 2,4 ml Triäthylamin und 9 ml POCl₃ wurde 1 Stde. auf 100° erhitzt. Die rotgefärbte Lösung wurde im Vak. fast bis zur Trockne eingedampft und das zurückgebliebene Öl auf Eis gegossen. Das gelbe Rohprodukt wurde abgetrennt (1 g) und aus dem Filtrat nach Extraktion mit CHCl₃ noch 0,2 g des Rohproduktes gewonnen. Aus *n*-Hexan farblose Kristalle, Schmp. 95°, Ausb. 42% d. Th.



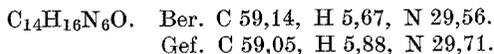
4. 2-Hydrazino-4-morpholino-1,3,5-triazin (2d)

a) In eine sied. Lösung von 0,95 g Hydrazinhydrat (80%) in 20 ml Methanol wurde 1 g **2c** portionsweise eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit einer kleinen Menge kalten Wasser versetzt. Die abfiltrierten Kristalle wurden durch Sublimation bei 160°/0,1 mm oder Kristallisation aus Methanol gereinigt. Schmp. 186—188°, Ausb. 92% d. Th.

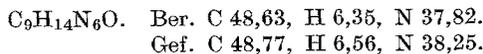


b) 0,5 g **2a** gingen in 2,5 ml sied. Hydrazinhydrat in Lösung; dann schied sich das Umsetzungsprodukt aus. Nach 30 Min. wurde das Rohprodukt (0,45 g, 90% d. Th.) abfiltriert. Nach Sublimation Schmp. 186—188°; der Mischschmp. mit dem nach Verfahren a) hergestellten Produkt zeigte keine Depression.

Die entsprechende *Benzyliden-Verbindung* (**2e**) wurde auf die übliche Weise dargestellt. Aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 220—222°.



Das *Äthyliden-Derivat* (**2f**) wurde analog bereitet. Schmp. 185—187° (aus Wasser) (Mischschmp. mit der Ausgangssubstanz: Depression), Ausb. 47% d. Th.



5. 2-Mercapto-4-morpholino-1,3,5-triazin (2g)

a) Eine Suspension von 1 g **2b** und 3,6 g P₄S₁₀ in 50 ml Pyridin wurde 1 Stde. zum Sieden erhitzt; dann wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand auf 50 g Eis gegossen. Die entstandene wäßrige Lösung wurde auf dem Wasserbade 2 Stdn. (bis zur Beendigung der H₂S-Entwicklung) erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht schieden sich Kristalle aus, die aus Äthanol umkristallisiert

oder durch Auflösen in verd. NaOH und Fällern mit HCl gereinigt werden. Schmp. 250—252°, Ausb. 22% d. Th.

$C_7H_{10}N_4OS$. Ber. C 42,42, H 5,09, N 28,27, S 16,15.
Gef. C 42,75, H 5,29, N 28,32, S 16,22.

b) In eine äthanol. Lösung von KOH (0,35 g in 10 ml) leitet man H_2S bis zur Sättigung ein. In diese Lösung wurden 0,5 g **2c** eingetragen und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wurde das erhaltene Kaliumsalz der Mercapto-Verbindung in Wasser gelöst und das nach Ansäuern ausgefallene Rohprodukt (0,39 g) abfiltriert. Die Reinigung erfolgte, wie unter a) beschrieben. Schmp. 250—252° und Mischschmp. mit der unter a) bereiteten Verbindung ohne Depression, Ausb. 83% d. Th.

6. 2-Methylmercapto-4-morpholino-1,3,5-triazin (**2h**)

Diese Verbindung wurde durch Methylierung von **2g** mit CH_3J in $NaOCH_3$ -Lösung in der üblichen Weise hergestellt. Aus *n*-Hexan farblose Kristalle, Schmp. 91—92°, Ausb. 90% d. Th.

$C_8H_{12}N_4OS$. Ber. C 45,28, H 5,70, N 26,40, S 15,07.
Gef. C 45,20, H 5,76, N 26,18, S 14,95.

7. 4-Morpholino-1,3,5-triazinyl-2-(*S*-mercaptoessigsäure) (**2i**)

0,2 g Thioglykolsäure wurden in 3 ml 10proz. NaOH gelöst und mit einer äthanol. Lösung von 0,5 g **2c** versetzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade 45 Min. zum Sieden erhitzt, im Vak. bis fast zur Trockne eingedampft. Mit konz. HCl wurde das Rohprodukt ausgefällt und nach Umkristallisieren aus Äthylacetat—*n*-Hexan (1 : 1) die farblose Verbindung analysenrein erhalten. Ausb. 68% d. Th., Schmp. 150—152°.

$C_9H_{12}N_4O_3S$. Ber. C 42,19, H 4,72, N 21,87, S 12,49.
Gef. C 42,10, H 4,67, N 21,88, S 12,37.

8. 2-Morpholino-4-(4'-phenylthiosemicarbazido)-1,3,5-triazin (**2j**)

1 g **2d** wurden in 20 ml Äthanol bei ungefähr 60° gelöst und die Lösung mit 0,685 g Phenylisothiocyanat versetzt. Beim langsamen Abkühlen scheidet sich **2j** kristallin aus. Aus Äthanol Schmp. 175—177°, Ausb. 65% d. Th.

$C_{14}H_{17}N_7OS$. Ber. C 50,74, H 5,17, N 29,59, S 9,68.
Gef. C 51,21, H 5,13, N 29,78, S 9,45.

9. 2-Amino-4-morpholino-1,3,5-triazin (**2k**)

0,2 g **2c** wurden in 3 ml Äthanol und 4 ml 25proz. wäbr. NH_3 bei Raumtemp. gelöst. Nach einiger Zeit begann die Ausscheidung des Umsetzungsproduktes und nach Stehenlassen über Nacht wurden die farblosen Nadeln abgesaugt. Ausb. 0,13 g, 72% d. Th., Schmp. 220—221° (Lit. ⁴ 223°).

⁴ W. Oldham, U. S. Pat. 2 320 882 (1943); vgl. E. M. Smolin und L. Rapoport, *s*-Triazines and Derivatives, New York, 1959, S. 243.