

Zur Kenntnis der Reaktionsfähigkeit alkylsubstituierter Thiomorpholine, 1. Mitt.

Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem
Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 79. Mitt.¹

Von

F. Asinger, H. Offermanns*, A. Saus, C. Dudeck^{2a}, D. Neuray**
und E. Wilms^{2b}***

Aus dem Institut für Technische Chemie und Petrochemie der
Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen,
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 22. März 1972)

*Concomitant Action of Elementary Sulfur and Gaseous Ammonia
Upon Ketones, LXXIX: On the Reactivity of Alkyl Substituted
Thiomorpholines, I*

The preparation of some *Mannich*bases (**3 a—f**) and *Mannich* base hydrochlorides (**2 a—f**), resp., and numerous s-triazine derivatives (**4 a—d**, **5 a—m**, **6 a—w**, **7 a—e**, **8 a—d**, and **9 a—l**) based upon unsubstituted thiomorpholine (**1 a**) as well as C-mono-[2-methylthiomorpholine (**1 b**) and 2-ethylthiomorpholine (**1 c**)] and C-dialkylated thiomorpholines [2-methyl-3-ethylthiomorpholine (**1 d**)] is described.

Die Darstellung einiger *Mannich*basen (**3 a—f**) bzw. *Mannich*-basen-hydrochloride (**2 a—f**) und zahlreicher s-Triazin-Derivate (**4 a—d**, **5 a—m**, **6 a—w**, **7 a—e**, **8 a—d** und **9 a—l**) auf Basis des unsubstituierten Thiomorpholins (**1 a**) sowie C-mono-[2-Methylthiomorpholin (**1 b**) und 2-Äthylthiomorpholin (**1 c**)] und C-dialkylierter Thiomorpholine [2-Methyl-3-äthylthiomorpholin (**1 d**)] wird beschrieben.

Unsubstituiertes Thiomorpholin (**1 a**)³ sowie C-mono- und -dialkylierte Thiomorpholine [z. B. 2-Methylthiomorpholin (**1 b**)³, 2-Äthylthiomorpholin (**1 c**)³ und 2-Methyl-3-äthylthiomorpholin (**1 d**)⁴] sind durch kürzlich von uns beschriebene einfache Synthesen über 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine leicht zugänglich geworden^{3–5}. Das Reaktionsverhalten

* Neue Anschrift: Chemiewerk Homburg, Zweigniederlassung der Degussa, D-6 Frankfurt/Main, Daimlerstraße 25.

** Neue Anschrift: Farbenfabriken Bayer AG., Werk Uerdingen, D-415 Krefeld-Uerdingen, Rheinufer-Str. 7—9.

*** Herr E. Wilms dankt der Deutschen Texaco AG. für die Gewährung eines Stipendiums herzlichst.

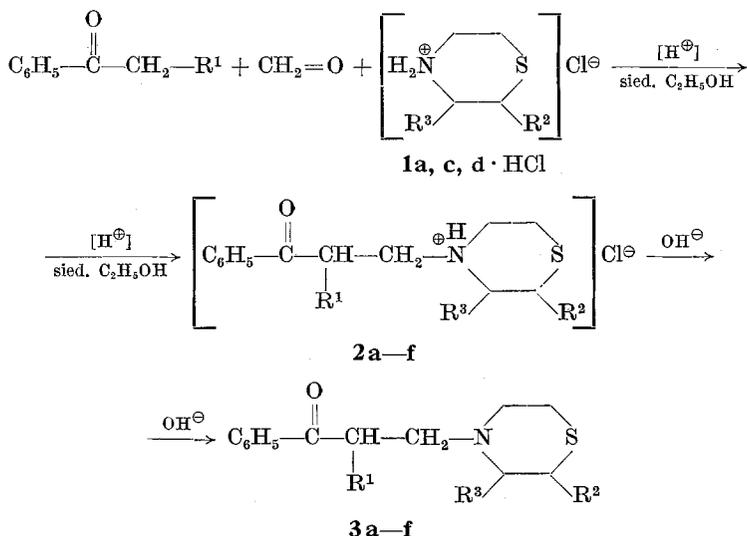
der verschiedenen substituierten Thiomorpholine haben wir an den oben ausgewählten Vertretern dieser Verbindungsklasse eingehend untersucht.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Darstellung einiger *Mannichbasen* unter Verwendung der Thiomorpholine **1 a**, **c** und **d** als Aminkomponente sowie über die Darstellung einer Vielzahl neuer *s*-Triazin-Derivate auf Basis der Thiomorpholine **1 a—d**.

Mannichbasen der Thiomorpholine

In der Literatur sind nur wenige *Mannichbasen* beschrieben, die das Thiomorpholinsystem als Aminkomponente enthalten, z. B. 1-(4-*n*-Propoxyphenyl bzw. 4-*n*-Propylthiophenyl)-3-(4-thiomorpholinyl)-1-propanon, die lokalanästhetische Wirkung zeigen⁶.

Durch Kondensation der Thiomorpholine **1 a**, **c** und **d** (als Hydrochloride eingesetzt) mit Acetophenon bzw. Propiophenon (als CH-acide Komponenten) und Paraformaldehyd (als Carbonylkomponente) haben wir die bisher unbekanntenen *Mannichbasen*-hydrochloride **2 a—f** sowie nach Behandeln mit Alkali die entsprechenden freien *Mannichbasen **3 a—f** hergestellt (s. Tab. 1).*



(R¹, R² und R³: siehe Tab. 1)

Bei den *Mannichbasen*-hydrochloriden handelt es sich mit Ausnahme von **2 e** und **2 f**, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten, um farblose kristalline Substanzen; die freien *Mannichbasen* sind farblose bis schwach gelb gefärbte Öle, die sich im Vakuum destillieren lassen (**3 e** und **3 f** unter teilw. Zersetzung). **3 a** und **3 b**, die Derivate des unsubstituierten Thiomorpholins, erstarren nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemp.

Tabelle 1. *Mannichbasen*-hydrochloride (**2 a—f**) und *Mannich-Thiomorpholin*-hydrochloriden

2 bzw. 3	R ¹	R ²	R ³	Ausb. an 2 ^b		Schmp. von 2
				[g]	[% d. Th.]	[°C]
a	H	H	H	40,8	75	181,5—183
b	CH ₃	H	H	39,4	69	164—164,5
c	H	C ₂ H ₅	H	48,2	81	164—164,5
d	CH ₃	C ₂ H ₅	H	43,0	69	167,5—169,5
e	H	CH ₃	C ₂ H ₅	(33,2) ^f	(53) ^f	Öl ^g
f	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(20,4) ^f	(35) ^f	Öl ^g

^a Ansatz: 0,2 Mol Arylalkylketon (R¹—CH₂—CO—C₆H₅), 0,75 Mol Formaldehyd (in Form von Paraformaldehyd), 0,2 Mol Thiomorpholinhydrochlorid (**1 a, c** oder **d** · HCl) und 5 ml konz. HCl in 100 ml Äthanol.

^b Nach Umkristallisation.

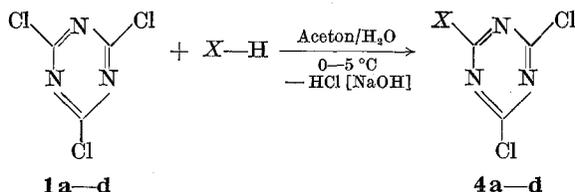
^c Nach Destillation.

^d Bez. auf eingesetztes Arylalkylketon; die *Mannichbasen*-hydrochloride wurden nicht isoliert, sondern mit 2*n*-NaOH in die freien *Mannichbasen* übergeführt.

s-Triazin-Derivate der Thiomorpholine

Unter geeigneten Bedingungen lassen sich die drei Chloratome des Cyanurchlorids stufenweise durch Amine substituieren. Die in der Literatur⁷ häufig erwähnte Regel, daß das erste Chloratom bei 0 °C, das zweite bei 30—50 °C und das dritte bei 90—100 °C ausgetauscht wird, läßt sich nicht allgemein anwenden. Vielmehr wird die Reaktivität der Chloratome von sterischen Faktoren und der Basizität des verwendetenamins stark beeinflusst. Cyanurchloridderivate auf Basis von alkylierten Thiomorpholinen als Aminkomponente waren bisher nicht bekannt.

Nach einer Vorschrift von *Campbell* und *Hatton*⁸ zur Darstellung von 2-Amino-4,6-dichloro-s-triazinen haben wir die Thiomorpholine **1 a—d** bei 0—5 °C in wäbr. Aceton mit Cyanurchlorid umgesetzt, wobei die bei der Reaktion freiwerdende Salzsäure durch Zugabe der äquivalenten Menge NaOH abgefangen wurde. Man erhält die erwarteten 2-Amino-4,6-dichloro-s-triazine (**4 a—d**) als Rohprodukte nahezu quantitativ und nach Umkristallisation aus Petroläther bzw. Petroläther—Benzolgemischen in guten Ausbeuten als farblose, kristalline Verbindungen (s. Tab. 2).



basen (**3 a—f**) aus Arylalkylketonen, Paraformaldehyd und (**1 a, c** und **d · HCl**)^a

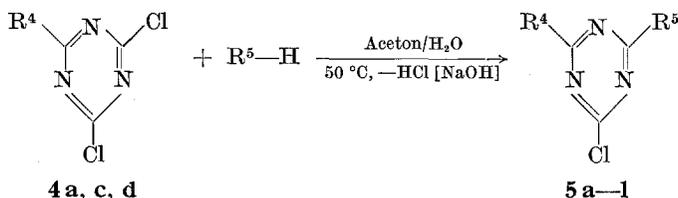
Ausb. an 3 ^c [g] [% d. Th.] ^d	Sdp. von 3 [°C/Torr]	Schmp. von 3 [°C]	Summenformeln ^e der Basen 3
36,8 78	136—138/0,5	48—50	C ₁₃ H ₁₇ NOS
37,2 75	134—135/0,25	51—51,5	C ₁₄ H ₁₉ NOS
43,6 83	133—135/0,25		C ₁₅ H ₂₁ NOS
42,4 77	131—133/0,2		C ₁₆ H ₂₃ NOS
28,2 51	62— 65/0,04		C ₁₆ H ₂₃ NOS
15,0 26	120—126/0,2		C ₁₇ H ₂₅ NOS

^e Bei den freien Basen **3** wurde die angegebene Summenformel durch Analyse (CH, N, S, *MG* [in Benzol]) gesichert. Auch die Hydrochloride gaben einwandfreie Werte (statt der *MG*-Bestimmungen wurde hier Cl bestimmt).

^f Rohprodukt.

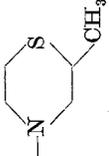
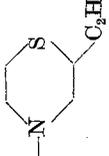
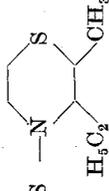
^g Konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Ausgehend von **4 a, c, und d** haben wir durch Umsetzung mit verschiedenen sekundären Aminen in wäßrigem Aceton bei 50 °C (nach⁸) einige 2,4-Diamino-6-chloro-*s*-triazine (**5 a—l**) dargestellt (s. Tab. 3). Betreffs der in den Tab. 3—7 und im Text für die Substituenten R⁴, R⁵ und R⁶ verwendeten Abkürzungen (A, B usw.) wird auf die Anmerkung zu Tab. 2 verwiesen. Außer den dort angegebenen Symbolen wird noch E für den Morpholinorest, F für die Dimethylaminogruppe verwendet, ferner G für NH—C₁₀H₂₁, H für NH—C₁₂H₂₅, J für NH—C₁₄H₂₉, K für NH—C₁₆H₃₃, L für NH—C₁₈H₃₇.



Auch in diesem Falle liegen die Rohausbeuten durchweg über 90%. Die Reinigung der Produkte gelingt entweder durch Umkristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln oder durch schonende Destillation im Vak. Die meisten der von uns dargestellten 2,4-Diamino-6-chloro-*s*-triazine weisen eine bemerkenswerte thermische Stabilität auf. Lediglich das 2-Chloro-4-(2-äthylthiomorpholino)-6-(thiomorpholino)- (**5 d**) und das 2-Chloro-4,6-bis-(2-äthylthiomorpholino)-*s*-triazin (**5 e**) zersetzen sich bei der Destillation. Die Bildung von **5 d** und **5 e** ist aber durch weitere Umsetzung mit Aminen zu Triamino-*s*-triazinen (**6 f—i**) bzw. mit Methanol zu „Ammelinäthern“ (**9 d** und **9 e**) (s. unten) eindeutig bewiesen.

Tabelle 2. 6-Amino-2,4-dichloro-s-triazine (4a—d) durch Umsetzung von Cyanurchlorid mit Thiomorpholin (1a—d)^a

Nr.	... 2,4-dichloro-s-triazin	Summenformel ^b	X*	Ausbeute ^c [g] [% d. Th.]	Schmp. [°C]
4a	6-Thiomorpholino-	$C_7H_8Cl_2N_4S$		(= A) 17,8 71	156,5—157
b	6-(2-Methylthiomorpholino)-	$C_8H_{10}Cl_2N_4S$		(= B) 15,2 57	148—148,5
c	6-(2-Äthylthiomorpholino)-	$C_9H_{12}Cl_2N_4S$		(= C) 18,7 67	95,5—97,5
d	6-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-	$C_{10}H_{14}Cl_2N_4S$		(= D) 21,3 72	146—149

^a Konstante Reaktionsbedingungen (s. Exper. Teil).

Ansatz: 18,4 g (0,105 Mol) Cyanurchlorid und 0,1 Mol substituiertes Thiomorpholin (1a—d) (entsprechend R¹) in 90 ml Aceton + 40 ml H₂O.

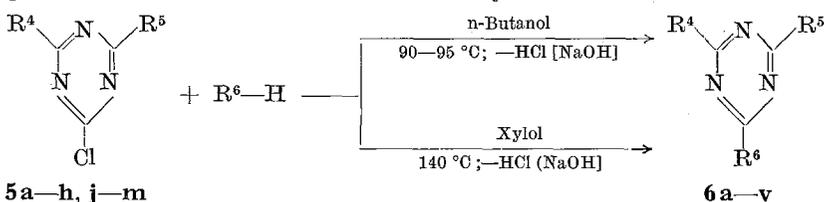
^b Die Elementaranalysen (C, H, N, S, Molgew.) stimmen mit den berechneten Werten innerhalb der erlaubten Grenzen überein.

^c Nach Umkristallisation.

* In den Tabellen 3—7, bzw. in den Verbindungen 5, 6, 7, 8 und 9, werden diese X als A bzw. B bzw. C bzw. D bezeichnet.

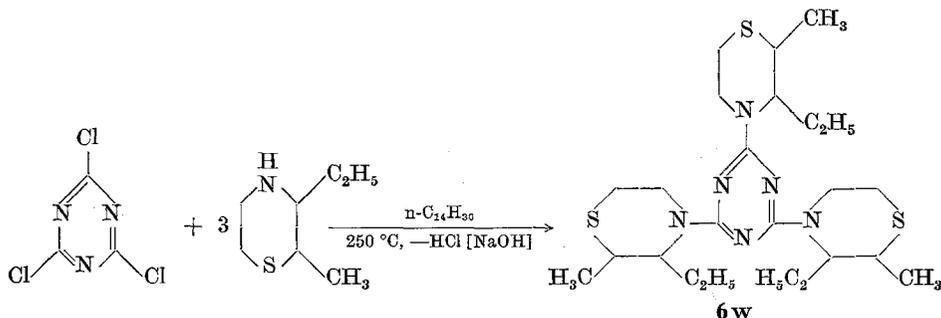
Das scheinbare Fluktuieren der Bezifferung nahe verwandter Derivate des s-Triazins ist eine Folge der IUPAC-Regeln (z. B. A-2.3 und A-2.4).

Die 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazine (**5 a—h, j—m***) lassen sich nach einer Arbeitsvorschrift von *Campbell* und *Hatton*⁸ durch Behandeln mit einem weiteren Äquivalent eines Amins (entsprechend R⁵ in Tab. 4) in *n*-Butanol bei 95 °C glatt in bisher unbekannte 2,4,6-Triamino-s-triazine (**6 a—q**) überführen (s. Tab. 4). Am Beispiel der Umsetzung von **5 j** mit primären Aminen zu den Melaminen **6 r—v** (Tab. 4) haben wir festgestellt, daß man noch bessere Ausbeuten erzielt, wenn in *n*-Butanol gearbeitet wird an Stelle von siedendem Xylol.



Die in Rohausbeuten zwischen 90 und 100% anfallenden Melamine **6 a—v** sind im Vakuum unzersetzt destillierbar. Einige Produkte sind kristallin, andere glasartig, wieder andere harzartig oder hochviskos.

Das tertiäre Kondensationsprodukt (**6 w**) des 2-Methyl-3-äthylthiomorpholins mit Cyanurchlorid konnte unter den oben beschriebenen Bedingungen (nach ⁸) nicht dargestellt werden. Statt dessen wurde das sekundäre Kondensationsprodukt (**5 j**) unumgesetzt zurückerhalten. Auch das Arbeiten in höhersiedenden Lösungsmitteln wie Xylol oder Nitrobenzol führte nicht zur Bildung des 2,4,6-Tris-(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-s-triazins (**6 w**). Es gelang uns jedoch, in Anlehnung an eine Vorschrift sowjetischer Autoren^{9, 10}, die Cyanurchlorid mit Diphenylamin bzw. Phenothiazin dreifach kondensieren konnten, **6 w** in 38proz. Ausbeute darzustellen.



* **5 m**: 2-Chloro-4-(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-6-(2-methylthiomorpholino)-s-triazin, dargestellt aus 0,1 Mol **4 d** und 0,1 Mol **1 b** (2-Methylthiomorpholin-hydrochlorid) bei 50 °C in Aceton (90 ml)/Wasser (40 ml).

Tabelle 3. 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazine (5 a—l) durch Umsetzung von 2-Amino-4,6-dichloro-s-triazinen (4 a, c, d) mit sekundären Aminen^a

Nr.	... 2-chloro-s-triazin ^b	R ⁴	R ⁵	Ausbeute ^c [g] [% d. Th.]	Schmp. [°C] bzw. Sdp. [°C/Torr]	
5 a	4,6-Bis(thiomorpholino)- C ₁₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₅ S ₂	A	A	22,8	72	199—200,5 ^d
5 b	4-Morpholino-6-thiomorpholino- C ₁₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₅ OS	A	E	21,7	72	162,5—164 ^e
5 c	4-Dimethylamino-6-thiomorpholino- C ₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₅ S	A	F	17,9	69	110—111 ^d
5 d	4-(2-Äthylthiomorpholino)-6-thiomorpholino- C ₁₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₅ S ₂	C	A	(35,9) ^f	(97) ^f	Öl
5 e	4,6-Bis(2-äthylthiomorpholino)- C ₁₅ H ₂₄ Cl ₂ N ₅ S ₂	C	C	(37,7) ^f	(95) ^f	Öl
5 f	4-(2-Äthylthiomorpholino)-6-morpholino- C ₁₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₅ OS	C	E	21,9	67	201—203/0,2
5 g	4-(2-Äthylthiomorpholino)-6-dimethylamino- C ₁₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₅ S	C	F	18,7	65	152—154/0,15
5 h	4-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-6-thiomorpholino- C ₁₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₅ S ₂	D	A	17,9	50	217—221/0,3
5 i	2-(2-Äthylthiomorpholino)-6-(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-* C ₁₆ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ S ₂	D	C	20,9	54	215—218/0,3

5j	4,6-Bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)- C ₁₇ H ₂₈ Cl ₂ N ₅ S ₂	D	D	27,6	68	132,5—137,5 ^d
5k	4-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-6-morpholino- C ₁₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₅ OS	D	E	22,6	66	197—200/0,3
5l	Dimethylamino-6-(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)- C ₁₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₅ S ₂	D	F	21,4	71	160—161/0,29

^a Konstante Reaktionsbedingungen (s. Exper. Teil). Ansatz: 0,1 Mol rohes 2-Amino-4,6-dichloro-*s*-triazin (**4 a**, **c** und **d** [vgl. Tab. 2]) („Amino“ entsprechend R⁴) und 0,1 Mol Amin (entsprechend R⁵) in 90 ml Aceton + 40 ml H₂O.

^b Die Elementaranalysen (C, H, N, S, Cl, Molgew.) stimmen mit den berechneten Werten innerhalb der erlaubten Grenzen überein.

^c Bezogen auf Amin (entsprechend R⁵) nach Umkristallisation bzw. Destillation.

^d Umkristallisiert aus Benzol/Petroläther (60—83°).

^e Umkristallisiert aus Benzol.

^f Rohprodukt.

* Diese Verbindung ist ein 2-chloro-*s*-triazin.

Tabelle 4. 2,4,6-Triamino-s-triazine (6 a–v) durch Umsetzung von 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazinen (5 a–h, j–m) mit primären und sekundären Aminen^a

Nr.	...s-triazin ^b	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ausbeute ^c [g] [% d. Th.]	Schmp. [°C] bzw. Sdp. [°C/Torr]	
6a	2,4,6-Tris(thiomorpholino)- C ₁₅ H ₂₄ N ₆ S ₃	A	A	A	30,2	79	295—297 (Zers.) ^d
6b	2-Morpholino-4,6-bis(thiomorpholino)- C ₁₅ H ₂₄ N ₆ OS ₂	A	A	E	24,9	68	270—272,5 ^d
6c	2-Dimethylamino-4,6-bis(thiomorpholino)- C ₁₃ H ₂₂ N ₆ S ₂	A	A	F	20,9	64	187—189,5 ^d
6d	2,4-Bis(morpholino)-6-thiomorpholino- C ₁₅ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	A	E	E	25,1	71	275—275,5 ^e
6e	2,4-Bis(dimethylamino)-6-thiomorpholino- C ₁₁ H ₂₀ N ₆ S	A	F	F	18,0	67	117—118,5 ^f
6f	2-(2-Äthylthiomorpholino)-4-morpholino-6-thiomorpholino- C ₁₇ H ₂₈ N ₆ OS ₂	C	A	E	24,1	61	242—245/0,2
6g	2,4,6-Tris(2-äthylthiomorpholino)- C ₂₁ H ₃₆ N ₆ S ₃	C	C	C	30,4	65	285—287/0,7
6h	2,4-Bis(2-äthylthiomorpholino)-6-morpholino- C ₁₉ H ₃₂ N ₆ OS ₂	C	C	E	28,9	68	236—238/0,2
6i	2,4-Bis(2-äthylthiomorpholino)-6-dimethylamino- C ₁₇ H ₃₀ N ₆ S ₂	C	C	F	27,1	71	208—210/0,08
6j	2-(2-Äthylthiomorpholino)-4,6-bis(morpholino)- C ₁₇ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	C	E	E	26,3	69	236—239/0,06

6k	2-(2-Äthylthiomorpholino)-4,6-bis(dimethylamino)- C ₁₃ H ₂₄ N ₆ S	C	F	F	19,9	67	155—156/0,15
6l	2-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino-4-morpholino-6-thiomorpholino)- C ₁₈ H ₃₀ N ₆ OS ₂	D	A	E	31,4	76	232—234/0,15
6m	2-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-4-(2-methylthiomorpholino)- 6-morpholino- C ₁₉ H ₃₂ N ₆ OS ₂	D	B	E	31,7	75	238/0,3
6n	2,4-Bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-6-morpholino- C ₂₁ H ₃₆ N ₆ OS ₂	D	D	E	37,5	83	232—233/0,15
6o	2-Dimethylamino-4,6-bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)- C ₁₉ H ₃₄ N ₆ S ₂	D	D	F	27,0	67	204—205/0,15
6p	2-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-4,6-bis(morpholino)- C ₁₈ H ₃₀ N ₆ O ₂ S	D	E	E	32,4	82	217—218/0,18

^a Konstante Reaktionsbedingungen: Verfahren A (6 a—q): Ansatz: 0,1 Mol rohes 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazin (5 a—h, j—m [vgl. Tab. 3]); „Diamino“, entsprechend R⁴ und R⁵ und 0,1 Mol Amin (entsprechend R⁶) in 100 ml n-Butanol; Reaktions-temperatur: 90—95 °C; Reaktionszeit: 5 Stdn. Verfahren B (6 r—v): Ansatz: 0,1 Mol reines 5 j und 0,1 Mol Amin (ent-
sprechend R⁶) in 150 ml Xylol; Reaktionstemperatur: etwa 140 °C, Reaktionszeit: 18 Stdn.

^b Die Elementaranalysen (C, H, N, S, Molgew.) stimmen mit den berechneten Werten in den erlaubten Grenzen überein.
^c Bezogen auf Amin (entsprechend R⁶) nach Umkristallisation bzw. Destillation.

^d Umkristallisiert aus Benzol/Petroläther (60—83°).

^e Umkristallisiert aus Benzol.

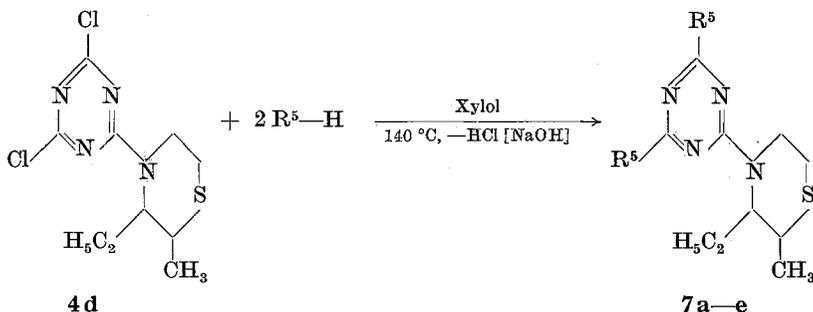
^f Umkristallisiert aus Petroläther (60—83°).

^g Durch Umsetzung von rohem 2-2-Chloro-4-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-6-(2-methylthiomorpholino)-s-triazin (5 m) mit Morpholin; 5 m wurde durch Kondensation von 0,1 Mol 4 d (vgl. Tab. 2) mit 0,1 Mol 2-Methylthiomorpholin bei 50 °C in Aceton (90 ml)/Wasser (40 ml) als Zwischenstufe dargestellt, jedoch nicht isoliert und wird daher nicht in Tab. 3 aufgeführt.

Fortsetzung (Tabelle 4)

Nr.	...s-triazin ^b	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ausbeute ^c [g] [% d. Th.]	Schmp. [°C] bzw. Sdp. [°C/Torr]
6 q	2,4-Bis(dimethylamino)-2-(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)- C ₁₄ H ₂₆ N ₆ S	D	F	F	18,4	61 156—157/0,25
6 r	2- <i>n</i> -Decylamino-4,6-bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)- C ₂₇ H ₅₀ N ₆ S ₂	D	D	G	43,8	84 259/0,03
6 s	2- <i>n</i> -Dodecylamino-4,6-bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)- C ₂₉ H ₅₄ N ₆ S ₂	D	D	H	44,8	81 274/0,06
6 t	2,4-Bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-6- <i>n</i> -tetradecylamino- C ₃₁ H ₅₈ N ₆ S ₂	D	D	J	50,4	87 288/0,05
6 u	2- <i>n</i> -Hexadecylamino-4,6-bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)- C ₃₃ H ₆₂ N ₆ S ₂	D	D	K	56,0	92 305/0,03
6 v	2,4-Bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-6- <i>n</i> -octadecylamino- C ₃₅ H ₆₆ N ₆ S ₂	D	D	L	49,5	78 321/0,06

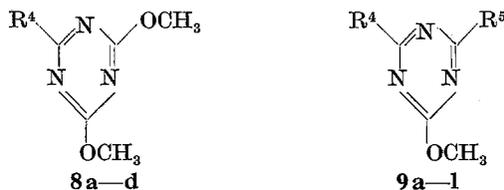
Zur Darstellung von Triamino-s-triazinen, die neben einem ankondensierten Thiomorpholin zwei Äquivalente eines zweitenamins ($R^4 = R^5$) enthalten sollen, braucht man das entsprechende 2-Amino-4-chloro-6-thiomorpholino-s-triazin als Zwischenprodukt nicht erst gesondert herzustellen. Man kann vielmehr das 2,4-Dichloro-6-thio-



morpholino-s-triazin direkt mit zwei Mol eines Amins umsetzen, wenn man z. B. in siedendem Xylol arbeitet. Die nach diesem Verfahren durch Kondensation von 2,4-Dichloro-6-(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-s-triazin (**4 d**) mit normalkettigen aliphatischen Aminen dargestellten Melamine (**7 a—e**) sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Bekanntlich reagieren Amino-s-triazine, die noch Chloratome enthalten, mit Alkalialkoholaten oder mit Alkoholen in Gegenwart von HCl-Fängern zu Ammelidäthern (2,4-Dialkoxy-6-amino-s-triazine) bzw. Ammelinäthern (2-Alkoxy-4,6-diamino-s-triazine) (s. Lit.⁷, dort S. 269 ff.).

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von Dudley und Mitarb.¹¹ durch Umsetzung der 2-Amino-



4,6-dichloro-s-triazine (**4 a—d**) und der 2-Chloro-4,6-diamino-s-triazine (**5 a—h, j—m**) mit Methanol in Gegenwart stöchiometrischer Mengen NaOH bei Rückflußtemperatur erstmals Ammelidäther (**8 a—d**) und Ammelinäther (**9 a—1**) mit mindestens einem ankondensierten Thiomorpholin-Rest synthetisiert (s. Tab. 6 und 7).

Alle von uns dargestellten Ammelid- bzw. Ammelinäther sind außer-

Tabelle 5. 2,4,6-Triamino-s-triazine (7 a—e) durch Umsetzung von 2,4-Dichloro-6-(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-s-triazin (4d) mit primären Aminena

Nr.	... s-triazin ^b	R ⁵	Ausbeute ^c		Sdp.
			[g]	(% d. Th.)	[°C/Torr]
7a	2-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)- 4,6-bis- <i>n</i> -decylamino- C ₃₀ H ₅₆ N ₆ S	G	36,4	68	272/0,03
7b	2,4-Bis- <i>n</i> -dodecylamino-6-(2-methyl- 3-äthylthiomorpholino)- C ₃₄ H ₆₄ N ₆ S	H	37,8	64	281/0,05
7c	2,4-Bis- <i>n</i> -tetradecylamino-6-(2-methyl- 3-äthylthiomorpholino)- C ₃₈ H ₇₂ N ₆ S	J	46,6	72	330/0,08
7d	2,4-Bis- <i>n</i> -hexadecylamino-6-(2-methyl- 3-äthylthiomorpholino)- C ₄₂ H ₈₀ N ₆ S	K	39,4	56	342/0,08
7e	2-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)- 4,6-bis- <i>n</i> -octadecylamino- C ₄₆ H ₈₈ N ₆ S	L	53,2	74	362/0,03

^a Konstante Reaktionsbedingungen: Ansatz: 0,1 Mol 4d und 0,2 Mol Amin (entsprechend R⁵) in 150 ml Xylol; Reakt.-Temp.: etwa 140 °C, Reakt.-Zeit: 18 Stdn.

^b Die Elementaranalysen (C, H, N, S, Molgew.) stimmen mit den berechneten Werten in den erlaubten Grenzen überein.

^c Nach Destillation.

gewöhnlich thermostabil. Während die Derivate des unsubstituierten Thiomorpholins (8 a, 9 a—c) in kristalliner Form anfallen und sich gut umkristallisieren lassen, handelt es sich bei den Abkömmlingen der C-substituierten Thiomorpholine (8 b—d, 9 d—l) durchweg um hochviskose Öle, die nach längerem Stehen bei Raumtemperatur teilweise glasartig erstarren und sich zu farblosen Pulvern zermörsern lassen.

Frau Prof. Dr. E. Bendel* danken wir für die Betreuung der analytischen Arbeiten.

Dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen schulden wir Dank für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

* Neue Anschrift: Pädagogische Hochschule Rheinland, Abteilung Aachen, D-51 Aachen, Ahornstraße 55.

Tabelle 6. 2-Amino-4,6-dimethoxy-s-triazine (**8 a—d**) durch Umsetzung von 2-Amino-4,6-dichloro-s-triazinen (**4 a—d**) mit Methanol^a

Nr.	... 2,4-dimethoxy-s-triazin ^b	R ⁴	Ausbeute ^c		Schmp. [°C] bzw. Sdp. [°C/Torr]
			[g]	[% d. Th.] ^d	
8 a	6-Thiomorpholino- C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	A	16,9	70	122—123 ^e
8 b	6-(2-Methylthiomorpholino)- C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	B	16,9	66	144—145/0,2
8 c	2-(2-Äthylthiomorpholino)-* C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	C	18,2	67	136—139/0,06
8 d	6-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)- C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	D	20,0	70	147—149/0,15

^a Konstante Reaktionsbedingungen: Ansatz: 0,1 Mol rohes 2-Amino-4,6-dichloro-s-triazin (**4 a—d** [vgl. Tab. 2]) und 0,2 Mol NaOH, gelöst in 100 ml Methanol; Reakt.-Zeit: 3,5 Stdn. unter Rückfluß.

^b Die Elementaranalysen (C, H, N, S, Molgew.) stimmen mit den berechneten Werten innerhalb der erlaubten Grenzen überein.

^c Nach Umkristallisation bzw. Destillation.

^d Bezogen auf 0,1 Mol eingesetztes 2-Amino-4,6-dichloro-s-triazin.

^e Umkristallisiert aus Methanol.

* Diese Verbindung ist ein ... 4,6-dimethoxy-s-triazin.

Experimenteller Teil

Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Ausgangsstoffe

Unsubstituiertes Thiomorpholin (**1 a**)³, 2-Methylthiomorpholin (**1 b**)³, 2-Äthylthiomorpholin (**1 c**)³ und 2-Methyl-3-äthylthiomorpholin (**1 d**)⁴ sowie die entsprechenden Hydrochloride wurden nach bekannten Vorschriften dargestellt.

Mannichbasen-hydrochloride (2 a—f) und Mannichbasen (3 a—f) durch Umsetzung von Thiomorpholin-hydrochloriden mit Arylalkylketonen und Formaldehyd

Mannichbasen-hydrochloride (2 a—f) (s. Tab. 1).

Unter Rühren werden 0,2 Mol Thiomorpholin-hydrochlorid (28,0 g **1 a** · HCl bzw. 34,0 g **1 c** · HCl bzw. 36,4 g **1 d** · HCl) mit 0,2 Mol Arylalkylketon (24,0 g Acetophenon bzw. 26,8 g Propiophenon) und 13,5 g Paraformaldehyd unter Zusatz von 5 ml konz. HCl in 100 ml Äthanol unter Rückfluß erhitzt.

Nach 2,5 bzw. 5 Stdn. werden jeweils weitere 4,5 g Paraformaldehyd zu dem Reaktionsgemisch gegeben und weitere 7,5 Stdn. erhitzt. Nach Stehen

Tabelle 7. 2,4-Diamino-6-methoxy-s-triazine (9a—l) durch Umsetzung von 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazinen (5a—h, j—m) mit Methanol^a

Nr.	... methoxy-s-triazin ^b	R ⁴	R ⁵	Ausbeute ^c [g] [% d. Th.] ^d	Schmp. [°C] bzw. Sdp. [°C/Torr]	
9a	4,6-Bis(thiomorpholino)-2- C ₁₂ H ₁₉ N ₅ OS ₂	A	A	21,4	68	142—144 ^e
9b	4-Morpholino-6-thiomorpholino-2- C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	A	E	21,0	71	115,5—117 ^e
9c	2-Dimethylamino-6-thiomorpholino-4- C ₁₀ H ₁₇ N ₅ OS	A	F	16,3	64	83—85,5 ^e
9d	2-(2-Äthylthiomorpholino)-6-thiomorpholino-4- C ₁₄ H ₂₃ N ₅ OS ₂	C	A	24,6	72	198—200/0,15
9e	2,4-Bis(2-äthylthiomorpholino)-6- C ₁₆ H ₂₇ N ₅ OS ₂	C	C	23,8	67	199/0,1
9f	2-(2-Äthylthiomorpholino)-6-morpholino-4- C ₁₄ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	C	E	24,6	76	195—198/0,15
9g	2-(2-Äthylthiomorpholino)-4-dimethylamino-6- C ₁₂ H ₂₁ N ₅ OS	C	F	18,9	67	157—159/0,2

9h	2-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-6-thiomorpholino-4- $C_{15}H_{23}N_5OS_2$	D	A	24,9	70	198—199/0,2
9i	4-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-6-(2-methylthiomorpholino)-2- $C_{16}H_{27}N_5OS_2$	D	B	28,8	78	193—194/0,1
9j	4,6-Bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-2- $C_{18}H_{31}N_5OS_2$	D	D	28,9	72	207—208/0,2
9k	4-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-6-morpholino-2- $C_{15}H_{23}N_5O_2S$	D	E	22,8	67	175—177/0,06
9l	2-Dimethylamino-6-(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-4- $C_{13}H_{23}N_5OS$	D	F	18,7	63	152—153/0,2

^a Konstante Reaktionsbedingungen: Ansatz: 0,1 Mol rohes 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazin (**5 a—h**, **j—l**) [vgl. Tab. 3, S. 9], **5 m** [vgl. Tab. 4, Anmerkung g]; „Amino“ entsprechend R⁴ und R⁵ und 0,1 Mol NaOH, gelöst in 100 ml Methanol; Reaktionszeit: 3 Stdn. unter Rückfluß.

^b Die Elementaranalysen (C, H, N, S, Molgew.) stimmen mit den berechneten Werten innerhalb der erlaubten Grenzen überein.

^c Nach Umkristallisation bzw. Destillation.

^d Bezogen auf eingesetztes 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazin.

^e Umkristallisiert aus Benzol/Petroläther (60—83°).

über Nacht bei Raumtemp. werden die *Mannichbasen*-hydrochloride auf Basis von **1 a** und **1 c** (**2 a—d**, s. Tab. 1) abfiltriert und aus Äthanol (**2 a**, **c** und **d**) bzw. Isopropylalkohol (**2 b**) umkristallisiert. Die Verbindungen **2 e** und **2 f** (*Mannichbasen*-hydrochloride auf Basis von **1 d**) fallen als dickflüssige Öle an, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Ausb. und physikalische Daten in Tab. 1.

Mannichbasen (**3 a—f**) (s. Tab. 1).

Die nach obiger Vorschrift dargestellten rohen *Mannichbasen*-hydrochloride (**2 a—f**) werden mit 2*n*-NaOH stark alkalisch gemacht und dreimal mit je 100 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit je 50 ml H₂O gewaschen und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. destilliert. Ausb. und physikalische Daten in Tab. 1.

s-Triazin-Derivate der Thiomorpholine

2-Amino-4,6-dichloro-s-triazine (**4 a—d**) (s. Tab. 2)

Nach Lit.⁸ läßt man unter Rühren eine Lösung von 18,4 g (0,105 Mol) Cyanurchlorid in 40 ml heißem Aceton in 90 ml eiskaltes Wasser einlaufen, so daß ein feiner Kristallbrei entsteht. In diese Aufschlämmung tropft man bei 0—5 °C zunächst 0,1 Mol Amin (10,3 g **1 a**, 11,7 g **1 b**, 13,1 g **1 c** bzw. 14,5 g **1 d**) und anschließend eine Lösung von 4,4 g (0,11 Mol) NaOH in 10 ml H₂O langsam zu. Danach wird das Reaktionsgemisch noch eine Stunde unter Eiskühlung gerührt.

Der ausgefallene Niederschlag wird scharf abfiltriert und aus einem geeigneten Lösungsmittel [**4 a** und **4 d** aus Benzol/Petroläther (*P.Ä.* *); **4 b** und **4 c** aus *P.Ä.* *] umkristallisiert. Ausb. und Schmp. in Tab. 2.

2,4-Diamino-6-chloro-s-triazine (**5 a—l**) (s. Tab. 3, S. 124)

Nach Lit.⁸ tropft man zu einer Aufschlämmung von 0,1 Mol rohem 2-Amino-4,6-dichloro-s-triazin (**4 a**, **4 c** und **4 d**, dargestellt nach voranstehender Vorschrift) in einem Gemisch aus 90 ml H₂O und 40 ml Aceton unter kräftigem Rühren bei 0—5 °C zunächst 0,1 Mol eines Amins (entsprechend R² in Tab. 3 [bei Verwendung von Diäthylamin Tropftrichter und Rückflußkühler auf —20 °C kühlen] und dann eine Lösung von 4,4 g (0,11 Mol) NaOH in 10 ml H₂O, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmen darf [bei Verwendung von Diäthylamin als Aminkomponente soll die Temp. auch bei der NaOH-Zugabe 5 °C nicht übersteigen!]. Anschließend läßt man 6 Stdn. bei 50 °C ausreagieren. Ausgefallene Produkte werden scharf abgesaugt und aus einem geeigneten Lösungsmittel (s. Tab. 3) umkristallisiert. Ölig anfallende Produkte werden vom Lösungsmittel befreit, in 200—300 ml Benzol aufgenommen, zweimal mit je 50 ml H₂O gewaschen und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. destilliert. Ausb. und physikalische Daten (Schmp. bzw. Sdp.) in Tab. 3.

2,4,6-Triamino-s-triazine (**6 a—v**) durch Umsetzung von *2,4-Diamino-6-chloro-s-triazinen* (**5 a—h, j—m**) mit Aminen (s. Tab. 4)

Verfahren A (für **6 a—q**): Nach Lit.⁸ wird 0,1 Mol rohes 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazin (**5 a—h, j—m**, dargestellt nach voranstehender Vorschrift) in 100 ml *n*-Butanol vorgelegt und unter Rühren langsam erwärmt.

* *P.Ä.*, Sdp. 63—80 °C.

Bei etwa 55—60 °C tropft man rasch 0,1 Mol Amin (entsprechend R³ in Tab. 4) zu [bei Verwendung von Diäthylamin als Aminkomponente Tropftrichter und Rückflußkühler auf —20 °C kühlen, Amin bei 0—5 °C zutropfen]. Bei 90—95 °C wird dann eine Lösung von 4 g (0,1 Mol) NaOH in 10 ml H₂O so zugegeben, daß das Reaktionsgemisch immer schwach alkalisch bleibt [bei Verwendung von Diäthylamin soll die Temp. auch bei der NaOH-Zugabe 5 °C nicht übersteigen]. Anschließend läßt man 4 Stdn. bei 90—95 °C ausreagieren. Ausgefallene Produkte werden scharf abgesaugt und aus einem geeigneten Lösungsmittel (s. Tab. 4) umkristallisiert. Ölig anfallende Produkte werden, wie bei der Darstellung der 2,4-Diamino-6-chloro-*s*-triazine (**5 a—l**) beschrieben wurde, aufgearbeitet. Ausb. und physikalische Daten (Schmp. bzw. Sdp.) in Tab. 4.

Verfahren *B* (für **6 r—v**): 40,2 g (0,1 Mol) 2-Chloro-4,6-bis(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-*s*-triazin (**5 j**) und 0,1 Mol Amin (entsprechend R³ in Tab. 4) werden in 150 ml Xylol vorgelegt. Das Gemisch wird unter starkem Rühren solange unter Rückfluß gekocht, bis alles in Lösung gegangen ist. Dann werden 4,4 g (0,11 Mol) NaOH zugegeben und noch 18 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird NaCl abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand wird im Ölpumpenvakuum destilliert. Ausb. und Sdp. in Tab. 4.

2,4,6-Triamino-s-triazine (7 a—e) durch Umsetzung von 2,4-Dichloro-6-(2-Methyl-3-äthylthiomorpholino)-s-triazin (4 d) mit Aminen (s. Tab. 5, S. 130)

29,3 g (0,1 Mol) **4 d** und 0,2 Mol Amin (entsprechend R² in Tab. 5) werden in 150 ml Xylol vorgelegt und, wie bei der Darstellung von **6 r—v** beschrieben wurde, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. und Sdp. in Tab. 5.

2,4,6-Tris-(2-methyl-3-äthylthiomorpholino)-s-triazin (6 w)

Zu einer Lösung von 18,4 g (0,1 Mol) Cyanurechlorid in 100 ml *n*-Tetradecan werden unter Rühren bei 50 °C 43,6 g (0,3 Mol) 2-Methyl-3-äthylthiomorpholin (**1 d**) getropft und das Reaktionsgemisch langsam auf etwa 250 °C erhitzt. Nach 24 Stdn. fügt man 12 g (0,3 Mol) NaOH zu und läßt noch 4 Stdn. ausreagieren. Nach dem Erkalten wird in 200 ml Aceton aufgenommen und ausgefallenes NaCl abfiltriert. Aceton und *n*-Tetradecan werden im Vak. entfernt und der ölige Rückstand im Ölpumpenvakuum destilliert. Ausb. 19,4 g (38% d. Th.) **6 w**, Sdp._{0,05} 245 °C, Schmp. 62 °C.

C₂₄H₄₂N₆S₃ (510,8). Ber. C 56,43, H 8,29, N 16,45, S 18,83.
Gef. C 56,30, H 8,34, N 16,55, S 18,87.

Molgew. 509 (Aceton).

2-Amino-4,6-dimethoxy-s-triazine („Ammelidäther“) (**8 a—d**) (s. Tab. 6)

In Anlehnung an eine Vorschrift von *Dudley* und Mitarb.¹¹ wird 0,1 Mol 2-Amino-4,6-dichloro-*s*-triazin (**4 a—d**) bei 30—40 °C unter Rühren langsam zu einer Lösung von 8 g (0,2 Mol) NaOH in 100 ml CH₃OH getropft. Man läßt 30 Min. stehen und erhitzt dann 3 Stdn. zum Rückfluß. Kristallin anfallende Produkte (**8 a**) werden abfiltriert und aus einem geeigneten Lösungsmittel (s. Tab. 6) umkristallisiert. Ölig anfallende Produkte (**8 b—d**) werden,

wie bei der Darstellung der 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazine (**5a—l**) beschrieben wurde, aufgearbeitet. Ausb. und physikalische Daten (Schmp. bzw. Sdp.) in Tab. 6, S. 131.

2,4-Diamino-6-methoxy-s-triazine („Ammelinäther“) (**9a—l**) (s. Tab. 7)

In Anlehnung an eine Vorschrift von *Dudley* und Mitarb.¹¹ wird 0,1 Mol 2,4-Diamino-6-chloro-s-triazin (**5a—h, j—m**) unter Rühren bei 50 °C zu einer Lösung von 4 g (0,1 Mol) NaOH in 100 ml CH₃OH getropft. Dann erhitzt man 3 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung erfolgt, wie bei der Darstellung der „Ammelidäther“ (**8a—d**) beschrieben wurde. Ausb. und physikalische Daten (Schmp. bzw. Sdp.) in Tab. 7.

Literatur

- ¹ 78. Mitt.: *F. Asinger, D. Neuray, E.-C. Witte* und *J. Hartig*, Mh. Chem. **103**, 1661 (1972).
- ^{2a} Teil der Dissertation *C. Dudeck*, Techn. Hochschule Aachen, 1969.
- ^{2b} Teil der Dissertation *E. Wilms*, Techn. Hochschule Aachen, 1971.
- ³ *F. Asinger, H. Offermanns, D. Neuray* und *P. Müller*, Mh. Chem. **101**, 1295 (1970).
- ⁴ *F. Asinger, H. Offermanns, K. H. Lim* und *D. Neuray*, Mh. Chem. **101**, 1281 (1970).
- ⁵ *F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns, D. Neuray* und *K. H. Lim*, Mh. Chem. **102**, 321 (1971).
- ⁶ *M. Čeladník, K. Palát, A. Sekera* und *Č. Vrba*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **291**, 3 (1958); Chem. Abstr. **52**, 15 727 (1958); vgl. auch *H. Hellmann* und *G. Opitz*, α -Aminoalkylierung, Weinheim: Verlag Chemie, 1960.
- ⁷ *E. M. Smolin* und *L. Rapoport*, s-Triazines and Derivatives (The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 13). New York-London: Interscience, 1959 (mit vielen weiteren Literaturhinweisen).
- ⁸ *J. R. Campbell* und *R. E. Hatton*, J. org. Chem. **26**, 2786 (1961).
- ⁹ UdSSR-Pat. 191 570 vom 26. Januar 1967 (Erf. *I. Sh. Abdrakhmanov, T. M. Kaftaeva* und *M. I. Kochelkova*); Chem. Abstr. **68**, 114 661 (1968).
- ¹⁰ UdSSR-Pat. 194 098 vom 30. März 1967 (Erf. *T. M. Kaftaeva* und *J. Sh. Abdrakhmanov*); Chem. Abstr. **69**, 10 481 (1968).
- ¹¹ *J. Dudley, J. Thurston, F. Schaefer, D. Holm-Hansen, C. Hull* und *P. Adams*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2986 (1951).