

Darstellung mono- und disubstituierter 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazine

Alfred Kreutzberger, Peter Langner und Jörg Stratmann

Institut für Pharmazie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz

Eingegangen am 17. Januar 1990

Die Umsetzung von 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (1) mit den sekundären Aminen 2a-g führt zu den Diamino-1,3,5-triazinen 3a-g und den Melaminen 4a und 4b. Die Struktur der Endprodukte wird durch die IR-, ¹H-NMR- und Massenspektren charakterisiert.

Antineoplastic Agents, XVII:

Mono- and Disubstituted 2,4-Dichloro-6-diethylamino-1,3,5-triazines

The reactions of 2,4-dichloro-6-diethylamino-1,3,5-triazine (1) with the secondary amines 2a-g lead to the diamino-1,3,5-triazines 3a-e and the melamines 4a and 4b. The structures of the reaction products were established spectroscopically (IR, ¹H-NMR, and MS).

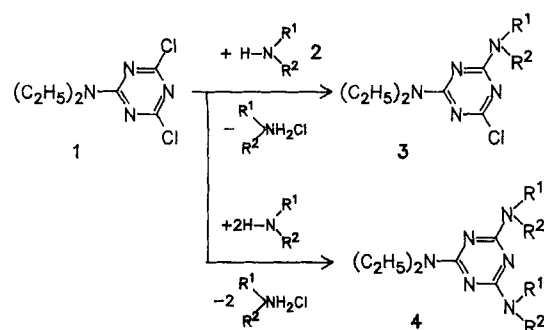
Aus der Klasse der 1,3,5-Triazine, die in Form zahlreicher Derivate über ein hohes Potential biologischer Wirksamkeit verfügen, nehmen die aminofunktionalisierten Substanzen, zu denen u.a. auch die Melamine zählen, eine Schlüsselposition ein. Nicht nur Vertreter aus jüngster Zeit mit tierexperimentell belegter anxiolytischer und antiepileptischer Wirkung wie das *N,N',N''*-Tris-*tert*-butylmelamin^{2,3)} befinden sich unter ihnen, sondern auch die therapeutisch bedeutsamen Antineoplastika Hexamethylmelamin⁴⁾ und Trismethylenmelamin⁵⁾. Zu nennen sind ebenfalls die hydrophileren Derivate des Hexamethylmelamins Pentamethylenmelamin und *N,N',N''*-Trimethyl-*N,N',N''*-trimethylolmelamin, die bei vergleichbarer Aktivität gegenüber Tumorzellen eine 24- bzw. 100-mal größere Löslichkeit in Wasser aufweisen⁶⁾.

Die in den vorliegenden Untersuchungen beschriebenen Umsetzungen von 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin mit sekundären Aminen zu Diaminotriazinen und Melaminen stellt eine systematische Fortsetzung der Entwicklung weiterer Vertreter dieser wichtigen Substanzklasse dar.

Die Umsetzung von 1 mit sekundären Aminen (Schema 1) konnte aufgrund der höheren Basizität des nucleophilen Reaktionspartners bereits unter sehr milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Die Synthese der Chlortriazine 3 gelang in den meisten Fällen bereits bei Raumtemp., die Darstellung von 3e mußte sogar unter Eiskühlung erfolgen, da das Reaktionsgemisch sich ansonsten schnell dunkelrot färbte. Lediglich bei 3f war es notwendig, die acetonsische Lösung kurz zum Sieden zu erhitzen.

Auch im Falle der Melamine 4 ermöglichte die höhere Basizität der eingesetzten Amine relativ milde Reaktionsbedingungen. Ihre Darstellung gelang durch Umsetzung von 1 mit der vierfachen Menge Amin in siedender acetonsicher Lösung.

Die IR-Spektren der Substitutionsprodukte 3 und 4 zeigen die aufgrund der postulierten Strukturen erwarteten Signale. Außer bei 3f (aromatische CH-Streckschwingungsbanden) findet man oberhalb 3000 cm⁻¹ keine Absorptionssignale. Zwischen 2800 - 3000 cm⁻¹ erscheinen die Peaks der alkyliischen CH-Streckschwingungen. Die Gerüstschwingungen des Triazinrings absorbieren zwischen 1500 - 1600 cm⁻¹. Man beobachtet in allen



$\begin{matrix} R^1 \\ \\ N \\ \\ R^2 \end{matrix}$	2,3	4	$\begin{matrix} R^1 \\ \\ N \\ \\ R^2 \end{matrix}$	2,3
	a	a		d
	b	b		e
	c			f
				g

Schema 1: Reaktion von 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin mit sekundären Aminen

Fallen zwei bis drei sehr intensive Signale. Das charakteristische Signal der "out of plane"-Schwingung des Triazinrings um 800 cm⁻¹ ist bei allen Verbindungen deutlich zu sehen. Bei den Melaminen 4 ist es gegenüber den entspr. Chlortriazinen 3 geringfügig zu kürzeren Wellenlängen hin verschoben.

Die ^1H -NMR-Spektren der Triazinderivate sind zum Teil sehr komplex, sie werden im Experimentellen Teil interpretiert. Die Verbindungen **3a**, **3c**, **3g** und **4a**, bei denen der Triazingrundkörper mit unsubstituierten cyclischen Aminen verbunden ist, zeigen alle zeitlich gemittelte Absorptionssignale für die zum N α -ständigen Protonen, was auf die schnelle Ringinversion bei Raumtemp. zurückzuführen ist. Diese liegen mit $\delta = 3.3 - 3.8$ ppm im Bereich beweglicher Methylenprotonen, die in Nachbarschaft zu einer N-Arylgruppe stehen, und erscheinen damit gegenüber der Gruppierung $\text{RR}'\text{N}-\text{CH}_2-$ ($\text{R}, \text{R}' = \text{H}$ oder Alkyl) um etwa 1.5 ppm zu tieferem Feld verschoben. Bei $\delta = 1.12$ bzw. 3.51 ppm beobachtet man die Signale der Diethylaminogruppe.

Nach Elektronenstoßionisation bei 70 eV zerfallen die Chlortriazine **3** und die Melamine **4** nach beschriebenen Gesetzmäßigkeiten⁷⁻¹⁴:

- Schrittweiser Abbau der alkyllischen bzw. alicyclischen Reste der Aminosubstituenten unter Austritt von $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ -Radikalen und olefinischer Neutralteilchen wie C_2H_4 oder C_3H_6 .
- Abspaltung der Substituenten des Triazinringes. Im Falle des Chloratoms erfolgt dabei α -Spaltung der C-Cl-Bindung, woraus ein in allen Fällen sehr kleiner ($\text{M}-\text{Cl}$)⁺-Peak resultiert (<5%).
- Dem Zerfall des Triazinrings gehen immer eine oder mehrere Stufen des Seitenkettenabbaus voraus. Entweder entsteht aus dem Radikal kation M^+ zunächst das EE-Kation ($\text{M}-\text{Cl}$)⁺ oder das aromatische π -System des Triazinrings wird durch McLafferty-Umlagerung zerstört.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung dieser Untersuchungen durch Forschungsmittel, der SKW Trostberg AG, Trostberg, für Grundchemikalien auf Cyanurchloridbasis.

Experimenteller Teil

Schmelzpunktbestimmungsapparatur Büchi SMP 20 (Dr. Tottoli), unkorrigiert. - Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor des Organisch-chemischen Instituts der Universität Mainz. - Infrarotspektren: Beckman Spektralphotometer IR-33 und IR-4220. - NMR-Spektren: Varian EM 360 A und Bruker WP-60/CW, TMS als innerer Standard; Bruker WH 90, AC 200 und AM 400; chemische Verschiebungen in ppm, δ -Skala. - Massenspektren: Varian CH 7 A. - DC: Kieselgel (Merck) in verschiedenen Aktivitätsstufen.

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

11.05 g (50 mmol) **1** in 200 ml Aceton werden bei Raumtemp. langsam mit 8.71 g (0.1 mol) Morpholin in 40 ml Aceton versetzt. Die Lösung wird augenblicklich trüb und erwärmt sich leicht. Nach 30 min ist die Reaktion abgeschlossen. Der Niederschlag wird abgetrennt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das erhaltene Öl i. Hochvak. destilliert: farbloses Öl. Ausb. 11.37 g (84 %). Sdp. 212°C/0.08 torr. - IR (Film): 2985; 2940; 2905; 2865 (CH-Valenz); 1590, 1565, 1505 (Triazin Gerüstschwingung); 808 cm^{-1} (Triazin "out of plane"). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.12 (t; 6 H, $^3J = 7$ Hz, CH_3), 3.55 (q verzerrt; 4 H, CH_2-CH_3), 3.68 (mc, 8 H, O- CH_2 und N- CH_2-CH_2). - MS (70 eV; ^{35}Cl): $m/z = 272$ (13 %), 271 (63, M^+), 270 (9, M-H), 256 (35, M- CH_3), 254 (2, M-OH), 242 (100, M- C_2H_5 und M-CHO), 241 (11, M- CH_2O), 236 (2, M-Cl), 228 (46, 256- C_2H_4), 227 (4, M- $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$), 226 (17, 241- CH_3), 214 (30, 242- C_2H_4 und M- $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$), 213 (4, M- $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$), 212 (10, 227- CH_3 und 256- $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$), 199 (3, 277- C_2H_4), 198 (15, 226- C_2H_4 und 213- CH_3), 186 (7, 214- C_2H_4), 184 (11, 212- C_2H_4), 170 (10, 198- C_2H_4), 158 (6, 186- C_2H_4), 138 (9, 236- $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCN}$), 130 (7, 199- $\text{C}_2\text{H}_5\text{NCN}$), 124 (10, 236- $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$), 99 (4, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCN}^+$), 94 (14, 170- CHN_2Cl), 72 (34, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}^+$), 69 (30, $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2^+$), 68 (21, $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3^+$), 62 (9, ClCNH^+), 55 (37, $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2^+$), 42 (21, $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}^+$). - $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$ (271.8) Ber. C 48.6 H 6.68 N 25.8 Gef. C 48.4 H 6.9 N 26.1.

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

11.05 g (50 mmol) **1** werden in 150 ml Aceton bei Raumtemp. mit 11.52 g (0.1 mmol) 2,6-Dimethylmorpholin versetzt. Nachdem die spontane Wärmeentwicklung abgeklungen ist, wird das Gemisch auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgetrennt und aus Ethanol umkristallisiert: farblose Nadeln. Ausb. 11.69 g (78 %). Schmp. 80°C. - IR (KBr): 2970; 2930 (CH-Valenz); 1580; 1565 (Triazin Gerüstschwingung); 800 cm^{-1} (Triazin "out of plane"). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.17 (t; 6H, $^3J = 7$ Hz, CH_3-CH_2), 1.23 (d; 6H, $^3J = 6$ Hz, CH_3-CH), 2.54 (dd; $^3J = 11$ Hz, $^2J = 13$ Hz, N- CH_2 axial), 3.40-3.70 (m; 6 H, CH_2-CH_3), 4.51 (d angespalten; 2 H, $^2J = 13$ Hz, N- CH_2 equatorial). - MS (70 eV; ^{35}Cl): $m/z = 300$ (21 %), 299 (100, M^+), 298 (10, M-H), 284 (49, M- CH_3), 282 (8, M-OH), 271 (10, M- C_2H_4), 270 (57, M- C_2H_5), 266 (2, M- $\text{CH}_3+\text{H}_2\text{O}$), 264 (3, M-Cl), 256 (42, M- CH_3CO), 255 (18, M- CH_3CHO), 242 (15, 271- C_2H_5 und 270- C_2H_4), 240 (33, 255- CH_3), 226 (14, 255- C_2H_5 , 266- C_3H_4 und 282- C_4H_8), 220 (3, 264- $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$), 213 (22, 255- C_3H_6), 212 (8, 240- C_2H_4), 200 (13, 242- C_3H_6), 198 (36, 226- C_2H_4 und 240- C_3H_6), 184 (38, 213- C_2H_5), 178 (4, 220- C_3H_6), 170 (21, 198- C_2H_4), 124 (12, 178- CH_2NCN), 99 (8, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCN}^+$), 94 (8, 170- CHClN_2), 72 (24, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}^+$), 69 (20, $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2^+$), 62 (8, ClCNH^+), 55 (55, C_4H_7^+), 45 (14, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$), 42 (42, $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}^+$), 41 (37, C_3H_5^+), 31 (68, CH_3O^+), 29 (27, CHO^+). - $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$ (299.8) Ber. C 52.1 H 7.40 N 23.4 Gef. C 52.2 H 7.46 N 23.5.

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

Bei Raumtemp. werden 2.21 g (10 mmol) **1** in 50 ml Aceton erst mit 5 ml 2N-NaOH und danach langsam mit 0.86 g (10 mmol) Piperidin in 10 ml Aceton versetzt, worauf spontane Trübung eintritt und das Gemisch sich leicht erwärmt. Nach 30 min wird der farblose Niederschlag abgetrennt, die klare Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und auf -20°C gekühlt. Das farblose Pulver wird abgetrennt, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 2.48 g (92 %). Schmp. 58°C. - IR (KBr): 2985; 2950; 2865 (CH-Valenz); 1570; 1490 (Triazin Gerüstschwingung); 805 cm^{-1} (Triazin "out of plane"). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.17 (t; 6H, $^3J = 7$ Hz, CH_3), 1.60 (mc; 6 H, N- $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3$), 3.25-4.00 (m; 8 H, N- CH_2). - MS (70 eV; ^{35}Cl): $m/z = 270$ (11 %), 269 (59, M^+), 268 (7, M-H), 254 (29, M- CH_3), 240 (100, M- C_2H_5), 226 (45, 254- C_2H_4), 214 (9, M- C_4H_7), 198 (4, 226- C_2H_4), 186 (6, 214- C_5H_4), 170 (3, 198- C_2H_4), 111 (29, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{CNH}^+$), 99 (8, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCN}^+$), 84 (48, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$), 81 (7, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}^+$), 72 (29, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}^+$), 69 (23, $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2^+$), 68 (18, $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3^+$), 55 (26, C_4H_7^+). - $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClN}_5$ (269.8) Ber. C 55.4 H 7.47 N 26.0 Gef. C 53.6 H 7.60 N 25.7.

2-Chlor-4-diethylamino-6-(2-methylpiperidino)-1,3,5-triazin (**3d**)

11.05 g (50 mmol) **1** und 9.92 g (0.1 mol) 2-Methylpiperidin werden nach **3b** zur Reaktion gebracht. Am Ende der Reaktion setzt sich am Boden ein farbloser, milchiger Niederschlag ab, der, i. Hochvak. destilliert, ein klares, farbloses Öl ergibt. Ausb. 12.0 g (84 %). Sdp. 145°C/0.2 torr. - IR (Film): 2980; 2945; 2875 (CH-Valenz); 1570; 1505 (Triazin Gerüstschwingung); 804 cm^{-1} (Triazin "out of plane"). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.16 (t; 6 H, $^3J = 7$ Hz, CH_3-CH_2), 1.18 (d; 3 H, $^3J = 7$ Hz, CH_3-CH_2), 1.61 (mc; 6 H, N- $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3$), 2.60-3.20 (m; 1 H, N- CH_2 axial), 3.55 (q; 4 H, $^3J = 7$ Hz, CH_3-CH_2), 4.35-4.80 (m; 1 H, N- CH_2-CH_2 equatorial), 4.80-5.20 (m; 1 H, $\text{CH}-\text{CH}_3$). - MS (70 eV; ^{35}Cl): $m/z = 284$ (9 %), 283 (45, M^+), 282 (6, M-H), 268 (100, M- CH_3), 254 (46, M- C_3H_6), 240 (33, M- C_3H_7), 228 (6, M- C_4H_7), 226 (7, M- C_4H_9), 220 (6, 248- C_2H_4), 214 (10, M- C_5H_9), 213 (4, 241- C_2H_4), 186 (7, 214- C_2H_4), 184 (5, 213- C_2H_5), 150 (3, 248- $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCN}$), 126.5 (7, M- 2xCH_3)²⁺, 124 (5, 248- $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NCN}$), 99 (17, $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NCNH}^+$), 98 (45, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}^+$), 94 (10, 150- C_4H_8), 81 (5, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2^+$), 72 (11, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}^+$), 69 (20, $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2^+$), 68 (21, $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3^+$), 62 (9, ClCNH^+), 55 (37, CH_2NCNH^+), 43 (16, C_3H_7^+), 42 (15, $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}^+$), 41 (18, C_3H_5^+). - $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ClN}_5$ (283.8) Ber. C 55.0 H 7.81 N 24.7 Gef. C 55.1 H 7.79 N 24.5

2-Chlor-4-diethylamino-6-(4-methylpiperidino)-1,3,5-triazin (3e)

Bei 0°C werden unter Eiskühlung zu 11.05 g (50 mmol) **1** in 100 ml Aceton langsam 9.92 g (0.1 mol) 4-Methylpiperidin in 30 ml Aceton zugegeben. Die Reaktion ist nach 30 min beendet. Nach Abtrennen des Niederschlages wird **3e** durch kaltes Wasser ausgefällt und zweimal aus Aceton umkristallisiert: farblose, kleine Nadeln. Ausb. 11.30 g (80 %). Schmp. 62°C. - IR (KBr): 2980; 2960; 2935; 2870 (CH-Valenz); 1555; 1510 (Triazin Gerüstschiwingung); 804 cm⁻¹ (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.93 (d; 3H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH), 1.16 (t; 6H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 1.20-1.80 (m; 5H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.82 (▼ breit; 2H, ²J = 12 Hz, N-CH₂-CH₂ axial), 3.56 (q; 4H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 4.70 (d breit angespalten; 2H, ²J = 12 Hz, N-CH₂-CH₂ equatorial). - MS (70 eV; ³⁵Cl): m/z = 284 (12 %), 283 (56, M⁺), 282 (40, M-CH₃), 254 (100, M-C₂H₅), 248 (2, M-Cl), 240 (46, 286-C₂H₄), 228 (8, M-C₄H₇), 227 (8, M-C₄H₈), 226 (7, M-C₄H₉), 214 (18, M-C₅H₉), 213 (5, M-C₅H₁₀), 212 (7, M-C₅H₁₁), 198 (6, 226-C₂H₄), 185 (8, M-C₆H₁₂N), 170 (6, 198-C₂H₄), 150 (6, 248-(C₂H₅)₂NCN), 124 (6, 248-C₆H₁₂NCN), 99 (11, (C₂H₅)₂NCNHN⁺), 98 (34, C₆H₁₂N⁺), 94 (6, 150-C₄H₈), 81 (7, C₄H₅N₂⁺), 72 (29, (C₂H₅)₂N⁺), 69 (14, C₃H₅N₂⁺), 68 (16, C₂H₂N₃⁺), 56 (13, C₄H₈), 55 (38, CH₂NCNHN⁺), 43 (11, C₃H₇⁺), 42 (14, C₂H₄N⁺). - C₁₃H₂₂ClN₅ (283.8) Ber. C 55.1 H 7.81 N 24.7 Gef. C 55.1 H 7.79 N 24.9.

2-Chlor-4-diethylamino-6-(4-phenylpiperidino)-1,3,5-triazin (3f)

11.05 g (50 mmol) **1** und 16.12 g (0.1 mol) 4-Phenylpiperidin werden in 150 ml Aceton kurz zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der farblose Niederschlag abgetrennt, die klare Lösung mit Wasser versetzt und über Nacht bei -20°C belassen. Nach Umkristallisieren des Niederschlages aus Aceton: farblose Nadeln. Ausb. 14.55 g (84 %). Schmp. 75°C. - IR (KBr): 3020; 2975; 2930; 2855 (CH-Valenz); 1565; 1545; 1495; 1485; 1455 (Triazin und Phenyl Gerüstschiwingung); 802 cm⁻¹ (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.17 (t; 6H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 1.30-2.05 (m; 4H, CH-CH₂), 2.50-3.15 (m; 3H, N-CH₂-CH₂ axial und C₆H₅-CH), 3.52 (q; 4H, ³J = 7 Hz, CH₂-CH₃), 4.83 (d breit angespalten; 2H, ²J = 12 Hz, N-CH₂-CH₂ equatorial), 7.16 (mc; 5H, C₆H₅). - MS (70 eV; ³⁵Cl): m/z = 346 (26 %), 345 (100, M⁺), 344 (22, M-H), 330 (34, M-CH₃), 317 (23, M-C₂H₄), 316 (71, M-C₂H₅), 310 (2, M-Cl), 302 (23, 317-CH₃), 241 (23, M-C₈H₈), 226 (15, 241-CH₃), 212 (18, 241-C₂H₅) und 310-(C₂H₅)₂NCN), 198 (226-C₂H₄), 184 (9, 212-C₂H₄), 130 (5, C₄H₅CIN₃⁺), 124 (8, 310-C₆H₅-C₄H₉-NCN), 117 (35, C₉H₉⁺), 104 (12, C₈H₈⁺), 99 (8, (C₂H₅)₂NCNHN⁺), 91 (39, C₇H₇⁺), 81 (9, C₄H₅N₂⁺), 78 (59, C₆H₆⁺), 72 (23, (C₂H₅)₂N⁺), 69 (20, C₃H₅N₂⁺), 68 (25, C₂H₂N₃⁺), 67 (23, C₃H₂N₂⁺), 55 (42, C₂H₅N₂⁺), 43 (66, C₃H₇⁺), 42 (16, C₂H₄N⁺). - C₁₈H₂₄ClN₅ (345.9) Ber. C 62.5 H 6.99 N 20.2 Gef. C 62.6 H 7.00 N 20.1.

2-Chlor-4-diethylamino-6-(hexahydro-1-azepinyl)-1,3,5-triazin (3g)

11.05 g (50 mmol) **1** werden in 250 ml Aceton bei Raumtemp. mit 9.92 g (0.1 mol) Hexahydroazepin versetzt. Es bildet sich augenblicklich ein farblos-er Niederschlag, und die Lösung erwärmt sich deutlich. Nach 30 min wird der Niederschlag abgetrennt, die klare Lösung mit Wasser versetzt und auf 0°C gekühlt, worauf sich ein schwach gelbes Öl absetzt. Das Öl wird isoliert, mit wenig Ethanol aufgenommen und auf -20°C gekühlt: farblos, feinkristalliner Niederschlag. Ausb. 12.42 g (88%). Schmp. 58°C. - IR (KBr): 2980; 2935; 2860 (CH-Valenz); 1585; 1568; 112 (Triazin Gerüstschiwingung); 802 cm⁻¹ (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.12 (t; 6H, ³J = 7 Hz CH₃-CH₂), 1.58 (mc, 8H, C-CH₂-C), 3.30-3.90 (m; 8H, N-CH₂). - MS (70 eV; ³⁵Cl): m/z = 284 (20 %), 283 (96, M⁺), 282 (12, M-H), 268 (44, M-CH₃), 254 (100, M-C₂H₅), 248 (4, M-Cl), 240 (68, 268-C₂H₄), 228 (17, M-C₄H₇), 226 (10, 254-C₂H₄), 214 (32, M-C₅H₉), 212 (9, 240-C₂H₄), 200 (12, M-C₆H₁₁), 198 (10, 226-C₂H₄), 184 (8, 212-C₂H₄), 170 (7, 198-C₂H₄), 150 (6, 240-(C₂H₅)₂MCM), 124 (6, (C₂H₅)₂NCNHN⁺), 99 (13, (C₂H₅)₂NCNHN⁺), 98 (20, C₆H₁₂N⁺), 94

(8, 150-C₈H₈, 81 (9, C₄H₅N₂⁺), 72 (30, (C₂H₅)₂N⁺), 69 (20, C₃H₅N₂⁺), 68 (26, C₂H₂N₃⁺), 62 (6, ClCNH⁺), 55 (59, C₂H₅N₂⁺), 43 (22, C₃H₇⁺), 42 (24, C₂H₄N⁺). - C₁₃H₂₂ClN₅ (283.8) Ber. C 55.0 H 7.81 N 24.7 Gef. C 54.9 H 7.70 N 24.8.

2-Diethylamino-4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin (4a)

11.05 g (50 mmol) **1** wurden mit 17.42 g (0.2 mol) Morpholin 15 h in 200 ml Aceton zum Sieden erhitzt. Die gelbe Lösung wird auf 50 % des Volumens eingedunstet und anschließend mit Eiswasser versetzt. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Niederschlages: feine farblose Nadeln. Ausb. 14.57 g (90 %). Schmp. 135°C. - IR (KBr): 2970; 2930; 2900; 2870 (CH-Valenz); 1550 (Triazin Gerüstschiwingung); 811 cm⁻¹ (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.13 (t; 6H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 3.53 (q; 4H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 3.72 (mc; 16H, N-CH₂, O-CH₂). - MS (70 eV): m/z = 323 (17 %), 322 (89 %, M⁺), 321 (16, M-H), 307 (14, M-CH₃), 305 (1, M-OH), 293 (100, M-C₂H₅), 292 (39 M-CH₂O), 291 (11, M-CH₃O), 279 (30, 307-C₂H₄), 277 (9, 305-C₂H₄), 265 (32, 293-C₂H₄), 264 (9, 292-C₂H₄), 263 (33, 292-C₂H₅), 249 (11, 279-CH₂O), 247 (6, 277-CH₂O), 235 (16, 265-CH₂O), 234 (4, 262-C₂H₄), 233 (5, 262-C₂H₅ und 263-CH₂O), 220 (4, 264-C₂H₄O), 219 (6, 249-CH₂O), 205 (7, 235-CH₂O, 233-C₂H₄ und 234-C₂H₅), 191 (6, 233-C₃H₆), 177 (5, 219-C₃H₆ und 205-C₂H₄), 163 (5, 205-C₃H₆), 138 (21, 220-C₂H₄NCN₂), 124 (11, 220-C₃H₆NCN₂), 96 (7, C₄H₈NO⁺), 95 (8, 177-C₃H₆NCN), 72 (14, C₄H₁₀N⁺), 69 (14, C₃H₅N₂⁺), 68 (18, C₂H₂N₃⁺), 56 (17, C₃H₆N⁺), 55 (14, C₃H₅N⁺). - C₁₅H₂₆N₆O₂ (322.4) Ber. C 55.9 H 8.13 N 26.1 Gef. C 55.9 H 8.40 N 26.1.

2-Diethylamino-4,6-bis-(2,6-dimethylmorpholine)-1,3,5-triazin (4b)

11.05 g (50 mmol) **1** und 23.04 g (0.2 mol) 2,6-Dimethylmorpholin werden analog **4a** zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet: farbloses, feinkristallines Pulver. Ausb. 15.0 g (79 %). Schmp. 111°C. - IR (KBr): 2980; 2940; 2875 (CH-Valenz); 1580; 1540 (Triazin Gerüstschiwingung); 812 cm⁻¹ (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.12 (t; 6H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 1.22 (d; 12H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH), 2.45 (dd; 4H, ²J = 11 Hz, ³J = 10 Hz, N-CH₂-CH axial), 3.51 (q; 4H, ³J = 7 Hz, CH₂-CH₃), 3.73 (dq; 4H, ³J(CH-CH₃) = 7 Hz, ³J(CH-CH_{ax}) = 10 Hz, ³J(CH-CH_{eq}) = 2 Hz, CH-O), 4.49 (dd; 4H, ²J = 11 Hz, ³J = 2 Hz, N-CH₂-CH eq.). - MS (70 eV): m/z = 379 (3 %), 378 (12, M⁺), 377 (3, M-H), 363 (7, M-CH₃), 349 (13, M-C₂H₅), 335 (9, 363-C₂H₄), 334 (5, M-CH₂CO), 319 (10, M-C₃H₆OH), 305 (4, 349-CH₃-CHO), 293 (16, M-C₅H₉O), 263 (5, 305-C₃H₆), 249 (4, 305-C₄H₈), 219 (3, 263-CH₃CHO), 205 (3, 249-CH₃CHO), 177 (8, 205-C₂H₄), 124 (4, C₆H₁₂NO⁺), 99 (4, (C₂H₅)₂NCNHN⁺), 81 (6, C₄H₅N₂⁺), 72 (5, (C₂H₅)₂N⁺), 72 (5, (C₂H₅)₂N⁺), 69 (8, C₃H₅N₂⁺), 68 (11, C₂H₂N₃⁺), 55 (18, C₃H₅N⁺), 45 (12, CH₃CHOH⁺), 44 (4, C₂H₄O⁺), 43 (44, C₃H₇⁺), 42 (100, C₂H₄N⁺), 41 (37, C₃H₅⁺). - C₁₉H₃₄N₆O₂ (378.6) Ber. C 60.3 H 9.05 N 22.2 Gef. C 60.4 H 8.9 N 22.4.

Literatur

16. Mitt.: A. Kreutzberger, P. Langner und J. Stratmann, Chem.-Ztg., im Druck.
- Hoechst AG (A. Kreutzberger, A. Soeder und H.J. Gerhards), Ger. Offen. DE3,611,427 (Cl.C07D 251/54), v. 8.10.1987; C.A. 108, 27874n (1988).
- Hoechst AG (A. Kreutzberger, A. Soeder und H.J. Gerhards), Ger. Offen. DE3,611,425 (Cl.C07D 251/54), v. 8.10.1987; C.A. 108, 56126m (1988).
- Arzneibüro der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände: Pharmazeutische Stoffliste, 7. Aufl., Frankfurt 1986.
- S.S. Legha, M. Slavik und S.K. Carter, Cancer 38, 27 (1976).
- A.J. Cumber und W.C.J. Ross, Chem.-Biol. Interact. 17, 349 (1977).
- J. Jörg, R. Houriet und G. Spittler, Monatsh. Ch. 97, 1064 (1966).

- 8 A. Kreutzberger und U. Rose, *Arzneim.-Forsch.* 36, 626 (1986).
- 9 P.A. Leclercq und V. Pacakova, *J. Chromatogr.* 178, 193 (1979).
- 10 J.A. Ross und B.G. Tweedy, *Org. Mass Spectrom.* 3, 219 (1970).
- 11 Q.N. Porter, *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, 2nd Ed., Wiley & Sons, New York, 1985.
- 12 H. Remane und R. Herzsuh, *Massenspektrometrie in der organischen Chemie*, Vieweg, Braunschweig, 1977.
- 13 F.W. McLafferty, *Interpretation of Mass Spectra*, 3rd Ed., University Science Books, Mill Valley, California, 1980.
- 14 G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 334 (1955). [Ph777]