

Peter Stoss und Gerhard Satzinger

Cyclische Sulfoximide, II¹⁾

3.4-Dihydro-1.2-benzothiazinon-(3)-1-oxide und 4.5-Dihydro-3H-1.2.4-benzothiadiazepinon-(3)-1-oxide

Aus dem Forschungsinstitut der Gödecke AG, Organisch-Chemische Abteilung, D-78 Freiburg
(Eingegangen am 30. März 1972)

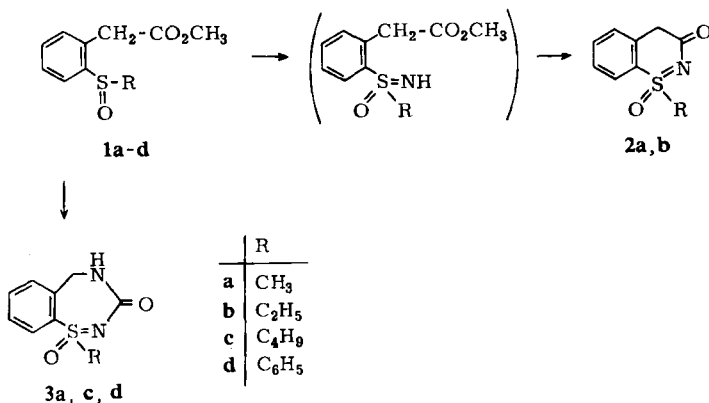
2-Sulfinyl-phenylelessigsäure-methylester **1** liefern bei der Umsetzung mit Stickstoffwasserstoffsäure, in Abhängigkeit vom Substituenten am Schwefel, die neuartigen Heterocyclen **2** und/oder **3**. Die bei der Hydrolyse von **3** entstehenden Sulfoximide **12** werden auf unabhängigem Weg hergestellt und mit *N,N'*-Carbonyl-diimidazol zu **3** cyclisiert.

Cyclic Sulfoximides, II¹⁾

3.4-Dihydro-1.2-benzothiazin-3-one 1-Oxides and 4.5-Dihydro-3H-1.2.4-benzothiadiazepin-3-one 1-Oxides

Methyl 2-sulfinylphenylacetates **1** react with hydrazoic acid to yield the novel heterocycles **2** and/or **3** depending on the substituents at the sulfur atom. The sulfoximides **12** obtained by hydrolysis of **3** are prepared following an independent route; they undergo ring closure to **3** by reaction with *N,N'*-carbonyldiimidazole.

2-Sulfinyl-benzoesäure-ester reagieren mit Stickstoffwasserstoffsäure zu 3H-Benzisothiazolon-(3)-1-oxiden²⁾. Übertragung dieser Reaktion auf die homologen 2-Sulfinyl-phenylelessigsäure-ester **1** führt, in Abhängigkeit vom Substituenten R, zu den neuartigen Heterocyclen **2**³⁾ und **3**.



¹⁾ Als erste Mitteilung soll l. c.²⁾ gelten.

²⁾ P. Stoss und G. Satzinger, *Angew. Chem.* **83**, 83 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* **10**, 76 (1971).

³⁾ Während der Niederschrift dieser Arbeit publizierten T. R. Williams und D. J. Cram, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 7333 (1971), eine Synthese von **2**.

Aus **1a** erhielten wir unter verschiedenen Versuchsbedingungen überwiegend **2a**, daneben **3a**; aus **1b** dagegen ausschließlich **2b**. **3b** konnte dabei nicht isoliert werden. Die Umsetzung von **1c** und **d** mit HN_3 führte andererseits ausschließlich zu **3c** bzw. **d**. Bisher gelang es nicht, die postulierten Zwischenprodukte zu fassen.

Die Struktur von **2** bzw. von **3** steht im Einklang mit Elementaranalysen, IR- (Tab. 1) und NMR-Spektren (Tab. 2).

Tab. 1. Wellenzahlen einiger charakteristischer IR-Banden von **2** und **3** (cm^{-1} ; KBr-Technik)

	$\nu\text{C}=\text{O}$	$\nu\text{O}=\text{S}=\text{N}$		νNH
		asym.	sym.	
2a	1634	1220	1046	—
b	1634	1232	1028	—
3a	1642	1258	1166	3215
ba ^{a)}	1640	1258	1152	3210
c	1680	1245	1143	3279
d	1653	1250	1163	3215

^{a)} **3b** wurde nach einem anderen Weg hergestellt (s. u.).

Tab. 2. Chemische Verschiebungen $\delta^1\text{H}$ (ppm) von **2** und **3** in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Die Zahlen vor den Substituenten geben die Stellung am Ring an

	2a	2b	3a	3b	3c	3d
aromat. H	7.4–8.4	7.4–8.2	7.2–8.0	7.3–8.0	7.4–8.2	7.7–8.4
1- CH_3	3.65	1.15	3.35	1.15	0.85	
1- CH_2 (α)		3.70		3.45	3.50	
1- CH_2 (β)					1.60	
1- CH_2 (γ)					1.40	
4- CH_2	3.90	3.85				
1- C_6H_5						7.4–8.7
4-NH			7–8	7–8	7–8	7–8
5- CH_2			4.30	4.25	4.35	4.47

Das Proton am Stickstoff von **3** ist nur indirekt nachweisbar:

a) im Bereich der aromatischen Protonen kann durch D_2O -Zusatz ein Intensitätsäquivalent von 1 Proton zum Verschwinden gebracht werden.

b) NH bildet zusammen mit der benachbarten Methylengruppe ein ABX-System. Nach D_2O -Zusatz ist der AB-Teil überwiegend entkoppelt.

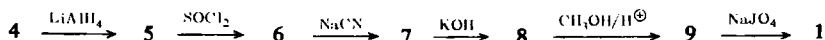
2 und **3** stellen weitere Vertreter der neuen Klasse cyclischer Sulfoximide dar²⁻⁵⁾. Die Mitteilung von Johnson et al.⁵⁾, erstmals ein cyclisches Sulfoximid hergestellt zu haben, erfolgte offenbar in Unkenntnis der Literatur.

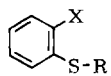
Die Ausgangsprodukte **1** wurden aus den entsprechenden Benzoesäuren **4** hergestellt.

2 repräsentiert das gemäß l. c.²⁾ erwartete Reaktionsprodukt; es entsteht durch Einwirkung molarer Mengen HN_3 auf **1**. **3** kann als cyclischer Sulfoximid-Harnstoff aufgefaßt werden, zu dessen Bildung formal 2 Mol HN_3 pro Mol **1** verbraucht werden. Eine befriedigende Deutung des Reaktionsweges liegt noch nicht vor.

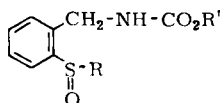
⁴⁾ A. W. Wagner und G. Reinöhl, Liebigs Ann. Chem. **675**, 189 (1964).

⁵⁾ C. R. Johnson, G. F. Katekar, R. F. Huxol und E. R. Janiga, J. Amer. chem. Soc. **93**, 3771 (1971).

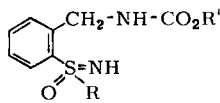


	X		R
4-9	4	CO ₂ H	a
	5	CH ₂ OH	b
	6	CH ₂ Cl	c
	7	CH ₂ CN	d
	8	CH ₂ CO ₂ H	
	9	CH ₂ CO ₂ CH ₃	

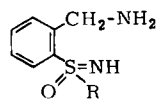
Der Carbamidsäure-ester **10** ($R' = \text{CH}_3$) cyclisiert nicht über das entsprechende Sulfoximid **11** ($R' = \text{CH}_3$) zu **3**; er konnte am Beispiel von **10a** ($R' = \text{CH}_3$) als Zwischenstufe ausgeschlossen werden: **10a** ($R' = \text{CH}_3$) reagiert mit HN_3 weder zu **11a** ($R' = \text{CH}_3$) noch zu **3a**. Auch **11a** ($R' = \text{C}_2\text{H}_5$) und **11c** ($R' = \text{C}_2\text{H}_5$) gehen keinen Ringschluß zu **3a** bzw. **c** ein.



10



11



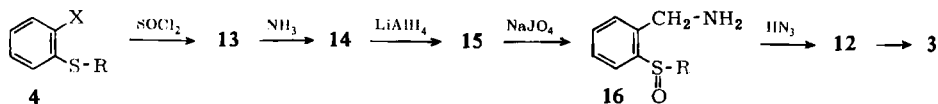
12

	R	
a	CH ₃	
b	C ₂ H ₅	
c	n-C ₄ H ₉	R' = CH ₃ , C ₂ H ₅

Durch Hydrolyse von **3a** bzw. **c** wurden **12a** bzw. **c** erhalten. Die als Zwischenprodukte auftretenden Carbamidsäure-ester **11a** bzw. **c** sind isolierbar.

Die Struktur von **3** konnte durch Cyclisierung von **12c** zu **3c** mittels *N,N'*-Carbonyldiimidazol in siedendem THF bewiesen werden.

Die Überführung von **12** in **3** stellt eine unabhängige und allgemeine Synthese von **3** dar, sofern es gelingt, für **12** eine befriedigende Darstellung zu finden. Wir wählten dazu folgenden Weg:



4	X		R
13	COCl		a
14	CONH ₂		b
15	CH ₂ NH ₂		

2-Methylthio-benzoesäure (**4a**) wird über das Säurechlorid **13a** in das Amid **14a** übergeführt, welches mit LiAlH_4 in THF zum 2-Methylthio-benzylamin (**15a**) redu-

ziert wird. Die Oxydation zu **16a** gelingt mit NaJO_4 in Methanol/Wasser. Umsetzung mit HN_3 in Polyphosphorsäure ergibt **12a**, welches mit *N,N'*-Carbonyl-diimidazol in THF zu **3a** reagiert. Die Identität wurde spektroskopisch und durch Misch-Schmp. gesichert.

Die entsprechende Äthyl-Verbindung **3b** entsteht in einer analogen Reaktionsfolge.

Für die Förderung dieser Arbeit danken wir Herrn Direktor Dr. *H. Gomahr*, Leiter des Forschungsinstitutes der Gödecke AG. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte durch Herrn Dipl.-Physiker *Th. Heigl*, die der IR-Spektren durch Herrn *G. Kranz*. Der präparative Teil wurde von Herrn *K. Nagel* mitbearbeitet.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Gerät nach Dr. Tottoli; IR-Spektren: Perkin Elmer, Modell 457; NMR-Spektren: Gerät T 60 der Fa. Varian.

A. Darstellung der Sulfinyl-phenylessigsäure-methylester 1

Folgende Verbindungen wurden nach Literaturangaben synthetisiert:

2-Methylthio-benzoessäure (**4a**), Schmp. 171° (Lit.⁶): $169-171^\circ$), *2-Methylthio-benzylalkohol* (**5a**), Sdp._{0.2} 96° (Lit.⁷): Sdp.₂ $150-152^\circ$), *2-Methylthio-benzylchlorid* (**6a**), Sdp._{0.2} $80-83^\circ$ (Lit.⁸): Sdp._{0.1} $75-76^\circ$), *2-Methylthio-phenylessigsäure* (**8a**), Schmp. 124° (Lit.⁹): $127-129^\circ$), *2-Methylthio-phenylessigsäure-methylester* (**9a**), Sdp._{0.2} $100-102^\circ$ (Lit.⁹): Sdp._{0.75} 99 bis 100°), *2-Äthylthio-benzoessäure* (**4b**), Schmp. $137-138^\circ$ (Lit.¹⁰): 134°), *2-Butylthio-benzoessäure* (**4c**), Schmp. $100-101^\circ$ (Lit.¹¹): $100-101^\circ$), *2-Phenylthio-benzoessäure* (**4d**), Schmp. $170-171^\circ$ (Lit.¹²): $170-172^\circ$), *2-Phenylthio-benzylalkohol* (**5d**), Sdp._{0.05} $132-136^\circ$ (Lit.¹²): Sdp._{0.5} 155°), *2-Phenylthio-benzylchlorid* (**6d**), Sdp._{0.05} $119-121^\circ$ (Lit.¹²): Sdp._{0.4} $138-140^\circ$), *2-Phenylthio-benzylcyanid* (**7d**), Sdp._{0.1} 140° (Lit.¹²): Sdp._{0.3} 156°), *2-Phenylthio-phenylessigsäure* (**8d**), Schmp. 120° (Lit.¹²): 123°).

2-Äthylthio-benzylalkohol (**5b**): Zu einer Suspension von 38 g LiAlH_4 in 500 ccm absol. THF tropft man unter Rühren und Stickstoffschutzgas in 1.5 Stdn. eine Lösung von 132 g *2-Äthylthio-benzoessäure* (**4b**¹⁰) in 500 ccm absol. THF, erhitzt dann noch 2 Stdn. unter Rückfluß, kühlt ab und zersetzt durch vorsichtiges Zutropfen von 38 ccm Wasser, 38 ccm 15proz. wäbr. Natriumhydroxid-Lösung und 114 ccm Wasser. Nach 1stdg. Rühren in der Kälte saugt man den Hydroxid-Niederschlag ab und wäscht gründlich mit Äther nach. Die vereinigten Filtrate werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt, der Rückstand wird i. Vak. destilliert.

Analog wird *2-Butylthio-benzylalkohol* (**5c**) hergestellt (siehe Tab. 3).

- ⁶) J. C. Grivas und K. C. Navada, *J. org. Chemistry* **36**, 1520 (1971).
- ⁷) Wellcome Foundation (Erf. F. C. Copp) Brit. Pat. 921978, C. A. **59**, 9881 (1963).
- ⁸) R. Grice und L. N. Owen, *J. chem. Soc. [London]* **1963**, 1947.
- ⁹) J. Casanova jr., N. D. Werner und H. R. Kiefer, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 2411 (1967).
- ¹⁰) J. J. Donleavy und J. English jr., *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 220 (1940).
- ¹¹) S. E. Livingstone, *J. chem. Soc. [London]* **1956**, 437.
- ¹²) J. O. Jilek, V. Seidlova, E. Svatek und M. Protiva, *Mh. Chem.* **96**, 182 (1965), C. A. **63**, 2952 (1965).

Tab. 3. Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysen der dargestellten Verbindungen 1 und 5–9

Ver- bindung	Schmp. (Lösungsmittel) (Sdp./Torr)	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	S	N(Cl)
5b	(96–98°/0.2)	72	C ₉ H ₁₂ OS (168.3)	nicht analysiert			
5c	(145–147°/1)	85	C ₁₁ H ₁₆ OS (190.3)	Ber. 67.30 Gef. 67.56	8.23 8.16	16.33 16.06	
6b	(79–82°/0.2) ¹³⁾	96	C ₉ H ₁₁ ClS				
6c	(92°/0.05)	94	C ₁₁ H ₁₅ ClS (214.8)	Ber. 61.55 Gef. 61.85	7.03 7.25	14.93 14.55	(16.50) (16.76)
7a	(130°/2) ¹⁴⁾	88	C ₉ H ₉ NS				
7b	(90–100°/0.2)	93	C ₁₀ H ₁₁ NS (177.3)	nicht analysiert			
7c	(116–118°/0.05)	93	C ₁₂ H ₁₅ NS (205.3)	Ber. 70.19 Gef. 70.50	7.37 7.51	15.62 15.35	6.82 6.85
8b	96–97° (Benzin)	92	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ S (196.3)	Ber. 61.19 Gef. 61.35	6.16 6.25	16.34 16.40	
8c	87° (Benzin)	86	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ S (224.3)	Ber. 64.25 Gef. 64.22	7.19 7.03	14.29 14.01	
9b	(94–99°/0.05)	97	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ S (210.3)	Ber. 62.82 Gef. 62.60	6.71 6.62	15.25 15.08	
9c	(223°/5)	91	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ S (238.3)	Ber. 65.51 Gef. 65.55	7.60 7.64	13.45 13.53	
9d	(147°/0.07)	94	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ S (258.3)	Ber. 69.74 Gef. 69.76	5.46 5.45	12.41 12.55	
1a	51–53° (Diisopropyl- äther/CCl ₄) (135°/0.05)	76	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ S (212.3)	Ber. 56.58 Gef. 56.36	5.70 5.94	15.12 14.82	
1b	ölig	97	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ S (226.3)	als Rohprodukt weiter umgesetzt			
1c	ölig	96	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ S (254.4)	als Rohprodukt weiter umgesetzt			
1d	ölig	95	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ S (274.4)	als Rohprodukt weiter umgesetzt			

2-Äthylthio-benzylchlorid (6b): Zu einer Lösung von 96 g 5b und 8 ccm Pyridin in 550 ccm absol. Benzol tropft man unter Rühren in 30 Min. 113 g SOCl₂, erhitzt noch 1 Stde. unter Rückfluß und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung vorsichtig mit KHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert.

Analog wird 2-Butylthio-benzylchlorid (6c) hergestellt (siehe Tab. 3).

2-Methylthio-benzylcyanid (7a): Eine Suspension von 50 g NaCN in 250 g absol. Dimethylsulfoxid wird auf 80° erwärmt. Unter Rühren tropft man 142 g 6a⁸⁾ dazu, wobei ein Temperaturanstieg auf 130° eintritt. Man rührt noch 1 Stde. nach, gießt auf Eis/Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt, der Rückstand i. Vak. destilliert.

Analog wird 2-Butylthio-benzylcyanid (7c) hergestellt (siehe Tab. 3).

2-Äthylthio-benzylcyanid (7b): Zur Lösung von 97 g **6b** in 150 ccm Äthanol gibt man eine Lösung von 40 g NaCN in 75 ccm Wasser, erhitzt 6 Stdn. unter Rückfluß, engt i. Vak. ein und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingengt, der Rückstand i. Vak. destilliert (siehe Tab. 3).

2-Äthylthio-phenylelessigsäure (8b): 85 g **7b** und 82 g Kaliumhydroxid werden in einer Mischung aus 130 ccm Wasser und 370 ccm Äthanol 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird weitgehend abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und zur Entfernung von nicht sauren Produkten mit Äther extrahiert. Nach Verkochen von Ätherresten aus der wäßrigen Phase tropft man diese unter Rühren und Eiskühlung in verd. Salzsäure ein. Der Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert (siehe Tab. 3).

Analog wird **2-Butylthio-phenylelessigsäure (8c)** hergestellt.

2-Äthylthio-phenylelessigsäure-methylester (9b): 87 g **8b**, 220 ccm 2,2-Dimethoxypropan, 350 ccm absol. Methanol und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach engt man i. Vak. ein, löst den Rückstand in Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung, danach mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet und engt ein. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert.

Analog werden **2-Butylthio- (9c)** und **2-Phenylthio-phenylelessigsäure-methylester (9d)** hergestellt (siehe Tab. 3).

2-Methylsulfinyl-phenylelessigsäure-methylester (1a): Zur Lösung von 80 g **9a**⁹⁾ in 1000 ccm Methanol tropft man eine Lösung von 100 g NaJO₄ in 1250 ccm Wasser, rührt noch 48 Stdn. bei Raumtemp., saugt ab und extrahiert Niederschlag und Filtrat mit Dichlormethan. Die vereinigten Auszüge werden eingengt, der Rückstand wird i. Vak. destilliert oder umkristallisiert. **1b**, **c** und **d** werden analog hergestellt und ohne Reinigung als Rohprodukte weiter umgesetzt, da beim Versuch der Destillation i. Vak. Zersetzung eintrat (siehe Tab. 3).

B. Darstellung der Verbindungen 2 und 3 durch Cyclisierung von 1 mit HN₃

1-Methyl-3,4-dihydro-1,2-benzothiazinon-(3)-1-oxid (2a): In eine Mischung aus 80 g 85proz. Phosphorsäure, 40 g Phosphorpentoxid und 300 ccm 1,2-Dichlor-äthan trägt man 13 g Natriumazid ein und erhitzt zum Sieden. Unter Rühren tropft man im Verlauf von 1 Stde. eine Lösung von 21 g **1a** in 100 ccm 1,2-Dichlor-äthan dazu und rührt noch 3 Stdn. unter Rückfluß. Unter Kühlung im Eisbad wird mit konz. wäßr. Kaliumhydroxid-Lösung alkalisiert. Man trennt die Schichten, extrahiert die wäßr. Phase mehrmals mit Chloroform und trocknet die vereinigten organischen Phasen. Der nach dem Einengen verbleibende Rückstand wird umkristallisiert.

Analog wird **1-Äthyl-3,4-dihydro-1,2-benzothiazinon-(3)-1-oxid (2b)** hergestellt (siehe Tab. 4).

1-Methyl-4,5-dihydro-3H-1,2,4-benzothiadiazepinon-(3)-1-oxid (3a): Eine Mischung von 150 g 85proz. Phosphorsäure, 75 g Phosphorpentoxid und 42 g **1a** wird auf 80° erhitzt. Unter Rühren versetzt man im Verlauf einer Stde. portionsweise mit 32 g Natriumazid; danach rührt man noch 30 Min. bei 80°. Unter Kühlung wird mit wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung alkalisiert und der halbkristalline Niederschlag abgesaugt. Er besteht aus **2a** und **3a**. Das leichter lösliche **2a** wird durch Ausrühren mit Chloroform entfernt (nach Umkristallisieren 25% **2a**), das zurückbleibende **3a** durch Umkristallisieren gereinigt (siehe Tab. 4).

¹³⁾ G. Barbieri, M. Cinquini und S. Colonna, Boll. sci. Fac. Chim. ind. Bologna **26**, 309 (1968), C. A. **70**, 105593 (1969).

¹⁴⁾ L. Christiaens und M. Renson, Bull. Soc. chim. belges **79**, 235 (1970), C. A. **73**, 3726 (1970).

Tab. 4. Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysen von 2 und 3

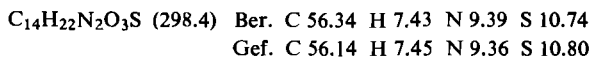
Verbindung	Schmp. (Lösungsmittel)	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	S
2a	148° (Methyläthylketon)	40 ^{a)}	C ₉ H ₉ NO ₂ S (195.2)	Ber. 55.37	4.65	7.18	16.41
				Gef. 55.63	4.63	7.33	16.35
2b	99—100° (Äthylacetat/Iso- propylalkohol)	48 ^{a)}	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ S (209.3)	Ber. 57.38	5.30	6.69	15.32
				Gef. 57.42	5.23	6.52	15.24
3a	226° (Äthanol)	17 ^{a)}	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (210.3)	Ber. 51.41	4.80	13.32	15.25
		80 ^{b)}		Gef. 51.64	4.93	13.26	15.02
3b	185—186° (Isopropylalkohol)	75 ^{b)}	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (224.3)	Ber. 53.55	5.39	12.49	14.30
				Gef. 53.65	5.62	12.78	14.14
3c	207—208° (Isopropylalkohol)	25 ^{a)}	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (252.4)	Ber. 57.11	6.39	11.10	12.70
		80 ^{b)}		Gef. 57.01	6.39	10.96	12.46
3d	236° (Äthanol)	45 ^{a)}	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (272.3)	Ber. 61.74	4.44	10.29	11.78
				Gef. 61.80	4.44	10.12	11.65

^{a)} Ausbeuteangaben beziehen sich auf die Cyclisierung von 1 mit HN₃.

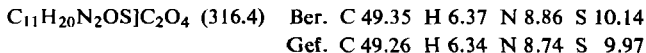
^{b)} Ausbeuteangaben beziehen sich auf die Cyclisierung von 12 mit *N,N'*-Carbonyl-diimidazol.

C. Hydrolyse der Verbindungen 3

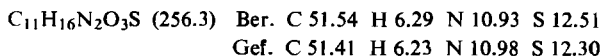
S-Butyl-*S*-[2-äthoxycarbonylamino-methyl-phenyl]-sulfoximid (**11c**, R' = C₂H₅) und *S*-Butyl-*S*-[2-aminomethyl-phenyl]-sulfoximid (**12c**): 5.0 g **3c** werden mit 11 g Kaliumhydroxid in 150 ccm Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach engt man i. Vak. ein, löst den Rückstand in Wasser und extrahiert die Lösung 48 Stdn. kontinuierlich mit Äther (**12c** ist gut wasserlöslich). Der Ätherextrakt wird getrocknet und eingengt, der Rückstand an einer Säule mit 200 g Kieselgel chromatographiert. Durch Eluieren mit Chloroform gewinnt man **11c** (R' = C₂H₅) als zähes Öl, das beim Anreiben in der Kälte kristallisiert. Farblose Nadelbüschel vom Schmp. 83—84° (Diisopropyläther), Ausb. 2.0 g (33%).



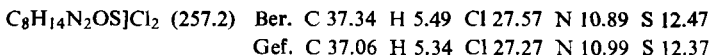
Durch Eluieren mit Methanol erhält man nach einer geringen Menge von Nebenprodukten die Substanz **12c** als Öl, das durch Fällung mit Oxalsäure in Äthylacetat-Lösung in das Oxalat übergeführt wird. 4.0 g (63%) farblose Nadeln, Schmp. 161° (Zers.) (Isopropylalkohol/Äthanol).



S-Methyl-*S*-[2-äthoxycarbonylamino-methyl-phenyl]-sulfoximid (**11a**, R' = C₂H₅) und *S*-Methyl-*S*-[2-aminomethyl-phenyl]-sulfoximid (**12a**) werden auf gleiche Weise hergestellt. **11a** (R' = C₂H₅): Schmp. 97° (Äthylacetat/Diisopropyläther), Ausb. 40%.



12a, Dihydrochlorid: Schmp. 216° (Zers.) (Äthanol), Ausb. 50%.



D. Darstellung der Verbindungen 12 durch unabhängige Synthese

Folgende Verbindungen wurden nach Literaturangaben hergestellt: *2-Methylthio-benzoylchlorid* (**13a**), Schmp. 75°¹⁵⁾, *2-Äthylthio-benzoylchlorid* (**13b**), Sdp.₃ 133°¹⁰⁾, *2-Methylthio-benzamid* (**14a**), Schmp. 149–150°¹⁶⁾.

2-Äthylthio-benzamid (**14b**): In eine Lösung von 42 g **13b** in Äther wird bis zur Sättigung *Ammoniak* eingeleitet. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und durch Waschen mit Wasser vom Ammoniumchlorid befreit. 24 g (62%) farblose Kristalle, Schmp. 133.5° (Äthylacetat) (Lit.¹⁷⁾: Schmp. 131–132°).

2-Methylthio-benzylamin (**15a**): Eine Suspension von 19 g $LiAlH_4$ in 1000 ccm absol. THF wird im Heißextraktor derart zum Sieden erhitzt, daß das Lösungsmittel die in der Hülse befindliche Substanz **14a** (50 g) kontinuierlich herauslöst. Danach erhitzt man noch 2 Stdn. unter Rückfluß, kühlt ab, zersetzt durch vorsichtiges Zutropfen von 19 ccm Wasser, 19 ccm 15proz. Natriumhydroxid-Lösung und 57 ccm Wasser, rührt noch 1 Stde. nach, saugt den Niederschlag ab, wäscht gründlich mit Äther, trocknet die vereinigten organischen Phasen und engt ein. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert. Sdp._{0,05} 85–95° (Lit.¹⁸⁾: Sdp.₄ 145°, Ausb. 45 g (98%). Durch Lösen der Base in Äthylacetat und Einleiten von *Chlorwasserstoff* erhält man ein *Hydrochlorid*, Schmp. 164–165° (Äthylacetat/Isopropylalkohol).

2-Äthylthio-benzylamin (**15b**): Wird analog **15a** hergestellt. Sdp._{0,05} 94–97°, Ausb. 80%; *Hydrochlorid*: Schmp. 149° (Äthylacetat/Isopropylalkohol).

$C_9H_{14}NS]Cl$ (203.7) Ber. C 53.06 H 6.93 Cl 17.40 N 6.88 S 15.74
Gef. C 53.35 H 6.87 Cl 17.31 N 6.80 S 15.87

2-Methylsulfinyl-benzylamin (**16a**): Zu 33 g **15a**·HCl in 250 ccm Wasser tropft man unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 42 g *Natriumperjodat* in 350 ccm Wasser. Man läßt 18 Stdn. bei Raumtemp. stehen, alkalisiert und extrahiert die Lösung 24 Stdn. kontinuierlich mit Äthylacetat. Aus dem Extrakt erhält man durch Einleiten von *Chlorwasserstoff* ein *Hydrochlorid*. Farblose Nadeln vom Schmp. 187.5° (Zers.) (Isopropylalkohol/Äthanol), Ausb. 18 g (50%).

$C_8H_{12}NOS]Cl$ (205.7) Ber. C 46.70 H 5.88 Cl 17.24 N 6.81 S 15.59
Gef. C 46.55 H 5.75 Cl 17.28 N 6.56 S 15.48

2-Äthylsulfinyl-benzylamin (**16b**) wird analog **16a** hergestellt. *Hydrochlorid*: Schmp. 175° (Zers.) (Isopropylalkohol), Ausb. 57%.

$C_9H_{14}NOS]Cl$ (219.7) Ber. C 49.19 H 6.42 Cl 16.14 N 6.38 S 14.60
Gef. C 48.90 H 6.51 Cl 15.88 N 6.41 S 14.61

S-Methyl-S-[2-aminomethyl-phenyl]-sulfoximid (**12a**): Eine Mischung aus 60 g 85proz. *Phosphorsäure*, 30 g Phosphorpentoxid und 12 g **16a**·HCl wird auf 90–95° erhitzt. Unter Rühren versetzt man portionsweise mit 6 g *Natriumazid*, wobei eine exotherme Reaktion und Gasentwicklung einsetzt. Man rührt noch 3 Stdn. bei der gleichen Temp. Danach wird unter Kühlung mit wäbr. Kaliumhydroxid-Lösung alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Der getrocknete Extrakt liefert nach Einengen ein dunkles Öl, das zur Reinigung und Charakterisierung in das *Dihydrochlorid* übergeführt wird. Farblose Kristalle, Schmp. 216° (Zers.), Ausb. 7 g. Identisch mit dem nach C. gewonnenen Produkt.

¹⁵⁾ B. Eistert, W. Schade und H. Selzer, Chem. Ber. **97**, 1470 (1964).

¹⁶⁾ E. W. McClelland und L. A. Warren, J. chem. Soc. [London] **1929**, 2621.

¹⁷⁾ R. Boudet, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **255**, 533 (1962), C. A. **57**, 15105 (1962).

¹⁸⁾ F. C. Brown, C. K. Bradsher, E. C. Morgan, M. Tetenbaum und P. Wilder jr., J. Amer. chem. Soc. **78**, 384 (1956).

S-Äthyl-*S*-[2-aminomethyl-phenyl]-sulfoximid (**12b**) wird analog **12a** hergestellt. *Hydrochlorid*: farblose Kristalle, Schmp. 227° (Zers.) (Isopropylalkohol), Ausb. 20%.

$C_9H_{15}N_2OS$]Cl (234.8) Ber. C 46.05 H 6.44 Cl 15.10 N 11.93 S 13.66
Gef. C 45.90 H 6.32 Cl 14.84 N 11.81 S 13.63

E. Ringschluß von **12** mit *N,N'*-Carbonyl-diimidazol

1-Methyl-4.5-dihydro-3H-1.2.4-benzothiadiazepinon-(3)-1-oxid (**3a**): Eine Lösung von 2 g **12a** in 50 ccm absol. THF erwärmt man mit 2 g *N,N'*-Carbonyl-diimidazol 15 Min. unter Rühren auf dem Dampfbad. Danach gießt man in Wasser und extrahiert mit Chloroform. Der Extrakt wird getrocknet und eingeeengt, der Rückstand umkristallisiert. Das Produkt stimmt in Schmp., Misch-Schmp., R_F -Wert, NMR- und IR-Spektrum mit dem nach B. gewonnenen Produkt überein (siehe Tab. 4).

1-Äthyl- (**3b**) und *1-Butyl-4.5-dihydro-3H-1.2.4-benzothiadiazepinon-(3)-1-oxid* (**3c**) werden auf die gleiche Weise aus **12b** bzw. c (durch Hydrolyse von **3c** nach C. gewonnen) hergestellt. Schmp., Misch-Schmp., R_F -Wert, NMR- und IR-Spektrum von **3c** stimmen überein mit dem nach B. hergestellten Produkt.

F. Versuch der Synthese von **3** über **10**

N-[2-Methylsulfinyl-benzyl]-carbaminsäure-methylester (**10a**, $R' = CH_3$): 37 g **15a** und 21 g Triäthylamin werden in 200 ccm absol. Chloroform gelöst. Unter Rühren tropft man eine Lösung von 23 g Chlorameisensäure-methylester in 50 ccm absol. Chloroform dazu, wobei sich das Gemisch erwärmt. Nach beendeter Zugabe versetzt man mit verd. Salzsäure, trennt die Schichten, wäscht die Chloroformphase mit Wasser, trocknet und engt ein. Man erhält 28 g (55%) farblose Kristalle von *N*-[2-Methylthio-benzyl]-carbaminsäure-methylester, Schmp. 49° (Äthylacetat).

27 g der vorstehenden Verbindung werden in 500 ccm Dioxan gelöst. Unter Rühren tropft man eine Lösung von 31 g Natriumperjodat in 350 ccm Wasser dazu. Nachdem man 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt hat, saugt man ab und extrahiert den Niederschlag und das Filtrat mit Chloroform. Die getrocknete Chloroformphase wird eingeeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 77° (Diisopropyläther/Äthylacetat); Ausb. 70%.

$C_{10}H_{13}NO_3S$ (227.3) Ber. C 52.84 H 5.76 N 6.16 S 14.11
Gef. C 53.12 H 5.74 N 6.24 S 14.23

Beim Versuch, **10a** ($R' = CH_3$) in Polyphosphorsäure mit Stickstoffwasserstoffsäure zu cyclisieren (analog B.), konnte praktisch nur Ausgangsprodukt isoliert werden. Im Dünnschichtchromatogramm war kein **3a** festzustellen.

Ebenso schlugen Versuche fehl, **11a** ($R' = C_2H_5$) und **11c** ($R' = C_2H_5$) (hergestellt nach C.) durch Erhitzen in Polyphosphorsäure in **3a** bzw. c zu überführen.

[113/72]