

Erich Cohnen und Jens Mahnke

1.2.4-Benzothia(IV)diazine und 1.2.5-Benzothia(IV)diazepine, Ringerweiterung einiger Chlormethyl-1.2.4-benzothia(IV)diazin-1-oxide

Aus den Forschungslaboratorien der Firma Beiersdorf AG, Hamburg

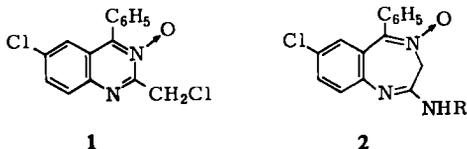
(Eingegangen am 25. August 1971)

Diarylsulfoxide **4** reagieren mit Stickstoffwasserstoffsäure in Gegenwart von Schwefelsäure zu 1.2.4-Benzothia(IV)diazin-1-oxiden **7**. 3-Chlormethyl-1-aryl-1.2.4-benzothia(IV)diazin-1-oxide **7a–d** erfahren unter dem Einfluß von Hydroxidionen eine Ringerweiterung zu 1-Aryl-4-oxo-4.5-dihydro-3*H*-1.2.5-benzothia(IV)diazepin-1-oxiden **9**, einem neuen heterocyclischen Ringsystem. Reaktion von **7a–d** mit primären Aminen in alkoholischer Lösung führt zu normaler Substitution.

1.2.4-Benzothia(IV)diazines and 1.2.5-Benzothia(IV)diazepines, Ring Enlargement of Some Chloromethyl-1.2.4-benzothia(IV)diazine 1-oxides

Diarylsulfoxides **4** react with hydrazoic acid in the presence of sulfuric acid to form 1.2.4-benzothia(IV)diazine 1-oxides **7**. On treatment of 3-chloromethyl-1-aryl-1.2.4-benzothia(IV)diazine 1-oxides **7a–d** with sodium hydroxide a novel rearrangement occurs affording 1-aryl-4-oxo-4.5-dihydro-3*H*-1.2.5-benzothia(IV)diazepine 1-oxides **9**. Reaction of **7a–d** with primary amines in alcoholic solution proceeds without rearrangement.

Sternbach und *Reeder*¹⁾ berichteten 1961 über eine ungewöhnliche Ringerweiterung von 6-Chlor-2-chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**1**) unter dem Einfluß von primären Aminen, die zu 1.4-Benzodiazepinen vom Typ **2** führte, deren Chemie und Pharmakologie nach der Entdeckung des Libriums weltweit erforscht wurde.



1

2

Kürzlich zeigten *Field*, *Zally* und *Sternbach*, daß auch partiell hydrierte Chlormethylchinazoline²⁾ bzw. -chinazolinone³⁾ einer entsprechenden Ringerweiterung zugänglich sind.

Im Verlaufe unserer Arbeiten über Sulfoximide⁴⁾ interessierte uns die Frage, ob der Austausch der Nitrongruppe in **1** durch die Sulfoximidgruppe möglich ist und ob eine Verbindung vom Typ **3** einer analogen Ringerweiterung fähig ist.

¹⁾ L. H. Sternbach und E. Reeder, *J. org. Chemistry* **26**, 1111 (1961).

²⁾ G. F. Field, W. J. Zally und L. H. Sternbach, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 332 (1967).

³⁾ G. F. Field, W. J. Zally und L. H. Sternbach, *J. org. Chemistry* **36**, 777 (1971).

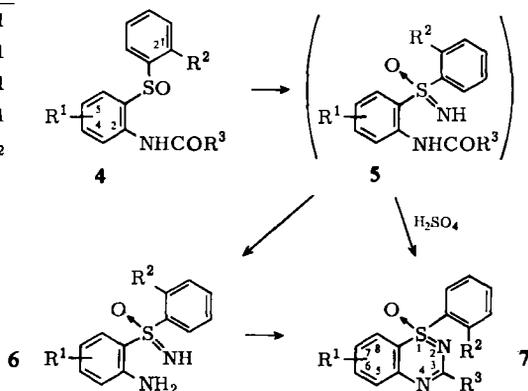


Sulfoximide sind eine bislang kaum beachtete Gruppe mit erheblicher Stabilität. Über die Verwendung von Sulfoximiden zum Aufbau von Verbindungen mit pharmakologischer Aktivität sind bisher nur zwei Arbeiten erschienen^{5,6}. Eine allgemein anwendbare Methode zur Darstellung von Sulfoximiden ist die Reaktion von Sulfoxiden mit Stickstoffwasserstoffsäure (Natriumazid in einem Schwefelsäure/Chloroform-Gemisch)⁷.

Ringschluß

Die leicht zugänglichen 2-Acylamino-diphenylsulfoxide **4** (Tab. 1) reagierten mit Stickstoffwasserstoffsäure und konz. Schwefelsäure unter gleichzeitiger Cyclisierung zu 1.2.4-Benzothia(IV)diazin-1-oxiden **7**, einem neuartigen Heterocyclus (Tab. 2); die Zwischenstufe **5** konnte nicht isoliert werden.

| | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|----------------|-----------------|--------------------|
| 4a | 5-Cl | H | CH ₂ Cl |
| 4b | 5-Cl | F | CH ₂ Cl |
| 4c | 4-Cl | H | CH ₂ Cl |
| 4d | H | H | CH ₂ Cl |
| 4e | 5-Cl | H | CHCl ₂ |
| 4f | H | H | CH ₃ |
| 4g | 5-Cl | H | CH ₃ |
| 4h | H | CH ₃ | CH ₃ |



| | R ¹ | R ² |
|-----------|----------------|-----------------|
| 6a | H | H |
| b | 5-Cl | H |
| c | H | CH ₃ |

| | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|-------------------|-----------------|-----------------------------------|
| 7a | 7-Cl | H | CH ₂ Cl |
| 7b | 7-Cl | F | CH ₂ Cl |
| 7c | 6-Cl | H | CH ₂ Cl |
| 7d | H | H | CH ₂ Cl |
| 7e | 7-Cl | H | CHCl ₂ |
| 7f | H | H | CH ₃ |
| 7g | 7-Cl | H | CH ₃ |
| 7h | H | CH ₃ | CH ₃ |
| 7i | 7-NO ₂ | H | CH ₂ Cl |
| 7j | 7-Cl | H | CH ₂ NHCH ₃ |

⁴) Statt -imid wurde früher -imin geschrieben (IUPAC-Regel C. 633.1).

⁵) G. Satzinger und P. Stoß, *Arzneimittel-Forsch.* **20**, 1214 (1970).

⁶) G. Satzinger und P. Stoß, *Angew. Chem.* **83**, 83 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* **10**, 76 (1971); Goedecke A.-G. (Erf. G. Satzinger und P. Stoß) *Dtsch. Bundespat.* 1914016, C. A. **74**, 22822 (1971).

⁷) J. K. Whitehead und H. R. Bentley, *J. chem. Soc. [London]* **1952**, 1572.

Während die Verbindungen **7a–e** in nahezu quantitativer Ausbeute entstanden, erhielten wir dagegen bei den Umsetzungen von **4f–h** nach Aufarbeitung ein Gemisch der beiden Produkte **7f–h** und **6a–c**; letztere entstanden zweifellos durch Entacylierung von **5**. Die Verbindungen **6a–c** ließen sich durch Erhitzen mit Acetanhydrid zu **7f–h** cyclisieren.

Nitrierung von **7d** mit Kaliumnitrat in Schwefelsäure führte zur 7-Nitroverbindung **7i**.

Die IR-Spektren der 1.2.4-Benzothia(IV)diazine **7** zeigen die für Sulfoximide typischen Banden im Bereich von 1235–1265/cm und 1080–1150/cm (NSO-Frequenzen). Die Verbindungen **6a–c** besitzen noch zusätzliche Banden bei 965–970/cm, die der NH-Gruppe der unsubstituierten Sulfoximide zuzuordnen sind.

Ringerweiterung

Die Reaktion der Chlormethyl-Verbindungen **7a–e** mit primären Aminen oder Hydroxidionen in Analogie zu **1** war der kritische Schritt der Synthese; aus der 1.4-Benzodiazepin-Reihe war bekannt, daß die *N*-Oxid-Funktion in **1** für eine Ringerweiterung unbedingt erforderlich ist. Würde die Sulfoxid-Funktion in **7** den Part der *N*-Oxid-Funktion übernehmen können oder würde nur Substitution des Chloratoms eintreten?

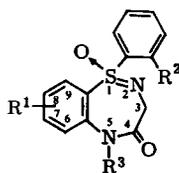
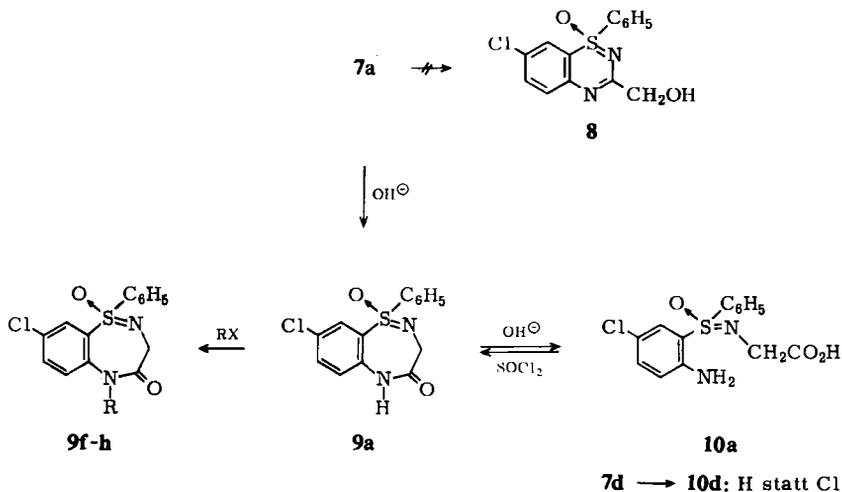
Ließ man z. B. auf die Chlormethyl-Verbindung **7a** in wäßrig-alkoholischer Lösung 1 *n* NaOH 15 Min. bei 25° einwirken, so erhielt man eine Verbindung, deren IR- und NMR-Spektrum und deren chemisches Verhalten nicht mit einer Hydroxymethyl-Verbindung **8** übereinstimmten, sondern eine einschneidende strukturelle Veränderung anzeigten, die nur durch die Annahme einer Ringerweiterung zu einem 4-Oxo-1.2.5-benzothia(IV)diazepin-1-oxid **9a** zu deuten war.

Das IR-Spektrum zeigt das Vorliegen einer Amidgruppe (NH-Banden bei 3220 und 3130/cm; CO bei 1690/cm) und einer Sulfoximidgruppe (OSN-Banden im Bereich von 1200–1265/cm und bei 1135/cm); das NMR-Spektrum zeigt in CDCl₃ ein Singulett (?) bei τ 5.79 (CH₂), Singulett bei 0.39 (N–H), Multiplett bei 1.87–2.85 (8 arom. H).

Man erhielt Verbindung **9a** in einer Ausbeute von ca. 60%; gleichzeitig trat jedoch bereits zu ca. 15% Aufspaltung des Lactams zu **10a** ein; ließ man 1 *n* NaOH längere Zeit einwirken, so entstand ausschließlich **10a**, das sich allerdings leicht mit Dicyclohexylcarbodiimid oder Thionylchlorid in **9a** zurückverwandeln ließ. Die 1.2.4-Benzothia(IV)diazin-1-oxide **7b** und **c** reagierten analog zu **9b** bzw. **c**. Verbindung **7d** reagierte unter gleichen Bedingungen erheblich langsamer mit Hydroxidionen, so daß nach Beendigung der Reaktion nicht das Lactam, sondern das **10a** entsprechende Carboxymethyl-sulfoximid **10d** vorlag, das sich ebenfalls mit SOCl₂ zu **9d** cyclisieren ließ. Die in Tab. 3 zusammengefaßten Verbindungen repräsentieren eine Klasse von Verbindungen, die bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurde.

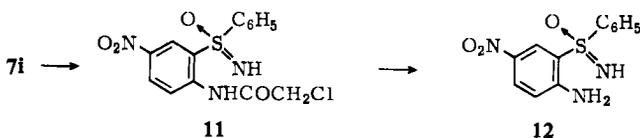
Die Umsetzung von **7e**, **g** bzw. **i** mit Natriumhydroxid verlief unter Ringsprengung zu **6b** bzw. **12**. Als Zwischenstufe konnten wir in einem Falle (**7i**) in geringer Aus-

⁸⁾ F. Misani, T. W. Fair und L. Reiner, J. Amer. chem. Soc. **73**, 459 (1951).



| | R ¹ | R ² | R ³ | | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|-------------------|----------------|----------------|-----------|----------------|----------------|--|
| 9a | 8-Cl | H | H | 9f | 8-Cl | H | CH ₃ |
| 9b | 8-Cl | F | H | 9g | 8-Cl | H | CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ |
| 9c | 7-Cl | H | H | 9h | 8-Cl | H | CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅ |
| 9d | H | H | H | 9i | 8-Cl | F | CH ₃ |
| 9e | 8-NO ₂ | H | H | | | | |

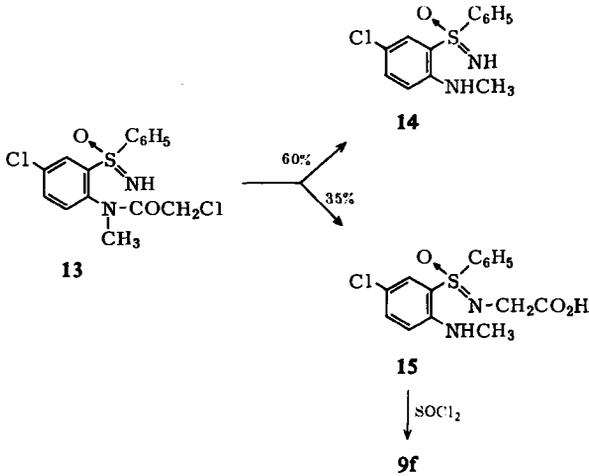
beute die *N*-Acylverbindung **11** isolieren, die sich allerdings mit Natronlauge nicht zum Lactam cyclisieren ließ, da auch unter mildesten Bedingungen Entacylierung eintrat.



Die Isolierung von **11** ist ein Hinweis darauf, daß 1.2.4-Benzothia(IV)diazin-1-oxide offenbar über eine Zwischenstufe vom Typ **11** reagieren, die auch bei der Umwandlung von Chinazolin-3-oxiden vom Typ **1** durchlaufen wird.

Einen weiteren Beleg für die Richtigkeit dieser Annahme lieferte folgende Reaktion: Verbindung **13** — aus dem entsprechenden Sulfoxid mit Stickstoffwasserstoffsäure — reagierte mit 0.1 *n* NaOH innerhalb weniger Minuten zu **15** und unter Entacylierung zu **14**. Die Struktur von **15** ergab sich aus Elementaranalyse und IR-Spektrum und wurde durch Ringschluß zu **9f** bestätigt. **15** entstand durch Hydrolyse des intermediär gebildeten Lactams.

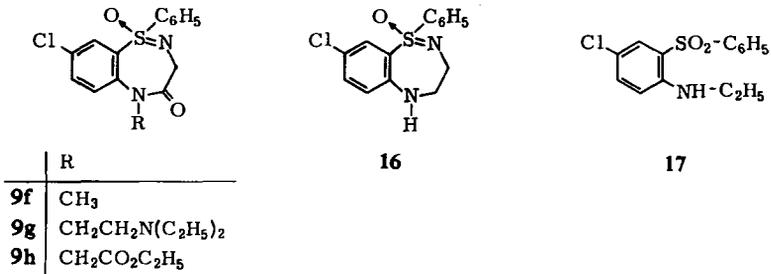
Der Versuch, auch mit primären Aminen in methanolischer Lösung eine Ringerweiterung zu erzielen, scheiterte. Mit Methylamin z. B. trat normale Substitution des



Chloratoms in **7a** ein (**7j**). Führt man die gleiche Reaktion in flüssigem Methylamin durch, war in geringem Ausmaß Ringerweiterung zu einem Amidin **18** neben Substitution zu beobachten.

Umwandlungen von **9a**

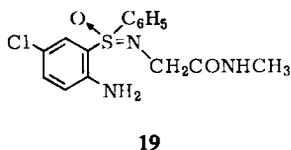
a) *Alkylierung*: Behandlung von **9a** mit Natriumamid, gefolgt von einem Alkylhalogenid, führte zu *N*⁵-Alkyl-Derivaten:



b) *Reduktion*: Reduktion von **9a** mit Lithiumaluminiumhydrid führte zu 8-Chlor-1-phenyl-4,5-dihydro-3*H*-1.2.5-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (**16**). Arbeitete man in siedendem Tetrahydrofuran, so bildete sich neben dem normalen Reduktionsprodukt das Sulfon **17**, dessen Struktur wir durch unabhängige Synthese beweisen konnten.

c) *Reaktion mit Methylamin/TiCl₄*: Nach einer kürzlich veröffentlichten Methode⁹⁾ sind cyclische Amidine aus Amidinen zugänglich, indem man eine Lösung des Amidins und einesamins in Tetrahydrofuran bei 0–5° mit TiCl₄ zur Reaktion bringt. Wir fanden, daß in Abhängigkeit von der Aminkonzentration entweder das Amin **18** oder das Amid **19** als Hauptprodukt entstand.

⁹⁾ R. J. Fryer, J. V. Earley, G. F. Field, W. Zally und L. H. Sternbach, J. org. Chemistry **34**, 1143 (1969).



Verbindung **18** war mit dem durch Ringerweiterung von **7a** in flüssigem Methylamin entstandenen Amidin identisch.

Die Verbindungen **9a–i** ähneln zum Teil in ihren pharmakologischen Eigenschaften dem Diazepam (Valium[®]). Ihre sedativen, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Wirkungen sind jedoch wesentlich schwächer.

Frau *I. Fink* danken wir herzlich für fleißige Mitarbeit. Für die Aufnahme und Diskussion der IR- und NMR-Spektren danken wir den Herren Dr. *M. Klein* und *H. A. Görbig*.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60 (TMS als innerer Standard) aufgezeichnet. Die Registrierung der IR-Spektren erfolgte als KBr-Preßling mit einem Perkin-Elmer-Infrarot-Spektrophotometer, Modell 457.

Darstellung der Diphenylsulfoxide 4a–h (Tab. 1)

Allgemeine Methode: 0.3 Mol *Diarylsulfid* in 2 l Eisessig werden bei Raumtemp. tropfenweise mit 0.45 Mol H_2O_2 (30proz. Lösung) versetzt. Die Reaktionslösung wird 18 Stdn. bei 25° gerührt und danach in Eiswasser eingetropf. Das leicht mit Sulfon verunreinigte *Sulfoxid* fällt aus und wird nach dem Trocknen ungereinigt für die Synthese von **7a–h** verwendet.

Darstellung der 1.2.4-Benzothia(IV)diazin-1-oxide 7a–h und der Diarylsulfoximide 6a–c, 11, 12 und 13

Methode A: 7a–e (Tab. 2)

7-Chlor-3-chlormethyl-1-phenyl-1.2.4-benzothia(IV)diazin-1-oxid (7a): 0.256 Mol **4a** werden in 1 l $CHCl_3$ gelöst, mit 650 ccm konz. Schwefelsäure (d 1.84) versetzt und unter Rühren auf 40° erwärmt. Zu diesem Gemisch gibt man portionsweise 0.512 Mol NaN_3 , wobei die Temperatur 50° nicht überschreiten darf. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 4 Stdn. auf 40–50° erwärmt, über Nacht stehengelassen und die Schwefelsäurephase in 10 l Eiswasser eingetropf. Das ausfallende Öl wird mit Chloroform extrahiert. Die $CHCl_3$ -Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet, eingeengt und eine Probe des festen Rückstandes aus Äthanol umkristallisiert.

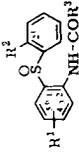
IR: OSN 1095/1110/cm, 1235/1255/cm.

Analog werden **7b–e** dargestellt.

Methode B: 7f–h (Tab. 2)

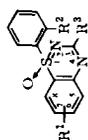
1-S-Phenyl-S-[2-amino-5-chlor-phenyl]-sulfoximid (6b): 49 g (0.167 Mol) **4g** werden mit 0.334 Mol NaN_3 umgesetzt, wie in Methode A beschrieben. Die Schwefelsäurephase wird in Eiswasser eingetropf, die saure Lösung mit konz. Ammoniak auf pH 7 eingestellt und mit $CHCl_3$ mehrmals extrahiert. Das nach Einengen der $CHCl_3$ -Phase erhaltene Gemisch aus Benzothiazin (**7g**) und Sulfoximid (**6b**) wird in 1 l 3 n alkohol. $NaOH$ ($C_2H_5OH/H_2O = 4 : 1$)

Tab. 1. 2-Acyldiarylsulfoxide



| | -diphenylsulfoxid | % | Schmp. | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse | | | |
|-----------------------------------|-------------------|------|------------------------|---|--------------------------|--------------|--------------|----------------|
| | | | | | Ausb. | | C | H |
| 5-Chlor-2-chloracetamino- | (4a) | 88.5 | 130—132° (Äthanol) | C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂ S (328.2) | Ber. 51.23 Gef. 51.03 | 3.38 3.36 | 4.27 3.93 | 9.77 10.03 |
| 2-Fluor-5-chlor-2-chloracetamino- | (4b) | 49 | 120—121° (Methanol) | C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ FNO ₂ S (346.2) | Ber. 48.57 Gef. 48.57 | 2.91 2.82 | 4.05 3.99 | 9.26 9.52 |
| 4-Chlor-2-chloracetamino- | (4c) | 72.5 | 102—106° | C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂ S (328.2) | Ber. 51.23 Gef. 51.51 | 3.38 3.43 | 4.27 4.20 | 9.77 9.53 |
| 2-Chloracetamino- | (4d) | 64 | 88—90° | C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₂ S (293.8) | Ber. 57.24 Gef. 57.51 | 4.12 4.23 | 4.77 4.54 | 10.91 10.97 |
| 5-Chlor-2-dichloracetamino- | (4e) | 66 | 115—117° | C ₁₄ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂ S (362.7) | Ber. 46.37 Gef. 46.63 | 2.78 2.80 | 3.86 3.78 | 8.84 8.42 |
| 2-Acetamino- | (4f) | 65 | 90—92° | C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ S (259.3) | Ber. 64.84 Gef. 64.57 | 5.05 5.08 | 5.40 5.20 | 12.36 12.16 |
| 5-Chlor-2-acetamino- | (4g) | 87 | 147—150° (Äthanol) | C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₂ S (293.8) | Ber. 57.24 Gef. 57.29 | 4.11 4.16 | 4.77 4.46 | 10.91 10.93 |
| 2-Acetamino-2'-methyl- | (4h) | 51.5 | 107—108° | C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ S (273.4) | Ber. 65.91 Gef. 66.09 | 5.53 5.52 | 5.12 5.02 | 11.73 11.83 |

Tab. 2. 3-Alkyl-1-aryl-1.2.4-benzothia(IV)diazin-1-oxide



| -1.2.4-benzothia(IV)diazin-1-oxid | Meth. | % Ausb. * | Schmp. | HX | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N S |
|---|--------|-----------|-----------------------|---|---|--|
| 7-Chlor-3-chlormethyl-1-phenyl- | (7a) A | 96 | 128—129° (Äthanol) | — | C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O (325,2) | Ber. 51.71 3.10 8.61 9.86 Gef. 51.07 3.09 8.40 9.92 |
| 7-Chlor-3-chlormethyl-1-[2-fluor-phenyl]- (Sulfat, Hydrat) | (7b) A | 47 | 93—123° (Methanol) | H ₂ SO ₄ · H ₂ O | C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ FN ₂ OSiHSO ₄ · H ₂ O (459,3) | Ber. 36.61 2.85 6.40 13.96 Gef. 36.69 3.05 5.92 13.65 |
| 6-Chlor-3-chlormethyl-1-phenyl | (7c) A | 36 | 93—95° (Äthanol) | — | C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O (325,2) | Ber. 51.71 3.10 8.61 9.86 Gef. 51.42 3.23 8.40 9.85 |
| 3-Chlormethyl-1-phenyl- | (7d) A | 70 | 127—128° (Äthanol) | — | C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O (290,8) | Ber. 57.83 3.81 9.63 11.03 Gef. 58.06 3.80 9.44 10.94 |
| 7-Chlor-3-dichlormethyl-1-phenyl- | (7e) A | 68 | 159—161° (Äthanol) | — | C ₁₄ H ₉ Cl ₃ N ₂ O (359,7) | Ber. 46.75 2.52 7.79 8.91 Gef. 46.87 2.60 7.74 8.81 |
| 3-Methyl-1-phenyl- (Hydrochlorid) | (7f) B | 70 | 243—245° | HCl | C ₁₄ H ₁₂ N ₂ OS]Cl (292,8) | Ber. 57.43 4.48 9.60 10.95 Gef. 57.33 4.61 9.66 10.92 |
| 7-Chlor-3-methyl-1-phenyl- (Hydrochlorid) | (7g) B | 55,5 | 271—280° | HCl | C ₁₄ H ₁₂ ClN ₂ OS]Cl (327,2) | Ber. 51.41 3.72 8.53 9.81 Gef. 51.74 3.81 8.25 10.38 |
| 3-Methyl-1-[<i>o</i> -tolyl]- (Hydrochlorid) | (7h) B | 67,5 | 226—227° | HCl | C ₁₅ H ₁₅ N ₂ OS]Cl (306,8) | Ber. 58.72 4.93 9.13 10.45 Gef. 58.71 4.95 8.98 10.32 |
| 7-Nitro-3-chlormethyl-1-phenyl- | (7i) — | 69 | 85—87° (Äthanol) | — | C ₁₄ H ₁₀ ClN ₂ O ₃ S (335,8) | Ber. 50.08 3.00 12.51 9.55 Gef. 50.02 2.93 12.01 9.39 |
| 7-Chlor-3-methylaminomethyl-1-phenyl- (Dihydrochlorid) | (7j) — | 60 | 150—155° | 2 HCl | C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ OS]2Cl (392,7) | Ber. 45.87 4.11 10.70 8.16 Gef. 46.25 4.32 10.54 7.87 |

* Nur bei 7a optimiert.

über Nacht stehengelassen. Die dunkle Lösung wird mit Wasser verdünnt, mit CHCl_3 mehrmals extrahiert, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit konz. Salzsäure versetzt, das auskristallisierte *Hydrochlorid* abgenutscht und mit Äther nachgewaschen. Zers.-P. 214–217° (CH_3OH), Ausb. 22.8 g (45%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{OS}(\text{Cl})$ (303.2) Ber. C 47.54 H 3.99 Cl 23.38 N 9.24 S 10.57
Gef. C 47.67 H 4.04 Cl 23.30 N 9.38 S 10.23

IR: N–H (Sulfoximid) 965, 3200, NH_2 3470, 3300/cm.

Analog wurden die Verbindungen **6a** und **c** dargestellt.

S-Phenyl-*S*-[2-amino-phenyl]-sulfoximid-hydrochlorid (**6a**·HCl): Zers.-P. 200–201°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}(\text{Cl})$ (268.8) Ber. C 53.63 H 4.88 Cl 13.19 N 10.42 S 11.93
Gef. C 53.87 H 4.96 Cl 13.23 N 10.17 S 11.70

IR: N–H (Sulfoximid) 970, 3210, NH_2 3460, 3310/cm.

[2-Amino-phenyl]-[*o*-tolyl]-sulfoximid-hydrochlorid (**6c**·HCl): Zers.-P. 195–196°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}(\text{Cl})$ (282.8) Ber. C 55.21 H 5.35 Cl 12.54 N 9.91 S 11.34
Gef. C 55.47 H 5.28 Cl 12.44 N 9.77 S 11.75

IR: N–H (Sulfoximid) 965, 3200, NH_2 3430, 3300/cm.

II. 7-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1.2.4-benzothia(IV)diazin-1-oxid (**7g**): Das *Sulfoximid* **6b** wird mit *Acetanhydrid* im Überschuß $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erwärmt, danach gekühlt und ausgefallene Substanz abgenutscht. Das kristalline Produkt wird mit Äther nachgewaschen.

IR: OSN 1090/1110/cm, 1250/cm.

Analog wurden **7f** und **7h** dargestellt.

7-Nitro-3-chlormethyl-1-phenyl-1.2.4-benzothia(IV)diazin-1-oxid (**7i**): 4.95 g (0.017 Mol) **7d** werden in 20 ccm konz. Schwefelsäure (d 1.84) gelöst. Die Lösung wird auf 0° gekühlt und tropfenweise mit 0.02 Mol KNO_3 (gelöst in 10 ccm konz. Schwefelsäure) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stdn. bei 0–5° gerührt, danach auf Eis gegeben und die ausgefallene Substanz abgenutscht.

IR: NO_2 1515, 1340–1360, OSN 1095, 1130, 1255/cm.

7-Chlor-3-methylaminomethyl-1-phenyl-1.2.4-benzothia(IV)diazin-1-oxid (**7j**): 9.75 g (0.03 Mol) **7a** werden in 300 ccm 20proz. methanol. *Methylaminlösung* eingetragen. Sodann wird 18 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, wobei **7a** langsam in Lösung geht und $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, die Lösung eingengt und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die CHCl_3 -Phase wird getrocknet, eingengt und die Base (Öl) in Methanol gelöst. Nach Zusatz von ätherischer Salzsäure fällt das *Hydrochlorid* aus.

IR: OSN 1095, 1115, 1265/cm, $\text{NH}(\text{HCl})$ 2410, 2550, 2680/cm.

S-Phenyl-*S*-[5-nitro-2-amino-phenyl]-sulfoximid (**12**): Eine 0.06 *m* Lösung von **7i** in 0.5 *n* alkohol. NaOH ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O} = 4:1$) wird 5 Min. bei 25° gerührt, danach mit Essigsäure neutralisiert und eingengt. Der Rückstand wird mit CHCl_3 extrahiert und die CHCl_3 -Phase zweimal mit verd. NaHCO_3 -Lösung behandelt. Die CHCl_3 -Phase wird getrocknet, eingengt und der schaumige Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 163–165°, Ausb. 60%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (277.3) Ber. C 51.98 H 4.00 N 15.15 S 11.56
Gef. C 51.97 H 3.99 N 14.92 S 11.11

IR: N–H (Sulfoximid) 980, 3280/cm.

S-Phenyl-*S*-[5-nitro-2-chloracetamino-phenyl]-sulfoximid (11): Wird eine 0.06 *m* Lösung von 7i in 0.5 *n* alkohol. NaOH (C₂H₅OH/H₂O 4:1) 1 Min. bei 0–5° behandelt, fällt beim Neutralisieren wenig 11 aus. Schmp. 190–191° (Äthanol/Isopropylalkohol).

C₁₄H₁₂ClN₃O₄S (353.8) Ber. C 47.53 H 3.42 N 11.88 S 9.06
Gef. C 47.76 H 3.48 N 11.87 S 8.94

IR: NHCO 1620, 1680, NH (Sulfoximid) 995, 3210/cm.

S-Phenyl-*S*-[5-chlor-2-(methyl-chloroacetyl-amino)-phenyl]-sulfoximid (13): 15.1 g (0.044 Mol) *S*-Phenyl-*S*-[5-chlor-2-(methyl-chloroacetyl-amino)-phenyl]-sulfoxid werden in 150 ccm CHCl₃ gelöst, mit 100 ccm konz. Schwefelsäure (*d* 1.84) versetzt und unter Rühren auf 40° erwärmt. Zu diesem Gemisch gibt man portionsweise 5.7 g (0.088 Mol) NaN₃, wobei die Temperatur 50° nicht überschreiten darf. Nach Beendigung der Zugabe wird 3 Stdn. auf 40–50° erwärmt und die Schwefelsäurephase in 1 l Eiswasser eingetropfet. Das Gemisch wird mit Ammoniak auf pH 3 eingestellt, mit CHCl₃ extrahiert, die CHCl₃-Phase getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand kristallisiert nach einigen Stdn. Ausb. 13.0 g (83%). Eine Probe wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 134–140°.

C₁₃H₁₄Cl₂N₂O₂S (357.3) Ber. C 50.44 H 3.95 N 7.84 S 8.98
Gef. C 50.05 H 3.97 N 7.26 S 9.04

IR: NH 1015, 3340; CO 1655, OSN 1140, 1220–1250/cm.

Darstellung der 4-Oxo-4.5-dihydro-3H-1.2.5-benzothia(IV)diazepin-1-oxide 9a–i

Methode A: 9a–c (Tab. 3)

8-Chlor-4-oxo-1-phenyl-4.5-dihydro-3H-1.2.5-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (9a): 33.8 g (0.104 Mol) 7a werden in 2 l 1 *n* alkoholischer NaOH (C₂H₅OH/H₂O = 4:1) gelöst und 15 Min. bei 25° gerührt. Die Reaktionslösung wird neutralisiert, eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Die CHCl₃-Phase wird dreimal mit kaltesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, danach mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der feste Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

IR: NH (Amid) 3130, 3220; CO 1690; OSN 1135, 1200, 1225, 1250, 1265/cm.

NMR (CDCl₃): τ 5.79 (2 H-s (?), CH₂); 1.87–2.85 (8 H-m, arom. H); 0.39 ppm (1 H-s, N–H).

Analog wurden 9b und c dargestellt.

Aus den gesammelten NaHCO₃-Fraktionen werden durch Ansäuern und Ausschütteln mit CHCl₃ 16.5% 10a gewonnen. Da die Carbonsäure nicht kristallin erhalten werden konnte, wurde durch Behandeln mit alkoholischer Salzsäure der Äthylester dargestellt. Zers.-P. 144–146°.

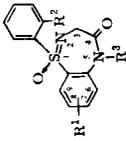
C₁₆H₁₈ClN₂O₃S]Cl (389.3) Ber. C 49.36 H 4.66 N 7.20 S 8.22
Gef. C 49.68 H 4.69 N 7.16 S 8.35

Methode B: 9a und d (Tab. 3)

I. *N*-Carboxymethyl-*S*-phenyl-*S*-[2-amino-phenyl]-sulfoximid (10d): 29.4 g (0.1 Mol) 7d werden in 1 l 3 *n* alkoholischer NaOH (C₂H₅OH/H₂O = 4:1) gelöst und 1 Stde. bei 25° gerührt. Die Reaktionslösung wird neutralisiert, eingengt und der Rückstand zwischen 1 *n* NaOH und CHCl₃ verteilt. Die CHCl₃-Phase wird nochmals mit 1 *n* NaOH (2×) ausgeschüttelt, und die vereinigten Natronlauge-Phasen werden mit HCl auf pH 5 eingestellt. Die Carbonsäure (Öl) wird in CHCl₃ aufgenommen, mit MgSO₄ getrocknet und eingengt; der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Zers.-P. 139–142°. Ausb. 19.8 g (68%).

C₁₄H₁₄N₂O₃S (290.3) Ber. C 57.92 H 4.86 N 9.65 S 11.04
Gef. C 57.65 H 4.85 N 9.52 S 10.66

Tab. 3. 4-Oxo-1-aryl-4,5-dihydro-3H-1,2,5-benzothia(IV)diazepin-1-oxide



| 4-oxo-4,5-dihydro-3H-1,2,5-benzothia(IV)diazepin-1-oxid | Meth. | % Ausb. *) | Schmp. | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse | | |
|---|-------|------------|------------------------|--|--|-------|-------|
| | | | | | C | H | N |
| 8-Chlor-1-phenyl- (9a) | A | 62,5 | 222–225° (Äthanol) | C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S (306,8) | Ber. 54,81 3,61 9,13 Gef. 55,05 3,75 9,05 | 10,45 | 10,30 |
| 8-Chlor-1-[2-fluor-phenyl]- (9b) | A | 66 | 259–262° (n-Butanol) | C ₁₄ H ₁₀ ClFN ₂ O ₂ S (324,8) | Ber. 51,78 3,10 8,63 Gef. 52,11 3,15 8,61 | 9,87 | 10,02 |
| 7-Chlor-1-phenyl (9c) | A | 42,5 | 203–206° (Methanol) | C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S (306,8) | Ber. 54,81 3,61 9,13 Gef. 55,38 3,63 9,17 | 10,45 | 10,29 |
| 1-Phenyl- (9d) | B | 84 | 208–211° (Äthanol) | C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (272,3) | Ber. 61,75 4,44 10,29 Gef. 61,76 4,45 10,12 | 11,77 | 11,76 |
| 8-Nitro-1-phenyl- (9e) | — | 63 | 235–236° | C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₄ S (317,3) | Ber. 52,99 3,49 13,24 Gef. 53,24 3,77 — | 10,10 | 9,79 |
| 8-Chlor-5-methyl-1-phenyl- (9f) | — | 42 | 170–172° (Äthanol) | C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S (320,8) | Ber. 56,16 4,08 8,73 Gef. 56,10 4,07 8,54 | 9,99 | 9,91 |
| 8-Chlor-5-[2-diäthylamino-äthyl]-1-phenyl- (9g) | — | 68 | 113–114° (Acetonitril) | C ₂₀ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ S (405,9) | Ber. 59,18 5,96 10,35 Gef. 59,40 6,02 10,24 | 7,90 | 7,94 |
| 8-Chlor-5-[äthoxycarbonylmethyl]-1-phenyl- (9h) | — | 70 | 185–187° (Äthanol) | C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S (392,9) | Ber. 55,03 4,36 7,13 Gef. 54,96 4,34 7,06 | 8,16 | 8,39 |
| 8-Chlor-5-methyl-1-[2-fluor-phenyl]- (9i) | — | 23 | 155–158° (Äthanol) | C ₁₅ H ₁₂ ClFN ₂ O ₂ S (338,8) | Ber. 53,18 3,57 8,27 Gef. 52,87 3,52 7,86 | 9,46 | 9,46 |

*) Nur bei 9a und 9b optimiert.

N-Carboxymethyl-*S*-phenyl-*S*-[5-chlor-2-methylamino-phenyl]-sulfoximid (15): 3.0 g (0.008 Mol) 13 werden in 400 ccm 0.1 *n* alkoholischer NaOH (C₂H₅OH/H₂O = 4 : 1) gelöst und 10 Min. bei 25° gerührt. Die Reaktionslösung wird neutralisiert, eingengt und der Rückstand zwischen H₂O und CHCl₃ verteilt. Die CHCl₃-Phase wird mehrmals mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung extrahiert, die vereinigten NaHCO₃-Fraktionen mit Salzsäure schwach angesäuert und mehrmals mit CHCl₃ extrahiert. Die CHCl₃-Phase wird getrocknet, eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Zers.-P. 160–161°, Ausb. 1.0 g (35%).

C₁₅H₁₅ClN₂O₃S (338.8) Ber. C 53.18 H 4.46 N 8.27 S 9.46

Gef. C 52.85 H 4.58 N 7.86 S 9.48

IR: CO 1710, CO₂H 2100–3700, NH 3320, OSN 1150, 1215/cm.

Die mit NaHCO₃-Lösung extrahierte CHCl₃-Phase enthält ausschließlich das durch Hydrolyse entstandene *S*-Phenyl-*S*-[5-chlor-2-methylamino-phenyl]-sulfoximid (14). Ausb. 1.4 g (60%), Schmp. 118–120°.

II. 4-Oxo-1-phenyl-4.5-dihydro-3H-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (9d): 14.5 g (0.05 Mol) 10d in 200 ccm absol. Dioxan werden bei 25° tropfenweise mit 9.5 g (0.08 Mol) SOCl₂ versetzt. Die Reaktionslösung wird langsam auf 80° erwärmt, wobei 9d ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird noch 1/2 Stde. auf 80° gehalten, danach gekühlt, abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Analog wurde 9a aus 10a (s. Methode A) und 9f aus 15 dargestellt.

8-Nitro-4-oxo-1-phenyl-4.5-dihydro-3H-1.2.5-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (9e) (Tab. 3): 13.6 g (0.05 Mol) 9d werden in 100 ccm konz. Schwefelsäure (*d* 1.84) gelöst, die Lösung auf –5° gekühlt und tropfenweise mit 0.055 Mol KNO₃ (gelöst in 25 ccm konz. Schwefelsäure, *d* 1.84) bei –5° bis 0° versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stdn. bei 0–3° gerührt, danach auf Eis gegeben und die ausgefallene Substanz abgenutscht und mit Aceton nachgewaschen.

8-Chlor-4-oxo-5-alkyl-1-phenyl-4.5-dihydro-3H-1.2.5-benzothia(IV)diazepin-1-oxide 9f–i (Tab. 3)

Allgemeine Methode: 6.1 g (0.02 Mol) 9a werden in 150 ccm absol. Dioxan gelöst, mit 100 ccm einer Lösung von 0.025 Mol NaNH₂ in absol. Benzol versetzt und 30 Min. auf 50° erwärmt. Zu diesem Gemisch werden 0.03 Mol RX (in 25 ccm Benzol) zugegotropft und 2 Stdn. auf 65° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, NaX abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die CHCl₃-Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Spektroskopische Daten von 9f: IR: CO (Amid) 1685, OSN 1150, 1160, 1230, 1260/cm.

NMR (CDCl₃): τ 6.83 (3 H-s, CH₃); 5.92 (2 H-s, CH₂); 1.93–2.81 ppm (8 H-m, arom. H).

8-Chlor-1-phenyl-4.5-dihydro-3H-1.2.5-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (16): 1.25 g (0.033 Mol) LiAlH₄ werden bei 5–10° in 50 ccm absol. THF eingetragen. Das Gemisch wird bei 10° tropfenweise mit einer Lösung von 5.0 g (0.016 Mol) 9a in 100 ccm absol. THF versetzt, und 1/2 Stde. bei 15° gerührt. Der Ansatz wird gekühlt, mit 200 ccm feuchtem Äther versetzt, filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in 150 ccm verd. Salzsäure gelöst, filtriert und auf 500 ccm Gesamtvolumen verdünnt. Die Lösung wird klarfiltriert und vorsichtig mit Ammoniak neutralisiert. Es fällt ein halbfestes Produkt aus, das aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wird. Schmp. 130–131°. Ausb. 2.0 g (42%).

C₁₄H₁₃ClN₂OS (292.8) Ber. C 57.43 H 4.48 Cl 12.11 N 9.57 S 10.95

Gef. C 57.02 H 4.39 Cl 12.02 N 9.31 S 10.93

IR: NH 3380/cm.

Wird in siedendem THF gearbeitet, erhält man ein Gemisch aus **16** und **17**. **17** war identisch mit einer Verbindung, die durch Reduktion von *S*-Phenyl-*S*-[5-chlor-2-acetamino-phenyl]-sulfon mit LiAlH_4 erhalten wurde. **17**: Schmp. 150–152°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ (295.8) Ber. C 56.85 H 4.77 Cl 11.99 N 4.74 S 10.84
Gef. C 56.93 H 4.83 Cl 11.70 N 4.86 S 10.66

8-Chlor-4-methylamino-1-phenyl-3*H*-1.2.5-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (**18**): 5.6 g (0.018 Mol) **9a** in 150 ccm THF werden zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 5 g Methylamin in 100 ccm absol. THF gegeben. Das Gemisch wird bei 0° tropfenweise mit 0.01 Mol TiCl_4 in 150 ccm absol. THF versetzt, eine Stde. bei 0–5° gerührt und danach auf Raumtemperatur kommen gelassen. Nach einer Stde. wird mit 15 ccm Wasser versetzt, filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird zwischen *n*/10 HCl und CHCl_3 verteilt. Aus der Salzsäure-Phase kristallisiert nach Neutralisation langsam **18** aus. Aus Äthanol/Wasser Schmp. 146–148°, Ausb. 1.1 g (19%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}$ (319.8) Ber. C 56.33 H 4.41 Cl 11.09 N 13.14 S 10.03
Gef. C 56.26 H 4.37 Cl 11.21 N 13.01 S 9.64

IR: N–H 3250/cm.

NMR (CDCl_3): τ 7.13 (3 H-d, CH_3); 6.02 (2 H-m, CH_2); 3.36 (1 H-s, NH); 2.12–3.03 ppm (8 H-m, aromat. H).

Aus der Chloroformphase wird durch Eindampfen, Lösen des Rückstands in äthanol. Salzsäure und Fällen mit Äther **19**·HCl gewonnen. Zers.-P. 150–155°, Ausb. 1.7 g (24%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}] \cdot 1/6 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (381.8) Ber. C 48.22 H 4.75 Cl 18.57 N 11.01 S 8.40
Gef. C 48.37 H 4.58 Cl 18.0 N 10.91 S 8.42

[333/71]