

1,2,4-Benzothia(IV)diazine und 1,2,5-Benzothia(IV)diazepine, 2¹⁾

Darstellung und Ringerweiterung einiger 3-(Chlormethyl)-3,4-dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazin-1-oxide

Erich Cohnen* und Jens Mahnke

Forschungslaboratorien der Firma Beiersdorf AG, D-2000 Hamburg 20, Unnastr. 48

Eingegangen am 24. April 1973

Sulfoximide vom Typ **2** reagieren mit Aldehyden oder Ketonen zu 3,4-Dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazinen **3**. Mit Aldehyden verläuft die Reaktion stereoselektiv unter Bildung nur eines der beiden möglichen Diastereomeren. Unter der Einwirkung von Alkoholat erfahren **3a**, **g** und **h** eine Ringerweiterung zu 4,5-Dihydro-3*H*-1,2,5-benzothia(IV)diazepinen **5** bzw. **6**. **3i** unterliegt einer intramolekularen Umwandlung zu **7**.

1,2,4-Benzothia(IV)diazines and 1,2,5-Benzothia(IV)diazepines, 2¹⁾

Preparation and Ring Enlargement of some 3-(Chloromethyl)-3,4-dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazine 1-Oxides

Sulfoximides **2** react with aldehydes or ketones to give 3,4-dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazines **3**. With aldehydes the reaction is shown to afford stereoselectively only one of the two diastereoisomers. Treatment of **3a**, **g**, and **h** with alcoholate proceeds under ring enlargement to the novel 4,5-dihydro-3*H*-1,2,5-benzothia(IV)diazepines **5** and **6**, respectively. **3i** undergoes an intramolecular rearrangement to **7**.

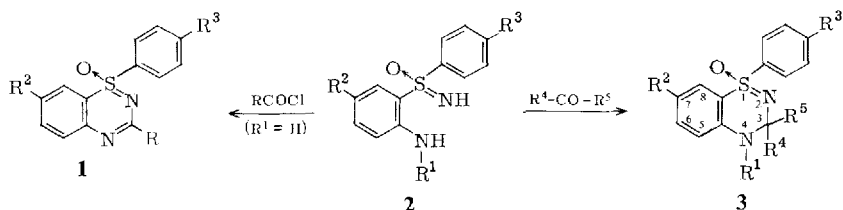
Vor kurzem berichteten wir über die Synthese und Ringerweiterung neuer 1,2,4-Benzothia(IV)diazine des Typs **1**¹⁾. Der Aufbau dieses Ringsystems erfolgte entweder durch Cyclisierung der entsprechenden 2-(Acylamino)diphenylsulfoxide mit Stickstoffwasserstoffsäure in konz. Schwefelsäure oder ausgehend von **2** durch Cyclisierung mit Anhydriden oder Säurechloriden²⁾.

Ringschluß. Bildung von Diastereomeren

Wir fanden nun, daß **2** auch mit Aldehyden oder Ketonen zu 3,4-Dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazinen **3** reagiert.

¹⁾ Als 1. Mitteilung gilt: E. Cohnen und J. Mahnke, Chem. Ber. **105**, 757 (1972).

²⁾ Inzwischen wurde auch von T. R. Williams und D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 7333 (1971), und J. Org. Chem. **38**, 20 (1973), eine Synthese von 1,2,4-Benzothia(IV)diazinen beschrieben.



	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
2a	H	Cl	H	3a	H	Cl	H	H	CH ₂ Cl
b	H	H	H	b	H	Cl	H	H	C ₂ H ₅
c	H	Cl	Cl	c	H	Cl	H	H	CH ₂ OCH ₃
d	CH ₃	Cl	H	d	CH ₃	Cl	H	H	C ₂ H ₅
				e	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ Cl
				f	H	Cl	H	-[CH ₂] ₅ -	
				g	H	Cl	Cl	CH ₃	ClH ₂ Cl
				h	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Cl
				i	H	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Cl

Hierbei sollte man das Auftreten von zwei Diastereomeren erwarten. Bei der dünn-schichtchromatographischen Kontrolle der Reaktionen fanden wir tatsächlich 2 Flecken. Im Falle **3a** trennten wir die Isomeren **A** und **B** durch präp. Schichtchromatographie; ihre IR- und UV-Spektren differierten nur wenig. Daß es sich um Stereoisomere handeln mußte, ergab sich aus dem Vergleich der NMR-Spektren (Tab. 1).

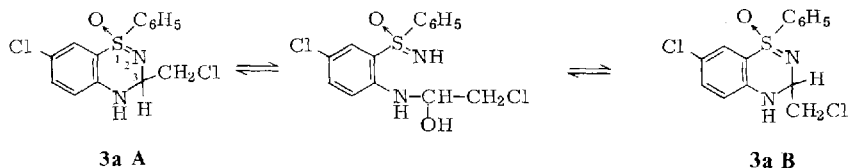
Das Spektrum der Verbindung **3aA** zeigt für 3-H ein Triplett ($J_{\text{NH/CH}} \approx 0$), das durch den Einfluß der 3-CH₂-Gruppe bedingt ist. Nach *N*-Deuterierung tritt keine Änderung im Aufspaltungsmuster der Methin- und Methylenprotonen ein. Durch Doppelresonanz läßt sich die ausschließliche Kopplung zwischen CH₂ und CH bestätigen. Bei Verbindung **3aB** dagegen ist das Signal von 3-H zu einem Dublett (Kopplung mit NH-Proton) von Triplets (Kopplung mit CH₂-Protonen) aufgespalten und zu tieferem Feld verschoben ($J_{\text{NH/CH}} = 3.6$ Hz). D₂O-Zusatz vereinfacht das Signal zu einem Triplett. Auffallend sind auch die unterschiedlichen Kopplungskonstanten $J_{\text{H/CH}_2}$ der beiden Verbindungen: 4.0 (**3aA**) und 6.4 Hz (**3aB**). Die kleinere Kopplungskonstante für **3aA** könnte auf eine Behinderung der freien Drehbarkeit der CH₂Cl-Gruppe und damit möglicherweise auf *cis*-Stellung zum *S*-Phenylring zurückgehen. Für *vic*-Kopplung in Alkylketten ohne sterische Behinderung findet man in der Literatur $J = 6-7$ Hz³⁾.

Die unterschiedliche Aufspaltung des Methinprotons ist bedingt durch eine Änderung der relativen sterischen Anordnung dieses Protons gegenüber dem NH-Proton. Vermutlich ist bei dem einen Isomeren das Konformere mit einer quasi-äquatorialen Anordnung der CH₂Cl-Gruppe, beim anderen das Konformere mit axialer CH₂Cl-Gruppe im Gleichgewicht bevorzugt. Eine Konfigurationszuordnung, die die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren erfordert, bleibt einer späteren Arbeit vorbehalten.

³⁾ A. A. Bothner-By, in Adv. Magnetic Resonance, Herausgeber J. S. Waugh, Vol. 1, Academic Press, New York 1965.

Stereoselektive Synthese

Wir machten nun die interessante Beobachtung, daß sich die beiden Isomeren **3aA** und **3aB** unter Säureeinfluß wechselseitig bis zu einem Gleichgewicht ineinander umwandeln lassen. Dies veranlaßte uns, die stark sauren Reaktionsbedingungen zur Bildung von **3a** zu ändern und nur in schwach saurer Lösung zu arbeiten (pH 3–4): Als Produkt kinetischen Abschlusses trat stereoselektiv fast ausschließlich das Diastereomere **3aA** auf. Gleiches galt auch für **3b–e**. Zur Bildung von **3g–i** sind energiereichere Bedingungen notwendig, so daß in diesen Fällen eine Isomerisierung nicht zu vermeiden war. Durch fraktionierte Kristallisation wurde jeweils ein Isomeres isoliert. Aus den NMR-Spektren folgt, daß es sich in allen Fällen um das Isomere **A** handelt (Tab. 1). Diese partielle Konfigurationsumkehr an C-3 unter dem Einfluß von Säure läßt sich zwanglos durch intermediäre Ringöffnung analog etwa der Mutarotation der Glucose erklären.

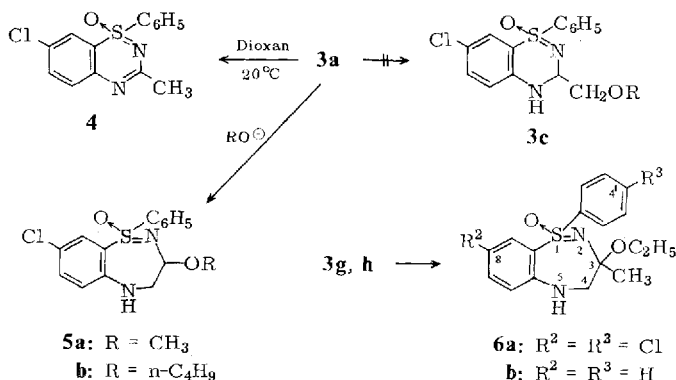


Ringerweiterung und Umlagerung

Verbindung **3aA** reagierte bei mehrtägigem Aufbewahren in Dioxan bei Raumtemperatur unter HCl-Abspaltung zu **4**, einer Verbindung, die mit der durch Erhitzen von **2** ($R^1 = H$) in Acetanhydrid entstandenen identisch war¹⁾. Triäthylamin hemmte diese Eliminierung.

Untersuchungen über eine Ringerweiterung der 3-(Chlormethyl)-3,4-dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazine **3a**, **g**, **h** und **i** mit starken Basen führten zu folgenden Ergebnissen:

Bei der Reaktion von **3aA** (oder Diastereomergemisch) mit alkoholischer NaOH beobachteten wir keine Substitution des Chloratoms der CH_2Cl -Gruppe durch OR, sondern in Analogie zu den nicht hydrierten 1,2,4-Benzothia(IV)diazinen eine Ringerweiterung zu 4,5-Dihydro-3*H*-1,2,5-benzothia(IV)diazepinen **5a** bzw. **b**.



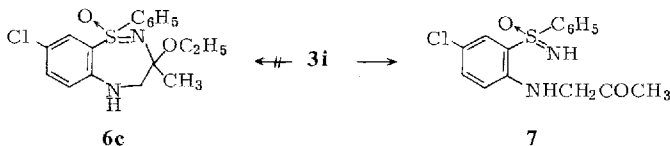
Ähnlich reagierten die methylsubstituierten Verbindungen **3g** und **h** unter dem Einfluß von Natriumäthylat; auch hier trat nahezu quantitativ Ringerweiterung zu **6a** und **b** ein.

Analoge Ringerweiterungen von (Chlormethyl)dihydrochinazolinen wurden von *Sternbach* und Mitarbb.^{4,5)} beschrieben.

Die Struktur der 1,2,5-Benzothia(IV)diazepine findet eine Bestätigung durch die NMR-Spektren. **5a** weist ein Singulett für die OCH₃-Protonen bei $\tau = 6.72$ und ein Multiplett für die geminalen Protonen am C-4 bei $\tau = 6.4$ auf (AB-System, aufgespalten durch die benachbarten CH- und NH-Protonen). 3-H koppelt mit den nicht-äquivalenten Protonen der C-4-Methylengruppe und bildet ein Dublett von Dubletts bei $\tau = 5.29$ ($J_1 = 8$, $J_2 = 5$ Hz). Ein Vergleich der physikalischen Daten von **5a** mit **3c**, das wir durch Kondensation von **2a** mit Methoxyacetaldehyd erhielten, macht überdies deutlich, daß unter dem Einfluß der Base eine einschneidende strukturelle Veränderung stattgefunden hat.

Im NMR-Spektrum von **6a** erkennt man neben dem *O*-Äthyl-Signal ein Singulett für die 3-Methylgruppe bei $\tau = 8.50$, während das Aufspaltungsmuster der C-4-Protonen infolge Überlagerung durch das OCH₂-Quadruplett nicht genau auszumachen ist. Den NMR-Spektren zufolge scheint nur eines der beiden möglichen Diastereomeren zu entstehen. Auch die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktion gab keinen Hinweis für das Auftreten von Isomeren.

Einen anderen Weg nahm die Reaktion von **3i** mit Basen; auch durch Variation der Reaktionsbedingungen (verschiedene Basen, Lösungsmittel) wurde in keinem Falle **6c** erhalten; stets bildete sich das α -Aminoketon **7**, dessen Struktur sich aus dem IR- und NMR-Spektrum ergab (s. exp. Teil).



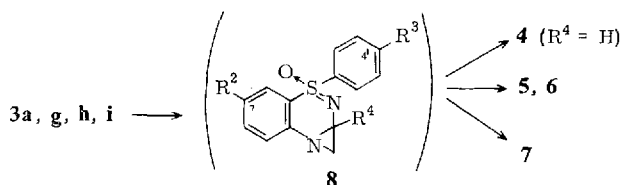
Diskussion

Die Ringerweiterung der 3,4-Dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazine **3** läßt sich vermutlich nach dem gleichen Reaktionsschema deuten, das *Sternbach*⁴⁾ für die Ringerweiterung der 1,2-Dihydrochinazoline vorschlug. Das als Zwischenstufe angenommene Aziridin **8** konnte trotz eingehender Abwandlung der Versuchsbedingungen (Lösungsmittel, Basen) nicht nachgewiesen werden. Bei den 1,2-Dihydrochinazolinen wurde in einigen Fällen die Aziridin-Zwischenstufe isoliert.

Einen Hinweis auf diesen Reaktionsverlauf über ein Aziridin gab folgende Reaktion: Das *N*-Methylderivat von **3a** (**3e**) zeigte keine Neigung zur Ringerweiterung. Unter den Reaktionsbedingungen trat Ringsprengung zu **2d** auf. Offensichtlich hängt der

⁴⁾ G. F. Field, W. J. Zally und L. H. Sternbach, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 332 (1967).

⁵⁾ G. F. Field, W. J. Zally und L. H. Sternbach, J. Org. Chem. **36**, 777 (1971), und **36**, 2968 (1971).



Reaktionsverlauf der 3-methylsubstituierten Verbindungen ($R^4 = \text{CH}_3$) entscheidend von der Substitution der beiden Phenylringe ab. 4'-Chlorsubstitution begünstigt die Bildung des 7-Ringes, während 7-Chlorsubstitution einen entgegengerichteten Einfluß hat (vgl. $3g \rightarrow 6a$ mit $3i \rightarrow 7$).

Für die Aufnahme und Diskussion der IR- und NMR-Spektren danken wir den Herren Dr. M. Klein, Dr. W. Fleck und H. A. Görbig.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. IR-Spektren: KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer-Infrarot-Spektrophotometer Modell 457; NMR-Spektren: Varian A 60 (in CDCl_3 oder $\text{DMSO}-D_6$ bei 60 MHz; TMS als innerer Standard). Dünnschicht-Chromatographie an Polygram® SILG/UV 254-Fertigfolien, Macherey & Nagel, Laufmittel: Benzol/Dioxan (9:1), Sprühreagenz: Jodplatt⁶⁾.

I. Darstellung der 1-Aryl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazin-1-oxide **3a–i** (Tab. 2)

Methode A: **3a–e:** 0.02 mol *S,S*-Diarylsulfoximid-hydrochlorid (**2a** und **d**) werden in einem Gemisch aus 20 ml DMF und 10 ml Methanol aufgeschlämmt, unter Kühlung mit einem Überschuß an Aldehyd versetzt und bis zur vollständigen Lösung bei ca. 20°C gerührt. Die schwachsaure Lösung (pH 3) wird nach 1 h bei Raumtemp. unter schnellem Rühren in ca. 1 Liter kaltesättigte NaHCO_3 -Lösung getropft. Die fast ausschließlich als Diastereomere **A** vorliegenden Dihydroverbindungen fallen teils ölig, teils kristallin aus der hydrogencarbonatalkalischen Lösung aus.

Methode B: **3f–i:** 0.04 mol *S,S*-Diarylsulfoximid (**2a–e**) in 150 ml Toluol werden mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure und einem Überschuß an Keton 2 h unter Rückfluß erwärmt (Wasserabscheider). Die schwarzbraune Reaktionslösung wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert und eingengt. Aus der gekühlten Lösung wird durch Animpfen das Diastereomere **A** gewonnen.

7-Chlor-3-(chlormethyl)-1-phenyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazin-1-oxid (3aB): Eine Probe **3aA** wird in 5proz. äthanol. Salzsäure gelöst und 10 min bei 20°C gerührt. Die Lösung wird im Rotationsverdampfer bei 35°C i. Vak. eingengt und der Rückstand zwischen CHCl_3 und NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die mit MgSO_4 getrocknete CHCl_3 -Phase wird auf ein kleines Volumen eingengt und auf PSC-Fertigplatten-Merck (Kieselgel F 254, 20 × 20 cm, 2 mm Schichtdicke) aufgetragen (ca. 100 mg Substanzgemisch pro Platte). Das Isomerengemisch wird in 4 h mit Benzol/Dioxan (9:1) chromatographiert und **3aB** mit CHCl_3 eluiert. Die gesammelten CHCl_3 -Phasen werden eingengt. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Aufbewahren in der Tiefkühltruhe über Nacht und wird aus Cyclohexan umkristallisiert (s. Tab. 2).

II. Darstellung der 1-Aryl-4,5-dihydro-3H-benzothia(IV)diazepin-1-oxide **5a, b** und **6a, b** (Tab.3)

Allgemeine Methode: 15 mmol 3-(Chlormethyl)-3,4-dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazin-1-oxid **3a, g** und **h** werden in 500 ml 1 N Natriumalkoholat-Lösung (Methanol, Äthanol, n-

⁶⁾ Chromatographie, E. Merck AG, Darmstadt o. J., S. 58.

Tab. 2. 1-Aryl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazin-1-oxide 3

-3,4-dihydro- 1,2,4-benzothia(IV)diazin-1-oxid	Meth.	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
					C	H	N	
7-Chlor-3-(chloromethyl)-1-phenyl-	(3aA) A	90	98—101°C (Isopropylalkohol)	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ (327,2)	Ber. 51,39 Gef. 51,39	3,69 3,80	8,56 8,37	9,80 9,55
7-Chlor-3-(chloromethyl)-1-phenyl-	(3aB) —	—	132—133°C (Cyclohexan)	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ (327,2)	Ber. 51,39 Gef. 51,38	3,69 3,70	8,56 8,34	9,80 9,66
3-Äthyl-7-chlor-1-phenyl-	(3bA) A	98	117—118°C (Cyclohexan)	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ (306,8)	Ber. 58,72 Gef. 59,25	4,93 5,03	9,13 9,13	10,45 10,82
7-Chlor-3-(methoxymethyl)-1-phenyl-	(3cA) A	45	124—126°C (Isopropylalkohol)	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S (322,8)	Ber. 55,81 Gef. 55,64	4,68 4,71	8,68 8,15	9,95 9,89
3-Äthyl-7-chlor-4-methyl-1-phenyl-	(3dA) A	52,5	103—106°C (Äthanol/Wasser)	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S · 1/2H ₂ O (328,8)	Ber. 58,45 Gef. 58,35	5,52 5,46	8,52 8,51	9,75 9,72
7-Chlor-3-(chloromethyl)-4-methyl-1-phenyl-	(3eA) A	61,5	104—107°C (Äthanol/Wasser)	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S · 1/2H ₂ O (350,3)	Ber. 51,43 Gef. 51,75	4,32 4,18	7,99 7,85	9,15 9,30
a)	(3f) B	80	176—178°C (Toluol)	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S (346,9)	Ber. 62,32 Gef. 62,03	5,52 5,30	8,08 8,07	9,24 9,45
7-Chlor-3-(chloromethyl)-1-(4-chlorophenyl)- 3-methyl-	(3gA) B	49	126—128°C (Toluol)	C ₁₅ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O ₂ (375,9)	Ber. 47,89 Gef. 48,04	3,46 3,58	7,45 7,83	8,51 7,89
3-(Chloromethyl)-3-methyl-1-phenyl-	(3hA) B	33,5	137—138°C (Toluol)	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S (306,8)	Ber. 58,72 Gef. 59,02	4,93 5,34	9,13 8,99	10,45 10,45
7-Chlor-(3-chloromethyl)-3-methyl-1-phenyl-	(3iA) B	52	156—157°C (Toluol)	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S (341,3)	Ber. 52,79 Gef. 52,99	4,14 4,17	8,21 8,02	9,38 9,43

a) Name: 7-Chlor-1-phenyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothia(IV)diazin-1-oxid-3-spirocyclohexan.

Butanol/H₂O 9:1) 2 h bei 25°C gerührt. Die gelbe Reaktionslösung wird vorsichtig mit Eisessig neutralisiert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird zwischen CHCl₃ und gesätt. NaHCO₃-Lösung verteilt, die CHCl₃-Phase mit MgSO₄ getrocknet, eingengt und der Rückstand umkristallisiert.

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

	% Ausb.	Zers.-P.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
				C	H	N	S
5a	78	168–170°C (Methanol)	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S (322.8)	Ber. 55.81 Gef. 55.70	4.68 4.56	8.68 8.71	9.95 9.89
5b	27	117–118°C (Äther verrieben)	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S (364.9)	Ber. 59.25 Gef. 59.18	5.80 5.80	7.68 7.69	8.79 8.86
6a	70	130–140°C (Methanol)	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ S (385.4)	Ber. 52.98 Gef. 53.08	4.67 4.85	7.27 7.71	8.30 8.29
6b	97	122–125°C (Äthanol)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S (316.4)	Ber. 64.53 Gef. 64.42	6.37 6.56	8.85 8.86	10.16 10.23

8-Chlor-3-methoxy-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (5a): IR (KBr): NH 3400; OCH₃ 2830; C–O–C u. OSN 1065, 1110, 1155, 1215, 1250, 1260 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): τ 6.72 (3H, s, OCH₃); 6.4 (2H, m, CH₂); 5.29 (1H, dd, CH) mit $J_{AM} = 8$, $J_{BM} = 5$ Hz; 2.0–3.3 (9H, m, arom. H u. NH).

8-Chlor-3-butoxy-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (5b): IR (KBr): 3360; C–O–C u. OSN 1060, 1085, 1100, 1160, 1215, 1240, 1255 cm⁻¹.

3-Äthoxy-8-chlor-1-(4-chlorphenyl)-3-methyl-4,5-dihydro-3H-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (6a): IR (KBr): NH 3360; OSN 1090, 1245, 1255 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): τ 8.92 (3H, t, Äthyl-ClH₃); 8.50 (3H, s, CH₃); 6.40 (2H, q, OCH₂); 6.35 (2H, dd (?), NCH₂, überlagert durch OCH₂); 2.0–3.4 (8H, m, arom. H u. NH).

3-Äthoxy-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-benzothia(IV)diazepin-1-oxid (6b): IR (KBr): NH 3370; C–O–C u. OSN 1065, 1110, 1160, 1170, 1220, 1235, 1250, 1270 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): τ 8.93 (3H, t, Äthyl-CH₃); 6.46 (2H, q, OCH₂); 8.50 (3H, s, CH₃); 6.4 (2H, m, NCH₂, überlagert durch OCH₂); 4.87 (1H, s, NH; +D₂O → τ 0); 1.8–3.5 (9H, m, arom. H).

Der Versuch der Ringerweiterung von 3.41 g (10 mmol) **3i** führte unter gleichen Bedingungen ausschließlich zu **7**. Versuche mit wasserfreien Natriumäthylat-Lösungen verschiedener Konzentrationen oder Kaliumbutylat in THF führten ebenfalls nur zu *S*-[2-(Acetonylamino)-5-chlorphenyl]-*S*-phenylsulfoximid (**7**). Schmp. 175–176°C (Äthanol), Ausb. 3.1 g (95%).

C₁₅H₁₅ClN₂O₂S (322.8) Ber. C 55.81 H 4.68 N 8.68 S 9.95
Gef. C 55.94 H 4.77 N 8.44 S 9.56

IR (KBr): CO 1725; NH 3380, 3330, 3270; OSN 1210, 1120, 980 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): τ 7.79 (3H, s, CH₃); 6.05 (2H, d, CH₂); 1.7–3.8 (10H, m, arom. H u. 2NH).

[156/73]