

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 577–581 (1983)

Synthese und biochemische Eigenschaften substituierter Phenoxy- und Anilino-1,3,5-triazine

Alfred Kreutzberger^{*)***)****)} und Barbara Richter^{****)}

^{**)Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz, und ^{****)Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin}}

Eingegangen am 1. Juni 1982

Die nucleophile Substitution eines Chloratoms in 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**) durch die Hydroxyacetophenone **2a–c** führt zu den 2-Acetylphenoxy-4-chlor-6-diethylamino-1,3,5-triazinen **3a–c**. Analog geht aus der Umsetzung von **1** mit 4-Fluoranilin (**4a**) das Monoanilinoderivat **5a** hervor; dagegen bildet sich unter den gleichen Reaktionsbedingungen aus **1** und 2-Fluoranilin (**4b**) das Dianilinoderivat **5b**. Strukturtyp **3** zeichnet sich durch antimykotische und Antiprotozoenwirksamkeit aus, während **5** herbizide Wirkungen auszulösen vermag.

Synthesis and Biochemical Properties of Substituted Phenoxy- and Anilino-1,3,5-triazines

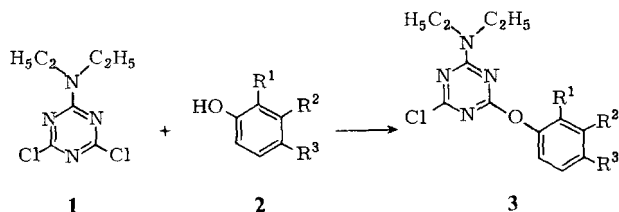
The nucleophilic substitution of one chlorine atom in 2,4-dichloro-6-diethylamino-1,3,5-triazine (**1**) by reaction with the hydroxyacetophenones **2a–c** leads to the 2-acetylphenoxy-4-chloro-6-diethylamino-1,3,5-triazines **3a–c**. Analogously, reaction of **1** with 4-fluoroaniline (**4a**) yields the monoanilino derivative **5a**. However, under the same conditions, the dianilino derivative **5b** is formed from **1** and 2-fluoroaniline (**4b**). Compounds of type **3** exhibit activity against fungi and protozoa, while **5** has herbicidal activity.

Ein markantes Strukturmerkmal in einer Reihe von pilzhemmenden Wirkstoffen stellen sechsgliedrige Heterocyklen dar, wie in dem unter anderem gegen *Candida* wirksamen Flucytosin¹⁾ oder dem *Pythium ultimum* hemmenden 4-Ethyl-6-methyl-2-ureidopyrimidin²⁾. In Fortsetzung unserer Entwicklungslinie auf diesem Gebiet^{2,3)} haben wir nunmehr das ebenfalls der antimykotischen Wirkstoffgruppe zuzuordnende⁴⁾ Phenoxy-1,3,5-triazinsystem und darüber hinaus die in verschiedenen Antimykotika wie Natamycin⁵⁾ und 2-Methyl-5-acetyl-5,6-dihydro-4,6-pyrandion⁶⁾ als Partialstruktur auftretende Carbonylgruppierung in unsere Untersuchungen einbezogen.

Durch nucleophile Substitution eines Chloratoms in 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**1**) mittels 2-, 3- und 4-Hydroxyacetophenon (**2a–c**) sind aus diesen

^{****)} Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 8. Internationalen Kongreß der Heterocyclischen Chemie, Graz/Österreich, August 1981.

Untersuchungen das 2-(2- (**3a**), 2-(3- (**3b**) und 2-(4-Acetylphenoxy)-4-chlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3c**) hervorgegangen. Optimale Umsetzungsbedingungen liegen in der tropfenweisen Zugabe von 5M-NaOH zu einer Lösung von **1** und **2** in Aceton unter ständigem Rühren bei einer Reaktionstemperatur von 45°.



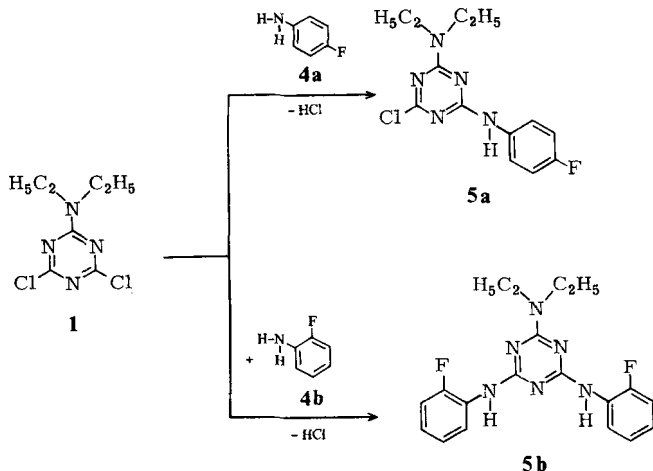
2, 3	R ¹	R ²	R ³
a	COCH ₃	H	H
b	H	COCH ₃	H
c	H	H	COCH ₃

Der so erhaltene Strukturtyp **3** läßt sich durch die spektroskopischen Daten untermauern. So erscheinen im Infrarotspektrum bei 3060 cm⁻¹ die zum Teil nur sehr schwach ausgeprägten Banden der aromatischen CH-Valenzschwingung. Im Bereich zwischen 2880 und 3000 cm⁻¹ finden sich die Absorptionsbanden der CH-Valenzschwingungen der aliphatisch gebundenen H-Atome. Die für den 1,3,5-Triazinring aufgrund von Messungen an 1,3,5-Triazin⁷⁾, 2-Chlor-4,6-diphenoxy-1,3,5-triazin⁸⁾ und 2,4-Diamino-6-phenoxy-1,3,5-triazin⁹⁾ zu erwartenden Banden erscheinen bei 1580, 1380, 1320 und 820, die der Arylethergruppierung bei 1220 cm⁻¹. Die C=O-Valenzschwingung der Acetylgruppe in **3a-c** ruft eine intensive Absorptionsbande¹⁰⁾ bei 1680 cm⁻¹ hervor.

Die zur weiteren Struktursicherung von **3** aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren weisen die zu erwartenden Signale¹¹⁾ auf. Die Protonen der allen Verbindungen gemeinsamen Diethylaminogruppe manifestieren sich für beide Ethylgruppen in unterschiedlichen Resonanzsignalen, indem sich in den Spektren 2 Triplets bei δ = 1,0 und 1,3 sowie 2 Quartetts bei δ = 3,3 und 3,5 ppm finden. Die unterschiedliche Resonanzlage der beiden Ethylgruppen findet in dem unsymmetrischen Aufbau der Moleküle und der nicht freien Drehbarkeit der Diethylaminogruppe eine Erklärung. Während die Protonen der substituierten Phenoxyreste Resonanzsignale bei δ = 6,9–8,1 ppm hervorgerufen, führen die Acetylgruppen zu einer scharfen Resonanzlinie bei δ = 2,4 (**3a**) oder 2,5 ppm (**3b** und **c**). Die Multiplizität der Signale entspricht dem Substitutionsmuster der Phenylringe.

Eine weitere Stütze erwächst Struktur **3** in den Massenspektren, die die für Diethylamino-1,3,5-triazine typischen Zerfallsionen^{12–14)} zeigen. Das besonders charakteristische Zerfallsverhalten beinhaltet den sukzessiven Abbau der Diethylaminogruppe, den Verlust des Chloratoms und die Bruchstückbildung des substituierten Phenoxyrestes¹⁵⁾.

Zur Erfassung des Anwendungsbereiches der nucleophilen Substitution in **1** wurde die Umsetzung mit dem Anilintyp herangezogen. Es zeigte sich hierbei, daß bei der Umsetzung von **1** mit 4-Fluoranilin (**4a**) in Gegenwart von Triethylamin bei 40–45° 2-Chlor-4-diethylamino-6-(4-fluoranilino)-1,3,5-triazin (**5a**) gebildet wird. Unter gleichen Reaktionsbedingungen wird bei der Umsetzung von **1** mit 2-Fluoranilin (**4b**) jedoch 2-Diethylamino-4,6-bis(2-fluoranilino)-1,3,5-triazin (**5b**) erhalten.



In den zur Charakterisierung des Strukturtyps **5** aufgenommenen bandenreichen IR-Spektren fallen insbesondere die NH-Valenzschwingungen der Anilingruppen bei 3250 (**5a**) und 3400 cm^{-1} (**5b**) auf. Weiterhin lassen sich bei 1630, 1600 und 1580 cm^{-1} Ringskelettschwingungen des Triazin- und Phenylrings identifizieren.

Die ^1H -NMR-Spektren von **5a** und **5b** weisen die Methylprotonen der Diethylaminogruppe als ein einziges Triplet bei $\delta = 1,2$ ppm aus, während die Methylenprotonen der Diethylaminogruppe ein unterschiedliches Resonanzverhalten zeigen. So tritt in **5a** für die Methylengruppen je ein Quartett bei $\delta = 3,55$ und 3,6 ppm auf, in **5b** hingegen nur ein einziges Quartett bei $\delta = 3,6$ ppm. Eine Erklärung für dieses verschiedenartige Verhalten liegt in dem unsymmetrischen Molekülaufbau von **5a**. Die aromatischen Protonen zeigen aufgrund ihrer Kopplung mit dem Fluoratom Resonanzlinien komplexer Multiplizität¹⁶⁾. Das NH-Proton erscheint im Bereich der aromatischen Protonen. Die Integrale der ^1H -NMR-Spektren zeigen für **5a** eine Intensitätsverteilung von 5 : 2 : 2 : 6, für **5b** eine solche von 9 : 4 : 6.

Als typisch in den Massenspektren von **5** erweist sich der sukzessive Abbau der Diethylaminogruppe sowie der Verlust von HF. Die Abspaltung des Chloratoms spielt hier im Gegensatz zum Verhalten des Phenoxystrukturtyps nur eine untergeordnete Rolle. In **5b** ist die Abspaltung der Anilinreste Grundlage des Basispeaks.

Bei der Prüfung auf biochemische Eigenschaften erwiesen sich Vertreter des Strukturtyps **3** als antimykotisch wirksam. So entfaltet insbesondere **3b** im Reihenverdünungstest in der Konzentration 125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Hemmwirkung gegen *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* und *Aspergillus niger*. Noch markanter ist in **3b** die Antiprotozoenwirksamkeit ausgeprägt, indem es in der Konzentration 62,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ *Trichomonas vaginalis* zu hemmen vermag. Verbindungstyp **5** hingegen zeichnet sich durch herbizide Wirksamkeit aus. Besonders ausgeprägt ist diese Eigenschaft in Verbindung **5a**, die herbizide Wirkung gegen Vogelmiere und im Voraufaufverfahren gegen Hühnerhirse und Kamille ausübt. Dieser Befund gewinnt besonders an Bedeutung unter der Perspektive der Entwicklung von Aminoheterocyclen als Herbizide¹⁷⁾. Das Spektrum der biochemischen Wirkungen in Strukturtyp **3** ist durch den jüngsten Befund noch dahingehend zu ergänzen, daß 2-Chlor-4-diethylamino-6-(3-fluorphenoxy)-1,3,5-triazin¹⁸⁾ wachstumsregulatorische Wirksamkeit aufweist.

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

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktapparat nach Linström, unkorrt. – $^1\text{H-NMR}$: Varian A-60 A und T 60, TMS inn. Stand. – *MS*: Varian-CH 7. *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – *Dünnschicht- oder Säulenchromatographie* an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

2-(2-Acetylphenoxy)-4-chlor-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 1,36 g (10 mmol) 2-Hydroxyacetophenon (**2a**) in 50 ml Aceton wird mit 2 ml 5M-NaOH tropfenweise versetzt und 8 h bei 45° gerührt. Beim Versetzen dieser Mischung mit 200 ml Eiswasser fällt ein farbloser Niederschlag aus, der 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. 61° isoliert werden. *IR* (KBr): 2970 (aliph. CH), 1685 (COCH₃), 1600 und 1580 (Triazin, Benzol C=C, C=N), 1210 cm⁻¹ (Arylether). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 1,0 (t; 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 1,2 (t; 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 2,4 (s; 3H, COCH₃), 3,3 (q; 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 3,5 (q; 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 6,9–7,9 (m; 4H, H des o-subst. Phenylrings). – *MS* (70 eV): m/e = 320 (11 %, M⁺), 305 (20 %, M-CH₃), 291 (6 %, M-C₂H₅), 285 (34 %, M-Cl), 277 (100 %, M-COCH₃), 201 (12 %, M-C₆H₄COCH₃). – C₁₅H₁₇ClN₄O₂ (320,8) Ber. C 56,2 H 5,34 N 17,5 Gef. C 56,1 H 5,35 N 17,5.

2-(3-Acetylphenoxy)-4-chlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3b**)

Analog **3a** werden 11 g (50 mmol) **1**, 6,8 g (50 mmol) 3-Hydroxyacetophenon (**2b**) und 10 ml 5M-NaOH in 100 ml Aceton für 3 h auf 45° erwärmt und aufgearbeitet. Man erhält 14,5 g (90,4 % d. Th.) **3b** (farblose Nadeln) vom Schmp. 94°. *IR* (KBr): 3060 (aromat. CH), 2980 (aliph. CH), 1680 (COCH₃), 1600 und 1580 (Triazin, Benzol C=C, C=N), 1370 und 1210 cm⁻¹ (Arylether). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 1,05 (t; 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 1,2 (t; 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 2,5 (s; 3H, COCH₃), 3,3 (q; 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 3,5 (q; 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 7,3–7,9 (m; 4H, H des m-substituierten Phenylrings). – *MS* (70 eV): m/e = 320 (45 %, M⁺), 305 (46 %, M-CH₃), 391 (53 %, M-C₂H₅), 285 (100 %, M-Cl), 277 (47 %, 305-C₂H₄, m*Ber. 251,6 m* Gef. 251,6). C₁₅H₁₇ClN₄O₂ (320,8) Ber. C 56,2 H 5,34 N 17,5 Gef. C 56,1 H 5,50 N 17,7.

2-(4-Acetylphenoxy)-4-chlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (**3c**)

2,2 g (10 mmol) **1**, 1,36 g (10 mmol) 4-Hydroxyacetophenon (**2c**) und 2 ml 5M-NaOH werden 3 h auf 45° erwärmt und anschließend gemäß **3a** aufgearbeitet. Bei einem Elutionsmittelgemisch von 15 % Ether/85 % Petrolether erhält man 2,0 g (62,3 % d. Th.) **3c** als farblose Nadeln vom Schmp. 83°. *IR* (KBr): 2990 (aliph. CH), 1675 (COCH₃), 1600 und 1570 (Triazin, Benzol C=C, C=N), 1370 und 1210 cm⁻¹ (Arylether). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 1,0 (t; 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 1,2 (t; 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 2,5 (s; 3H, COCH₃), 3,35 (q; 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 3,55 (q; 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 7,0–8,1 (m; 4H, H des p-subst. Phenylrings). – *MS* (70 eV): m/e = 320 (44 %, M⁺), 305 (30 %, M-CH₃), 291 (24 %, M-C₂H₅), 285 (100 %, M-Cl), 277 (9 %, 305-C₂H₄). C₁₅H₁₇ClN₄O₂ (320,8) Ber. C 56,2 H 5,34 N 17,5 Gef. C 56,1 H 5,38 N 17,4.

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

11 g (50 mmol) **1** und 5,5 g (50 mmol) **4a** in 100 ml Aceton werden mit 10 ml 5 M-NaOH tropfenweise versetzt und 2 h bei 45° gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegeben. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit 5 % Ether/95 % Petrolether von Ausgangs- und Nebenprodukten befreit. Es resultieren 13,0 g (92 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 103°. IR (KBr): 3250 (NH), 2980 (aliph. CH), 1620, 1600 und 1580 cm⁻¹ (Benzol, Triazin C=C, C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,2 (t; 6H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 3,55 (q; 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 3,6 (q; 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 6,75–7,6 (m; 5H, H des p-subst. Phenylrings und NH). – MS (70 eV): m/e = 295 (89 %, M⁺), 280 (49 %, M-CH₃), 266 (100 %, M-C₂H₅, m* Ber. 239,9 m* Gef. 239,9), 252 (45 %, 280-C₂H₄, m* Ber. 226,8 m* Gef. 226,8), 223 (4 %, M-C₄H₁₀N), 198 (15 %, 223-Cl). C₁₃H₁₅ClFN₃ (295,7) Ber. C 52,8 H 5,11 N 23,7 Gef. C 52,9 H 5,10 N 23,9.

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

2,2 g (10 mmol) **1**, 1,1 g (10 mmol) **4b** und 1,01 g (10 mmol) Triethylamin in 50 ml Aceton werden 2 h bei 40° gerührt. Gemäß **5a** wird aufgearbeitet, und es werden 2,0 g (54 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 80° erhalten. IR (KBr): 3400 (NH), 3060 (aromat. CH), 2980 (aliph. CH), 1630 und 1600 cm⁻¹ (Benzol, Triazin C=C, C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,2 (t; 6H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 3,6 (q; 4H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 6,7–7,3 (m; 3H, 2H des o-subst. Phenylrings und NH), 8,3–8,6 (m; 2H, H des o-subst. Phenylrings). – MS (70 eV): m/e = 370 (20 %, M⁺), 355 (14 %, M-CH₃), 350 (45 %, M-HF), 341 (60 %, M-C₂H₅), 327 (21 %, 355-C₂H₄), 260 (100 %, M-C₆H₅FN), 149 (81 %, 260-C₆H₅FN). C₁₉H₂₀F₂N₆ (370,4): Ber. C 61,6 H 5,44 Gef. C 61,7 H 5,46.

Literatur

- 1 Hoffmann-La Roche Inc. (Erf. J. Berger und R. Duschinsky) US 3368938 (13. Februar 1968); C. A. 68, 8146n (1968).
- 2 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 260 (1980).
- 3 A. Kreutzberger, H.-H. Schröders und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 951 (1979).
- 4 A. Kreutzberger und B. Richter, J. Heterocycl. Chem., (im Druck).
- 5 W. Raab, Arzneim. Forsch. 17, 538 (1967).
- 6 P. A. Wolf, Food Technol. 4, 294 (1950).
- 7 A. Kreutzberger, Fortschr. Chem. Forsch. 4, 273 (1963).
- 8 H. K. Reimschuessel und N. J. McDevitt, J. Am. Chem. Soc. 82, 3756 (1960).
- 9 W. M. Padgett und W. M. Hammer, J. Am. Chem. Soc. 80, 803 (1958).
- 10 A. Stenderup, Acta Pathol. Microbiol. Scand. 36, 361 (1955).
- 11 E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Springer Verlag, Berlin 1970.
- 12 P. A. Leclercq und C. Pacakova, J. Chromatogr. 178, 193 (1979).
- 13 J. A. Ross und B. G. Tweedy, Org. Mass Spectrom. 3, 219 (1970).
- 14 J. Jörg, R. Houriet und G. Spiteller, Monatsh. Chem. 57, 1064 (1966).
- 15 Q. N. Porter und J. Baldas, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, S. 501, Wiley Interscience, New York 1974.
- 16 E. F. Mooney, An Introduction to ¹⁹F-NMR Spectroscopy, S. 3–8, Heyden und Sadtler, London 1970.
- 17 A. Kreutzberger und B. Richter, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 2 (1982).
- 18 A. Kreutzberger und B. Richter, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 213 (1983).