

## Heterocyclen, 73. Mitt.:

### Synthesen einiger substituierter 1,3,5-Triazine und Imidazo[1,2-*a*]-[1,3,5]-triazine

Von

**J. Kobe, B. Stanovnik und M. Tišler**

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 30. Dezember 1969)

Substituierte 1,3,5-Triazine mit verschiedenen funktionellen Gruppen wurden synthetisiert und einige Azido-1,3,5-triazine wurden auf eine denkbare Azido-Tetrazol-Valenz-Isomerisierung untersucht; nur die Azid-Form konnte jedoch nachgewiesen werden. Von einigen Amino-1,3,5-triazinen ausgehend, gelang die Synthese von substituierten Imidazo[1,2-*a*]-[1,3,5]-triazinen.

*Heterocycles, LXXIII: Synthesis of Some Substituted 1,3,5-Triazines and Imidazo[1,2-*a*]-[1,3,5]-triazines*

The synthesis of 1,3,5-triazines carrying various functional groups is described. 1,3,5-triazines with azido groups were studied for possible azido-tetrazolo valence isomerization; however, only the azido form could be detected. Some amino-1,3,5-triazines were used as starting material for the synthesis of substituted imidazo[1,2-*a*]-[1,3,5]-triazines.

Obwohl einige Verbindungen, die das 2,3-Dihydroimidazo[1,2-*a*]-[1,3,5]-triazin-System enthalten, seit 1955 bekannt sind<sup>1, 2</sup>, wurden erst kürzlich Verbindungen beschrieben<sup>3</sup>, die das völlig aromatische Imidazo-(1,2-*a*)-triazin-System enthalten. Deswegen schien es wünschenswert, dieses System weiter zu untersuchen und einige neue 1,3,5-Triazine, die als Ausgangssubstanzen für die Bildung kondensierter Systeme dienen können, herzustellen.

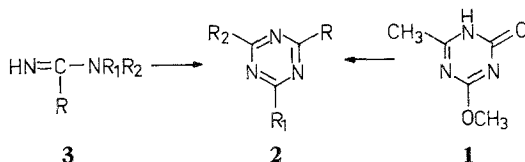
Aus 4-Methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2(1*H*)-on (1) wurde durch Umsetzung mit POCl<sub>3</sub> das 2,4-Dichlor-6-methyl-1,3,5-triazin bereitet; daraus erfolgte weiter die Synthese von 2-Chlor-4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin durch Erhitzen in Methanol und in Gegenwart von NaHCO<sub>3</sub>,

<sup>1</sup> F. Schaefer, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5922 (1955).

<sup>2</sup> R. Hinkens, R. Promel und R. H. Martin, Helv. chim. Acta **44**, 299 (1961).

<sup>3</sup> J. Kobe, B. Stanovnik und M. Tišler, Chem. Commun. **1968**, 1456.

wobei selektiv nur *ein* Chloratom ausgetauscht wurde. Durch katalytische Enthalogenerung konnten wir weiter 2-Methoxy-4-methyl-1,3,5-triazin herstellen; durch weiteren nucleophilen Austausch, bevorzugt mit Natrium-Methylat, konnten wir 2,4-Dimethoxy-6-methyl-1,3,5-triazin bereiten. 2,4-Dihydrazino-6-methyl-1,3,5-triazin konnte schließlich durch Hydrazinolyse von 2,4-Dimethoxy-6-methyl-1,3,5-triazin erhalten werden.



1,3,5-Triazine mit schwefelhaltigen Substituenten wurden aus den geeigneten aliphatischen Verbindungen durch Cyclisierung gewonnen. Bei der Umsetzung von S-Methyl-isothioharnstoffsulfat (3, R = SMe, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H) und Formamid nach *Bredereck* und Mitarb.<sup>4</sup>, die ein Gemisch aus 2,4-Bis-methylmercapto-1,3,5-triazin und 2,4-Diamino-1,3,5-triazin neben einer geringen Menge von 2-Amino-4-methylthio-1,3,5-triazin ergeben soll, fanden wir, daß auch 2-Methylthio-1,3,5-triazin entsteht. Wir konnten eine ölige Substanz mit Schmp. 40° isolieren, und diese reagierte mit Hydrazinhydrat unter Bildung von 2-Hydrazino-1,3,5-triazin.

*Eilingsfeld* und *Scheuermann*<sup>5</sup> beschrieben Synthesen von 6-substituierten 2,4-Bis-methylthio-1,3,5-triazinen aus S,S'-disubstituierten Dithiobiureten und Acylchloriden. Bei unseren Versuchen haben wir als Cyclisierungsmittel Orthoameisensäure-äthylester (Orthoessigsäure-äthylester) oder Diäthoxyessigsäure-methylester verwendet, was besonders vorteilhaft bei der Umwandlung von Guanyl-thioharnstoff (3, R = NHCSNH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H) ist, da die Gefahr der S-Acylierung damit beseitigt wird. Auf diese Weise wurden 2-Amino-4-methylthio-1,3,5-triazin bzw. 2-Amino-4-methyl-1,3,5-triazin (durch katalytische Desulfurierung des 6-Mercaptoderivates) und 2-Amino-4-morpholino-1,3,5-triazin (durch Umsetzung von 2-Amino-4-methylthio-1,3,5-triazin mit Morpholin) hergestellt.

Aus S,S'-Dimethyldithiobiuret (3, R = SMe, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> =  $\text{C}(\text{NH}_2)_2$ )



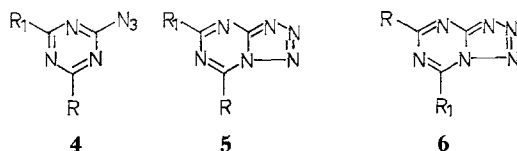
konnten wir nach dieser Methode 2,4-Bis-methylthio-1,3,5-triazin erhalten, jedoch war die Ausbeute, vermutlich wegen der hohen Reak-

<sup>4</sup> H. *Bredereck*, O. *Smerz* und R. *Gompper*, Chem. Ber. **94**, 1883 (1961).

<sup>5</sup> H. *Eilingsfeld* und H. *Scheuermann*, Chem. Ber. **100**, 1874 (1967).

tionstemperatur (Siedepunkt des Orthoameisensäure-äthylesters), gering. Dieses Triazinderivat konnten wir mit Vorteil unter Verwendung von Diäthoxyessigsäure-methylester und bei Raumtemperatur erhalten. Das reaktionsfähige  $N,N'$ -Dimethylformamid-dimethylacetal ist für diese Zwecke nicht anwendbar, weil das austretende Dimethylamin sofort mit einer reaktiven Methylthiogruppe unter Austausch weiter reagiert. Durch übliche nucleophile Austauschreaktionen<sup>6</sup> des Chloratoms in 2-Chlor-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin konnten die entsprechenden 2-Amino- und 2-Äthanolaminoderivate dargestellt werden.

Endlich möchten wir noch über einige Azido-1,3,5-triazine berichten. Die Synthesen von sämtlichen Azido- oder Diazido-1,3,5-triazinen (4) erfolgten durch Einwirkung von salpetriger Säure auf die entsprechenden Hydrazino-1,3,5-triazine. Es ist bekannt, daß solche Reaktion bei den entsprechenden Pyridinen und Pyridazinen, abgesehen von besonderen Substitutionseinflüssen, zum Ringschluß führt, wobei ein ankondensierter Tetrazolring entsteht. Beim 2,4,6-Tris-azido-1,3,5-triazin ist bekanntlich ausschließlich die Azido-Struktur nachgewiesen worden<sup>7-9</sup>. In Zusammenhang mit der Azido-Tetrazol-Valenzisomerisierung, die wir neulich bei Pyridazinen untersucht haben<sup>10-12</sup>, schien es interessant, die bereiteten Azido- und Diazido-1,3,5-triazine zu untersuchen. Sämtliche Verbindungen zeigten im festen Zustand im IR-Spektrum starke Absorptionsbanden, die charakteristisch für die Anwesenheit von Azidgruppen sind. Außerdem konnten alle Azido-1,3,5-triazine leicht durch Reduktion in die entsprechende Amino-1,3,5-triazine übergeführt werden. Auch aus den NMR-Spektren ist ein eventuelles Gleichgewicht zwischen 4, 5 und 6 in Lösung nicht ersichtlich.



Imidazo[1,2-*a*]-1,3,5-triazine konnten wir auf zwei verschiedene Wege herstellen. Nach einem wurde 2-Äthanolamino-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin mit Thionylchlorid und dann mit einer Base

<sup>6</sup> M. Jelenc, J. Kobe, B. Stanovnik und M. Tišler, Mh. Chem. **97**, 1713 (1966).

<sup>7</sup> W. H. Bragg, Nature [London] **134**, 138 (1934).

<sup>8</sup> E. W. Hughes, J. Chem. Physics **3**, 1 (1935).

<sup>9</sup> J. E. Knaggs, Proc. Roy. Soc. [London] A **150**, 576 (1935).

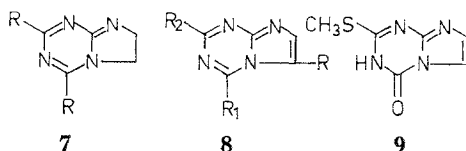
<sup>10</sup> B. Stanovnik, M. Tišler und P. Škufca, J. Org. Chem. **33**, 2910 (1968).

<sup>11</sup> A. Kovačič, B. Stanovnik und M. Tišler, J. Heterocycl. Chem. **5**, 351 (1968).

<sup>12</sup> B. Stanovnik und M. Tišler, Tetrahedron **25**, 3313 (1969).

behandelt, wobei die 2,3-Dihydroverbindung (7, R = Morpholino) entstand. Vorteilhaft ist aber ein anderes Verfahren, wobei man Amino-1,3,5-triazine mit Bromacetaldehyd in Äthanol oder 1,2-Dimethoxyäthan bei 65—70° umsetzt; so wurden Verbindungen des Typs 8 in guter Ausbeute erhalten.

Wenn wir aber die Cyclisierungsreaktion von 2-Amino-4,6-bis-methylthio-1,3,5-triazin in Äthanol ausführten, konnten wir neben dem erwarteten Produkt (R = H, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = SMe) auch eine andere Verbindung, welcher wir die Struktur des 7-Methylthioimidazo[1,2-*a*]-1,3,5-triazin-5(6*H*)ons (9) zuschreiben, isolieren. Dasselbe Produkt erhält man auch nach Behandlung von 8 (R = H, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = SMe) in Form des Hydrobromids mit heißem Äthanol. Offensichtlich kommt es dabei zur Hydrolyse einer Methylmercaptogruppe; das Produkt ist also eher ein -5(6*H*)on als ein -7(8*H*)on, wie auf Grund einer größeren Anfälligkeit für die nucleophile Reaktion an Stellung 5 im Vergleich zu Stellung 7 zu erwarten, besonders wenn man die berechneten Elektronendichten des Stammkörpers in Betracht zieht<sup>3</sup>.



Eine ähnliche Labilität der Methylmercaptogruppe wurde auch bei der Neutralisation des 5,7-bis-methylthio-2,3-dihydroimidazo-[1,2-*a*]-1,3,5-triazin-*p*-toluolsulfonates beobachtet<sup>2</sup>, jedoch wurde dort das hydrolysierte Produkt bevorzugt als eine 7(8*H*)on-Verbindung angesehen.

Das kondensierte System wurde auch elektrophiler Substitution unterworfen. Die Bromierung mit N-Bromsuccinimid führte zu einer Monobromverbindung (8, R = Br, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = SMe), wobei das Halogen in Stellung 3 gebunden wird. Ein solcher Reaktionsverlauf konnte auf Grund der berechneten Elektronendichten vorausgesehen werden. Die Struktur der 3-Bromverbindung ist auch in Übereinstimmung mit dem NMR-Spektrum: nach der Bromierung beobachtet man das Verschwinden von zwei Dubletten des *AB*-Systems (Protonen am C-2 und C-3 des Grundkörpers) und Auftreten eines Singletts am C-2.

### Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte (korrigiert) wurden auf einem Mikroschmelzpunktapparat nach Kofler bestimmt. Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin Elmer 137-Infracord Spectrophotometer aufgenommen. Die Aufnahmen von NMR-Spektren erfolgten mit Hilfe eines JEOL JNM-C-60HL-Apparates (*TMS* als interner Standard). Das Massenspektrum wurde auf einem CEC 21-110 C-Massenspektrometer bei 70 eV aufgenommen.

1. *2,4-Dichlor-6-methyl-1,3,5-triazin* (**2**, R = R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>)

Ein Gemisch aus 1,1 g 4-Methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2(1*H*)-on (**1**)<sup>13</sup>, 1,2 g POCl<sub>3</sub> und 1 ml N,N-Dimethylanilin wurde bis zur vollkommenen Auflösung (ungefähr 1,5 Stdn.) zum Sieden erhitzt. Das überschüssige POCl<sub>3</sub> wurde vorsichtig im Vak. abdestilliert um ggf. Sublimation des Produktes bei 40° zu verhindern. Der Rückstand wurde mit Eis und Diäthyläther behandelt; der getrocknete äther. Extrakt wurde eingedampft, der Rückstand aus n-Hexan umkristallisiert; Ausb. 47% d. Th., Schmp. 100°. Die reine Verbindung wurde durch das IR-Spektrum mit der früher bereiteten Verbindung<sup>14</sup> identifiziert.

Der in n-Hexan unlösliche Anteil (0,4 g) wurde aus wäßr. Äthanol umkristallisiert, Schmp. 265—270°. Analytische Angaben entsprechen einem Methyl-1,3,5-triazin-dion, jedoch wurde eine völlige Identifizierung des Produktes nicht durchgeführt.

2. *2-Chlor-4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin* (**2**, R = Cl, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>)

Ein Gemisch aus 1,63 g 2,4-Dichlor-6-methyl-1,3,5-triazin<sup>14</sup>, 1,68 g NaHCO<sub>3</sub> und 5 ml Methanol wurde intensiv gerührt und während 2 Stdn. auf 50° erhitzt, bis die Entwicklung von CO<sub>2</sub> beendet war. Nach Eindampfen wurde der Rückstand 3mal mit 25 ml Äther extrahiert; nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus n-Hexan umkristallisiert; Ausb. 74% d. Th., Schmp. 60°.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O. Ber. C 37,62, H 3,79, N 26,32.  
Gef. C 38,15, H 4,01, N 26,20.

3. *2-Methoxy-4-methyl-1,3,5-triazin* (**2**, R = OCH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H)

3,2 g der obigen Verbindung, 0,6 g CaO, 0,6 g 5proz. Pd/C- und 30 ml 2-Propanol wurden in Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis die nötige Menge absorbiert wurde. Nach Filtration wurde das Filtrat im Vak. bei 12° zur Trockne eingedampft, der Rückstand 3mal mit 30 ml Äther extrahiert und das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand wurde auf Eis gekühlt bis zur Kristallbildung; Ausb. 72% d. Th., Schmp. 35°.

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O. Ber. C 47,99, H 5,64, N 33,58.  
Gef. C 48,23, H 5,72, N 33,32.

4. *2,4-Dimethoxy-6-methyl-1,3,5-triazin* (**2**, R = R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>)

a) In eine Lösung von 0,23 g Na in 15 ml absol. Methanol wurden 1,6 g 2-Chlor-4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin eingetragen, wobei exotherme Reaktion stattfand. Aus dem abgekühlten Reaktionsgemisch wurden die ausgeschiedenen Salze abfiltriert, das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Nach Extraktion des Rückstandes mit Äther und Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mit Schmp. 65—66° (Ausb. 58% d. Th.) erhalten.

<sup>13</sup> A. Piskala und J. Gut, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **28**, 1681 (1963).

<sup>14</sup> R. Hirt, H. Nidecker und R. Berchtold, Helv. chim. Acta **33**, 1365 (1950).

Die Verbindung ist identisch mit dem nach einem anderen Verfahren<sup>15</sup> bereiteten Produkt (Schmp. 71—73°).

b) Eine Lösung von 2,0 g 2-Chlor-4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin in 5 ml Methanol wurde 4 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit wäßr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung behandelt und mit Äther extrahiert. Man erhält 1 g des Produktes, das sich auf Grund des IR-Spektrums und Mischschmp. mit dem nach Verfahren a) hergestellten Produkt als identisch erwies.

5. *2,4-Dihydrazino-6-methyl-1,3,5-triazin* (2, R = R<sub>1</sub> = NHNH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>)

Ein Gemisch aus 1,0 g 2,4-Dimethoxy-6-methyl-1,3,5-triazin und 5 ml 80proz. Hydrazinhydrat wurde 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert; Ausb. 78% d. Th., Schmp. 280°.

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>7</sub>. Ber. C 30,96, H 5,85, N 63,19.  
Gef. C 31,23, H 6,06, N 62,99.

Die Bis-benzyliden-Verbindung (2, R = R<sub>1</sub> = —NHN=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>) wurde auf die übliche Weise dargestellt. Aus wäßr. Äthanol, Schmp. 263—265°. UV-Spektrum (Dioxan): 320 mμ, ε 60 200.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>. Ber. C 65,24, H 5,17, N 29,59.  
Gef. C 65,22, H 5,24, N 29,78.

6. *2-Methylthio-1,3,5-triazin* (2, R = SCH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H)

Ein Gemisch aus 55,6 g S-Methyl-isothioharnstoffsulfat (3, R = SCH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H) und 45,0 g Formamid wurde in einer Destillationsapparatur, deren Vorlage auf —40° gekühlt war, 1 Stde. auf 160°/100 mm erhitzt. Danach wurde das Kondensat in 100 ml Eiswasser eingetragen, die teilweise erstarrte Masse abgetrennt und einige Zeit auf Eis gekühlt; die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert. Das so erhaltene 2-Methylmercapto-1,3,5-triazin (1 g) schmolz bei 35° (Lit.<sup>16</sup> 31°). Aus dem Filtrat konnte auch eine kleine Menge *2,4-Bis-methylthio-1,3,5-triazin*, Schmp. 60° (Lit.<sup>4</sup> gibt Schmp. 44° an), isoliert werden; die Verbindung erwies sich als identisch mit dem unter 7. erhaltenen Produkt.

1 g 2-Methylthio-1,3,5-triazin ergab nach Erwärmen mit einer methanol. Lösung (8 ml) von Hydrazinhydrat (0,36 ml von 80%) oder beim Stehenlassen bei Raumtemp. *2-Hydrazino-1,3,5-triazin*. Das erhaltene Produkt hatte Schmp. 173—175°; Mischschmp. mit einem authent. Muster zeigte keine Depression.

7. *2,4-Bis-methylthio-1,3,5-triazin* (2, R = R<sub>1</sub> = SCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H)

a) 1,5 g S,S'-Dimethyl-dithiobiuret<sup>5</sup> [3, R = SCH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = = C(SCH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>] und 1,4 g Orthoameisensäure-äthylester wurden 15 Min. zum Sieden erhitzt. Das resultierende Öl wurde mit 5 ml n-Hexan versetzt, die Oberschicht abdekantiert und eingedampft. Es hinterblieb eine kleine Menge des Produktes vom Schmp. 60°; das IR-Spektrum war identisch mit dem nach b) hergestellten Produkt.

<sup>15</sup> Schweiz. Pat. 384 584; Chem. Abstr. **62**, 16 277 (1965).

<sup>16</sup> F. C. Schaefer und G. A. Peters, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 1470 (1959).

b) Bei Vermischung von von 0,5 g S,S'-Dimethyl-dithiobiuret und 0,6 g Diäthoxyessigsäure-methylester bei Raumtemp. kam es zu einer schwach exothermen Reaktion; nach einiger Zeit begann die Ausscheidung von Kristallen. Nach Stehenlassen bei  $-15^{\circ}$  und Absaugen wurden die Kristalle mit Petroläther gewaschen; Ausb. 57% d. Th., Schmp.  $60^{\circ}$ . An Hand des IR-Spektrums erwies sich die Verbindung als identisch mit dem nach *Bredereck* und Mitarb.<sup>4</sup> bereiteten Produkt.

8. 2-Amino-4-mercapto-1,3,5-triazin (2, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = SH, R<sub>2</sub> = H)<sup>17</sup>

Ein Gemisch aus 1,18 g Guanylthioharnstoff<sup>5</sup> (3, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CSNH<sub>2</sub>), 3 ml Orthoameisensäure-äthylester und 5 ml N,N-Dimethylformamid (DMF) wurde während 30 Min. zum Sieden erhitzt. Das ausgeschiedene Produkt (78% d. Th.) schmolz über  $300^{\circ}$ ; die Reinigung erfolgte durch Auflösen in verd. NaOH und Ausfällen mit Essigsäure.

C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S. Ber. C 28,13, H 3,15. Gef. C 27,97, H 3,48.

9. 2-Amino-4-methylthio-1,3,5-triazin (2, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = SCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H)

Eine Lösung von 0,45 g der obigen Verbindung in Äthanol (5 ml) und Wasser (5 ml), die 0,14 g NaOH enthielt, wurde mit 0,5 g CH<sub>3</sub>J versetzt. Das erhaltene Produkt (81% d. Th.) hatte Schmp.  $260^{\circ}$  und erwies sich mit der nach *Bredereck* und Mitarb.<sup>4</sup> bereiteten Verbindung als identisch (Lit.<sup>4</sup> gibt Schmp.  $238-240^{\circ}$  an).

10. 2-Amino-4-methyl-6-methylthio-1,3,5-triazin (2, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>S)

3,54 g Guanylthioharnstoff<sup>5</sup>, 4,9 g Orthoessigsäure-äthylester und 4,5 ml DMF wurden 40 Min. zum Sieden erhitzt. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen; Ausb. 76% d. Th., Schmp. über  $300^{\circ}$ .

Eine alkal. Lösung von 12 g des so erhaltenen 2-Amino-4-mercapto-6-methyl-1,3,5-triazins (in 72 ml Wasser und 120 ml Äthanol, 3,36 g NaOH enthaltend) wurde mit 12 g CH<sub>3</sub>J versetzt. Nach Impfen der Lösung wurde das Reaktionsgemisch auf  $50^{\circ}$  erhitzt, abgekühlt, die Kristalle abfiltriert und aus wäßr. Äthanol umkristallisiert, Schmp.  $165^{\circ}$ . Nach Eindampfen des Filtrates konnte eine weitere Menge des Produkts isoliert werden, Gesamtausb. 88% d. Th.

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S. Ber. C 38,46, H 5,16, N 35,88, S 20,49.  
Gef. C 38,77, H 5,18, N 35,57, S 20,45.

11. 2-Amino-4,6-bis-methylthio-1,3,5-triazin (2, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = SCH<sub>3</sub>)

a) Eine Suspension von 2,7 g 2-Amino-4,6-dimercapto-1,3,5-triazin<sup>18</sup> in 60 ml Äthanol und 24 ml Wasser, 1,35 g NaOH enthaltend, wurde mit

<sup>17</sup> Einfachheitshalber bezeichnen wir alle schwefelhaltigen Triazine als Mercaptotriazine, obwohl sie als cyclische Thioamide betrachtet werden müssen.

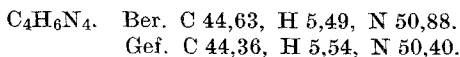
<sup>18</sup> *E. M. Smolin* und *L. Rapoport*, s-Triazines and Derivatives, New York, 1959, S. 297.

2,65 g  $\text{CH}_3\text{J}$  versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Min. zum Sieden erhitzt, dann mit Eis gekühlt. Das ausgeschiedene Produkt (69% d. Th.) schmolz bei 200—205° und erwies sich als identisch mit dem altbekannten Produkt (Lit.<sup>19</sup> Schmp. 200°).

b) Durch eine Lösung von 0,3 g 2-Azido-4,6-bis-methylthio-1,3,5-triazin in 5 ml heißem Äthanol wurde 10 Min.  $\text{H}_2\text{S}$  geleitet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 203—205°. Die Verbindung ist auf Grund des IR-Spektrums mit der unter a) beschriebenen Verbindung identisch.

12. 2-Amino-4-methyl-1,3,5-triazin (2, R =  $\text{NH}_2$ ,  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ )

Eine Suspension von 6,0 g 2-Amino-4-mercapto-6-methyl-1,3,5-triazin und 14,0 g *Raney-Ni*<sup>20</sup> in 200 ml Wasser und 18,0 ml konz.  $\text{NH}_3$  wurde unter Rühren 1,5 Stdn. zum Sieden erhitzt und danach noch heiß filtriert. Nach Abkühlen schieden sich Kristalle ab und nach Eindampfen des Filtrats konnte noch eine zusätzliche Menge des Produktes erhalten werden. Aus wäßr. Äthanol umkristallisiert, hatte die reine Verbindung Schmp. 205°; Ausb. 76% d. Th.



13. 2-Methoxy-1,3,5-triazin (2, R =  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ )

Die Enthalogenerierung von 10,0 g 2,4-Dichlor-6-methoxy-1,3,5-triazin<sup>21</sup> in Gegenwart von 3,6 g  $\text{CaO}$ , 150 ml 2-Propanol 2,0 g Pd-Katalysator auf Aktivkohle (5%) und Wasserstoff erfolgte, wie unter 3. beschrieben. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. bei 22° wurde der Rückstand 3mal mit 100 ml Äther extrahiert. Aus dem Extrakt hinterblieb ein Öl (6,1 g), welches bei 70°/21 mm überging (Lit.<sup>16</sup> gibt Sdp.<sup>21</sup> 71—73° an).

Mit Hydrazinhydrat konnte die Verbindung leicht in 2-Hydrazino-1,3,5-triazin, Schmp. 175°, übergeführt werden. Identifizierung auf Grund des IR-Spektrums und durch Mischschmp.

14. 2-Äthanolamino-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin (2, R =  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{---NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ )

Ein Gemisch aus 1,0 g 2-Chlor-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin, 5 ml Äthanol, 5 ml Wasser und 0,25 g 97proz. Äthanolamin wurde unter Rühren langsam zum Sieden erhitzt. Durch einen Tropftrichter wurde dem Reaktionsgemisch verd.  $\text{NaOH}$  so zugetropft, daß eine schwache alkalische Reaktion (gegen Phenolphthalein) erhalten blieb. Nachdem eine klare Lösung resultierte, wurde auf Eis abgekühlt und das ausgeschiedene Produkt abfiltriert; Ausb. 78% d. Th. Zur Analyse aus wenig Äthanol umkristallisiert, Schmp. 130°.



<sup>19</sup> A. W. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2755 (1885).

<sup>20</sup> D. J. Brown, J. Soc. Chem. Ind. [London] **69**, 353 (1950).

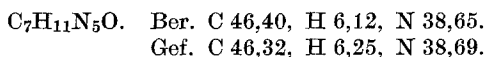
<sup>21</sup> J. R. Dudley, J. T. Thurston, F. C. Schaefer, D. Holm-Hansen, C. J. Hull und P. Adams, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2986 (1951).



15. *2-Amino-4-morpholino-1,3,5-triazin* (2, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = H,  
R<sub>1</sub> = —NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

a) 1,7 g 2-Amino-4-methylthio-1,3,5-triazin, 5 ml Morpholin und 15 ml Wasser wurden 6 Stdn. zum Sieden erhitzt, bis die Entwicklung von Methylmercaptan beendet war. Das erhaltene Produkt wurde aus Wasser umkristallisiert; Ausb. 69% d. Th., Schmp. 221°. Die Verbindung erwies sich als identisch mit dem auf anderem Wege bereiteten<sup>22</sup> Produkt.

b) Dieselbe Verbindung wurde aus 2-Azido-4-morpholino-1,3,5-triazin durch Reduktion mit H<sub>2</sub>S, wie unter 11 b) beschrieben, in mäßiger Ausb. erhalten. Schmp. 220—222°, Mischschmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung ohne Depression.



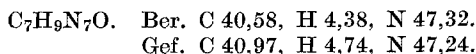
16. *2-Amino-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin* (2, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> =  
= —NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

a) 13,0 g 2-Chlor-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin und 100 ml mit NH<sub>3</sub> gesätt. Äthanol wurden 4 Stdn. in einem Autoklaven auf 140° erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels hinterblieben 10,0 g des genannten Produktes, Schmp. 180°. Die Verbindung ist identisch mit dem nach einem anderen Verfahren bereiteten<sup>23</sup> Produkt.

b) Die Reduktion von 2-Azido-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin erfolgte mit H<sub>2</sub>S auf die unter 11 b) beschriebene Weise. Schmp. 178—180° (aus Äthanol). Das IR-Spektrum ist identisch mit dem der unter a) beschriebenen Verbindung.

17. *2-Azido-4-morpholino-1,3,5-triazin* (4, R = —NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
R<sub>1</sub> = H)

Eine eisgekühlte Lösung von 0,6 g 2-Hydrazino-6-morpholino-1,3,5-triazin<sup>22</sup> in 5 ml 2*n*-HCl wurde tropfenweise mit einer Lösung von 0,25 g NaNO<sub>2</sub> in 2 ml Wasser versetzt; das Reaktionsgemisch wurde 15 Min. auf Eis stehengelassen und danach mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Die Reinigung des ausgeschiedenen Produktes erfolgte durch Umkristallisieren aus wäbr. Äthanol (1:1); Ausb. 52% d. Th., Schmp. 109°. IR-Spektrum (Nujol): 2155 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>). NMR-Spektrum (in CDCl<sub>3</sub>): τ = 1,70 (H<sub>6</sub>, Singlett), 6,25 (—CH<sub>2</sub>-, Multipllett).



18. *2-Azido-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin* (4, R = R<sub>1</sub> =  
= —NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

Der Vorschrift sub 17. folgend wurde die Verbindung aus 2-Hydrazino-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin erhalten. Schmp. 185° (aus Äthanol). IR-

<sup>22</sup> J. Kobe, B. Stanovnik und M. Tišler, Mh. Chem. **98**, 1460 (1967).

<sup>23</sup> D. W. Kaiser, J. T. Thurston, J. R. Dudley, F. C. Schaefer, I. Hechenbleikner und D. Holm-Hansen, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2984 (1951).

Spektrum (Nujol): 2146  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ). NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6,12$  ( $-\text{CH}_2$ , Multilett).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_2$ . Ber. C 45,20, H 5,52, N 38,35.  
Gef. C 44,97, H 5,64, N 38,18.

19. 2-Azido-4,6-bis-methylmercapto-1,3,5-triazin (4,  $\text{R} = \text{R}_1 = \text{SCH}_3$ )

Die Synthese erfolgte nach dem sub 17. erwähnten Prinzip aus 2-Hydrazino-4,6-bis-methylthio-1,3,5-triazin. Schmp.  $104^\circ$  (aus wäbr. Äthanol, 1 : 1). IR-Spektrum (Nujol): 2165  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ). NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 7,51$  ( $\text{CH}_3$ , Singlett).

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_6\text{S}_2$ . Ber. C 28,04, H 2,82, N 39,25, S 29,89.  
Gef. C 28,13, H 3,09, N 38,77, S 29,60.

20. 2,4-Diazido-1,3,5-triazin (4,  $\text{R} = \text{N}_3$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ )

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,41 g 2,4-Dihydrazino-1,3,5-triazin in 15 ml 2*n*-HCl wurde eine Lösung von 0,7 g  $\text{NaNO}_2$  in 3 ml Wasser zugetropft. Man läßt dann 15 Min. auf Eis stehen, neutralisiert mit  $\text{NaHCO}_3$  und läßt wieder 2 Stdn. auf Eis stehen. Das ausgeschiedene Produkt (0,79 g) wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp.  $63^\circ$ . IR-Spektrum (Nujol): 2165  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ), NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 1,35$  ( $\text{H}_6$ , Singlett).

Die Analysenwerte konnten wegen der schweren Verbrennbarkeit und des hohen Stickstoffgehalts nicht im wünschenswerten Fehlerbereich erhalten werden. Deswegen wurde das Massenspektrum aufgenommen; das Molekülion bei  $m/e$  163 ist im Einklang mit der Zusammensetzung der Verbindung.

21. 2,4-Diamino-1,3,5-triazin (2,  $\text{R} = \text{R}_1 = \text{NH}_2$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ )

Durch eine heiße Lösung von 0,1 g der obigen Verbindung in 10 ml Äthanol wurde während 20 Min.  $\text{H}_2\text{S}$  durchgeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit etwas Tetrahydrofuran (THF) gewaschen und danach aus Äthanol—THF (1 : 1) umkristallisiert. Schmp. über  $350^\circ$  (Lit.<sup>24</sup> gibt Schmp. über  $300^\circ$  an).

22. 5,7-Dimorpholino-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]-[1,3,5]-triazin  
(7,  $\text{R} = -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ )

1,0 g pulverförmiges 2-Äthanolamino-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin wurde portionsweise unter Rühren in 1,6 ml  $\text{SOCl}_2$  eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde noch 2 Stdn. gerührt und über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach Zugabe von 10 ml  $\text{CHCl}_3$  und Abdestillieren der flüssigen Bestandteile im Vak. wurde der Rückstand mit 20 ml Äthanol versetzt und in eine Lösung von 0,9 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 10 ml Wasser gegossen. Erst wurde 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und danach 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand mit etwas Wasser versetzt, filtriert und durch Umkristallisieren aus Essigester und *n*-Hexan oder durch Sublimation gereinigt; Ausb. 53% d. Th., Schmp.  $260-270^\circ$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ . Ber. C 53,41, H 6,90. Gef. C 53,12, H 6,89.

<sup>24</sup> U.S.-Pat. 2 408 694 (1946).

23. 5,7-Dimorpholinoimidazo[1,2-*a*]-1,3,5-triazin (8, R = H,  
R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = —NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

Ein Gemisch aus 2,5 g Bromacetaldehyd-dimethylacetal, 0,6 ml HBr (*d* = 1,38) und Wasser (0,6 ml) wurde 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurden 10 ml Äthanol zugegeben und mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Die ausgeschiedenen Salze wurden abfiltriert und mit 15 ml Äthanol gewaschen. Das Filtrat und 2,66 g 2-Amino-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin wurden 8 Stdn. zum Sieden erhitzt, das Gemisch bis auf 5 ml eingedampft, mit 15 ml Wasser versetzt und mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Nach Umkristallisieren aus Wasser schmolz die Verbindung bei 234—236°; Ausb. 44% d. Th.

Wenn dieselbe Reaktion in 1,2-Dimethoxyäthan ausgeführt wurde, war die Ausb. 58%.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): τ = 2,75 (H<sub>2</sub>, Dublett), 2,94 (H<sub>3</sub>, Dublett), 6,22 (—CH<sub>2</sub>- der 5- und 7-Morpholino-gruppen, Multipllett); J<sub>2,3</sub> = 2 cps.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 53,78, H 6,25, N 28,95.

Gef. C 53,94, H 6,22, N 29,12.

24. 5,7-Bis-methylthio-imidazo[1,2-*a*]-[1,3,5]-triazin (8, R = H,  
R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = SCH<sub>3</sub>)

Eine Lösung von Bromacetaldehyd in 1,2-Dimethoxyäthan (bereitet aus 2,5 g Bromacetaldehyd-dimethylacetal und 25 ml 1,2-Dimethoxyäthan, ähnlich wie sub 23. beschrieben) und 1,88 g 2-Amino-4,6-bis-methylthio-1,3,5-triazin wurden 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das entstandene Hydrobromid (55% d. Th.) hatte Schmp. 220°. 1 g des Hydrobromids wurde in 10 ml Wasser gelöst und mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Die erhaltene freie Base konnte durch Umkristallisieren aus Essigester und n-Hexan oder aus wäbr. Äthanol gereinigt werden (Ausb. 0,4 g), Schmp. 134—136°. NMR-Spektrum (in CDCl<sub>3</sub>): τ = 2,45 (H<sub>2</sub>, Dublett), 2,72 (H<sub>3</sub>, Dublett), 7,23 (5-CH<sub>3</sub>S, Singlett), 7,37 (7-CH<sub>3</sub>S, Singlett); J<sub>2,3</sub> = 2 cps.

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Ber. C 39,62, H 3,80, N 26,41, S 30,16.

Gef. C 39,86, H 4,12, N 26,36, S 29,90.

Wenn man dieselbe Reaktion in äthanol. Lösung ablaufen läßt, wird in 29% Ausb. eine Verbindung vom Schmp. 265—270° (Nadeln aus Äthanol) erhalten. Zu derselben Verbindung kommt man, wenn man das obige Hydrobromid 4 Stdn. in Äthanol zum Sieden erhitzt. Der Verbindung schreiben wir die Struktur des 7-Methylthioimidazo[1,2-*a*]-[1,3,5]-triazin-5(6H)-ons (9) zu.

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS. Ber. C 39,56, H 3,32, N 30,76, S 17,56.

Gef. C 40,11, H 3,62, N 30,25, S 17,33.

25. 3-Brom-5,7-bis-methylmercaptoimidazo[1,2-*a*]-[1,3,5]-triazin  
(8, R = Br, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = SCH<sub>3</sub>)

Ein Gemisch aus 0,5 g 5,7-Bis-methylthioimidazo[1,2-*a*]-1,3,5-triazin [Vers. 24], 0,42 g N-Bromsuccinimid und 5 ml CHCl<sub>3</sub> wurde 5 Min. zum Sieden erhitzt. Man läßt das Reaktionsgemisch noch 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen, neutralisiert mit einer gesätt. wäbr. Lösung von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und dampft die CHCl<sub>3</sub>-Schicht ab; der Rückstand wurde durch Umkristallisieren aus wäbr. Äthanol oder durch Sublimierung bei 160° gereinigt. Ausb. 59%

d. Th., Schmp. 184—185°. NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 2,38$  (H<sub>2</sub>, Singlett), 7,32 (5-SCH<sub>3</sub>, Singlett), 7,36 (7-SCH<sub>3</sub>, Singlett).

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Ber. C 28,88, H 2,42, N 19,24, S 22,03.  
Gef. C 29,12, H 2,66, N 19,45, S 22,30.

26. *7-Methyl-5-methylthioimidazo[1,2-a]-[1,3,5]-triazin*  
(8, R = H, R<sub>1</sub> = SCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>)

6,4 g 2-Amino-4-methyl-6-methylthio-1,3,5-triazin, 5,5 g Bromacetaldehyd und 40 ml 1,2-Dimethoxyäthan wurden 8 Stdn. bei 65° erhitzt. Man erhält 4,8 g des Hydrobromids, das durch Sublimation bei 200°/5 mm gereinigt werden kann, Schmp. 270—275°. Die freie Base wurde durch Neutralisation einer wäßr. Lösung des Hydrobromids mit NaHCO<sub>3</sub> erhalten. Reinigung durch Sublimation bei 130°, Schmp. 160—162°. NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 2,17$  (H<sub>2</sub>, Dublett), 2,43 (H<sub>3</sub>, Dublett), 7,22 (5-SCH<sub>3</sub>, Singlett), 7,43 (7-CH<sub>3</sub>, Singlett).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S. Ber. C 46,66, H 4,48, N 31,10.  
Gef. C 46,21, H 4,48, N 31,24.

Für die Aufnahme des Massenspektrums sind wir Herrn Dr. *J. Marsel* vom Institut J. Stefan, für das Dithiobiuret der Forschungsabteilung der BASF, Ludwigshafen, zum Dank verpflichtet.