

PATENTSCHRIFT 150 896

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

		Int. Cl. ³	
(11)	150 896	(44)	23.09.81 3(51) C 07 D 295/12 C 07 C 161/00
(21)	AP C 07 D / 221 317	(22)	22.05.80
(31)	P2920958.3	(32)	23.05.79
		(33)	DE

(71) siehe (73)

(72) Haake, Manfred; Setijadi, Theodorus; Ahrens, Kurt-Henning, DE

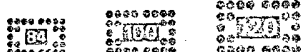
(73) Ludwig Heumann & Co. GmbH, Nürnberg, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von
N-dialkylaminomethyl-S,S-Diarylsulfoximiden

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Dialkylaminomethyl-S,S-diarylsulfoximiden der allgemeinen Formel I, in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander für gegebenenfalls substituiertes Aryl stehen oder gemeinsam mit dem Schwefelatom ein heterocyclisches Ringsystem bilden können, und R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, für gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom ein heterocyclisches Ringsystem bilden können, sowie ihrer tertiären und quaternären Salze. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein S,S-diarylsulfoximid der allgemeinen Formel II, in der R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen haben, nach Art einer Mannich-Synthese in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel mit Formaldehyd und einem sekundären Amin der allgemeinen Formel III, in der R₃ und R₄ die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ihr tertiäres oder quaternäres Salz überführt. - Formeln I bis III -

21 Seiten



221317 -1-

Titel der Erfindung:

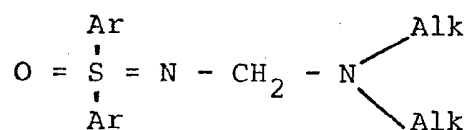
Verfahren zur Herstellung von N-Dialkylaminomethyl-S,S-Diarylsulfoximiden

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Dialkylaminomethyl-S,S-diarylsulfoximiden und ihrer Salze, die pharmakologisch insbesondere als Spasmolytika von Interesse sind.

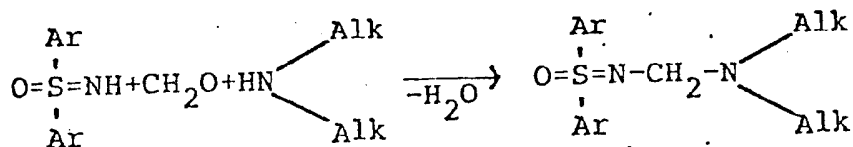
Charakteristik der bekannten Lösungen:

Sulfoximide der allgemeinen Formel

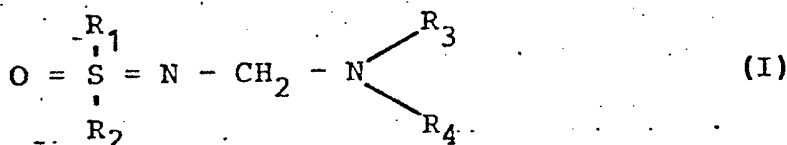


sind wegen ihrer spasmolytischen Eigenschaften von Interesse. Verbindungen dieser Art werden z.B. in der DE-OS 25 39 220 beschrieben. Wegen ihrer pharmakologischen Aktivität sind sie beispielsweise als Spasmolytika arzneilich anwendbar.

Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgte bisher durch Kondensation einer S,S-disubstituierten Sulfoximid-Alkaliverbindung mit einem Iminiumsalz. Diese Umsetzung, die beispielsweise in der DE-OS 25 39 220 beschrieben wird, kann durch folgendes Reaktionsschema angegeben werden:



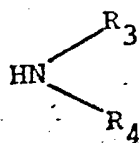
Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von N-Dialkylaminomethyl-S,S-diarylsulfoximiden der allgemeinen Formel I:



in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander für gegebenenfalls substituiertes Aryl stehen oder gemeinsam mit dem Schwefelatom ein heterocyclisches Ringsystem bilden können, und R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, für gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom ein heterocyclisches Ringsystem bilden können, sowie ihrer tertiären und quaternären Salze, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein S,S-Diarylsulfoximid der allgemeinen Formel II:



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, nach Art einer Mannich-Synthese in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel mit Formaldehyd und einem sekundären Amin der allgemeinen Formel III:



(III)

in der R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ihr tertiäres oder quaternäres Salz überführt.

In der allgemeinen Formel I bedeuten die Substituenten R_1 und R_2 Arylgruppen, wie z.B. Phenyl-, Naphthyl- oder Diphenylgruppen, die gegebenenfalls in ortho-, meta- oder para-Stellung durch Halogenatome, wie Chlor-, Brom- oder Fluoratome, oder durch Trifluormethylgruppen oder durch Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy-, Äthoxy- oder durch C_1 - bis C_3 -Alkylgruppen, substituiert sein können oder gegebenenfalls mit den genannten Substituenten disubstituiert sein können, wie beispielsweise eine Chlorphenyl-, Methoxyphenyl- oder Tolygruppe.

Die Reste R_1 und R_2 können auch gemeinsam mit dem Schwefelatom ein heterocyclisches Ringsystem bilden, das auch gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom, wie ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, enthalten kann, z.B. ein Dibenzothiophen-, Thioxanthen-, Phenothiazin-, Phenoxthin- oder Thianthron-Ringsystem.

Die Reste R_3 und R_4 bedeuten Alkylgruppen, wie geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 12, bevorzugt 1 bis 8, mehr bevorzugt 1 bis 6, am meisten bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispiele hierfür sind die Gruppen Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Pentyl und Hexyl. Die Reste R_3 und R_4 können auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring bilden, der auch gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom, wie ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, enthalten kann, z.B. einen Piperidin-, Morpholin- oder Pyrrolidinring. Diese Gruppen können gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise mit den folgenden Gruppen: Ethinyl, Vinyl, Phenyl.

Die Umsetzung verläuft in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel unter azeotroper Entfernung des Reaktionswassers am Wasserabscheider. Beispiele für geeignete, mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel sind z.B. Benzol, Toluol und Xylol, wobei Benzol bevorzugt wird.

Die Umsetzung erfolgt erfindungsgemäß bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels bzw. des mit Wasser gebildeten Azeotrops. Die Reaktionszeit beträgt im allgemeinen 2 bis 8 Std. Das Molverhältnis der einzelnen Ausgangsstoffe beträgt 1:1:1 bis 1:1:4, vorzugsweise 1:1:1. Nach Abscheidung der berechneten Wassermenge im Wasserabscheider wird das mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel bei Normal- oder Unterdruck abgedampft. Wenn das Produkt als Öl vorliegt, dann kann es durch eine Fraktionierung im Feinvakuum gereinigt werden. Feste Produkte können unter trockenen Bedingungen in üblicher Weise durch Umkristallisieren gereinigt werden. Hierdurch können die angestrebten N-Dialkylaminomethyl-S,S-diarylsulfoximide von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial sowie von gegebenenfalls als Nebenprodukt gebildeten Bis(dialkylamino)methanen und Bis(S,S-diarylsulfoximido)methanen abgetrennt werden.

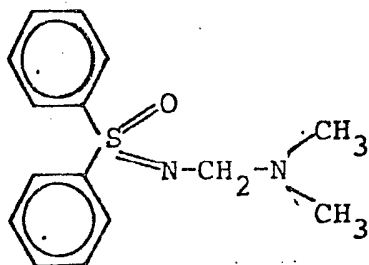
Die Herstellung der tertiären und quaternären Salze erfolgt, wie beim Verfahren gemäß der DE-OS 25 39 220, beispielsweise durch übliche Alkylierungsmethoden in trockenen, inerten Lösungsmitteln, wie Äther oder Acetonitril. Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der N-Dialkylaminomethyl-S,S-diarylsulfoximide hat im Vergleich zu den bekannten Verfahren, beispielsweise zu dem in der DE-OS 25 39 220 beschriebenen, folgende Vorteile:

- a) Beim erfindungsgemäßen Verfahren können einfach herstellbare und im Handel leicht verfügbare, preiswerte Ausgangsstoffe verwendet werden;
- b) die Reaktion ist einfach durchzuführen;
- c) die Endprodukte können in reiner Form und in vergleichbar hoher Ausbeute erhalten werden.

Es muß als überraschend angesehen werden, daß durch die erfindungsgemäße Dreikomponenten-Kondensation die angestrebten Verbindungen in guter Ausbeute erhältlich sind, da für Dreikomponenten-Reaktionen der hier in Betracht gezogenen Art eine Reihe von Komplikationen zu erwarten war. So stellen beispielsweise die als Endprodukte erhaltenen N-Dialkylaminomethyl-S,S-diarylsulfoximide (I) Verbindungen mit unsymmetrischer Aminalstruktur dar, die im allgemeinen wenig stabil sind, leicht hydrolysieren und zu einer raschen Symmetrisierung neigen.

Daher war zu erwarten, daß das bei der erfindungsgemäßen Umsetzung notwendige Erhitzen des Reaktionsgemisches über einen längeren Zeitraum eine Symmetrisierung und Zersetzung der Reaktionsprodukte (I) begünstigen würde, und als weitere Nebenreaktionen auch eine Kondensation der jeweiligen NH-Komponente mit Formaldehyd unter Bildung symmetrischer Produkte stattfinden könnte.

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert.

Beispiel 1Herstellung von N-Dimethylaminomethyl-S,S-diphenyl-sulfoximid

4,34 g (0,02 Mol) S,S-Diphenyl-sulfoximid werden in 100 ml Benzol gelöst. Diese Lösung wird ca. 8 Std. am Wasserabscheider gekocht und während dieser Zeit 4 mal mit einer Mischung von je 4,5 g 40%ige Dimethylaminlösung und 2 g 35%ige Formaldehydlösung versetzt. Vor jeder Zugabe muß sich die berechnete Menge H₂O abgeschieden haben. Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft und das verbleibende Öl im Feinvakuum destilliert (Kp_{0,01}:60°C). Nach mehreren Stunden am Feinvakuum erstarrt das Produkt zu einer festen Masse, die sehr hygroskopisch ist und an der Luft schnell wieder flüssig wird unter Auftreten von Formaldehyd- und Amingeruch.

Ausbeute: 4,5 g (82% d. Th.)

Analyse: C₁₅H₁₈N₂OS MG: 274,39

Ber.: C = 65,66 H = 6,61 N = 10,21 S = 11,68

Gef.: C = 65,34 H = 6,42 N = 10,05 S = 11,42

¹H-NMR (CDCl₃): 2,4 (s, CH₃), 3,98 (s, CH₂), 7,2-8,2 (m, arom. CH)

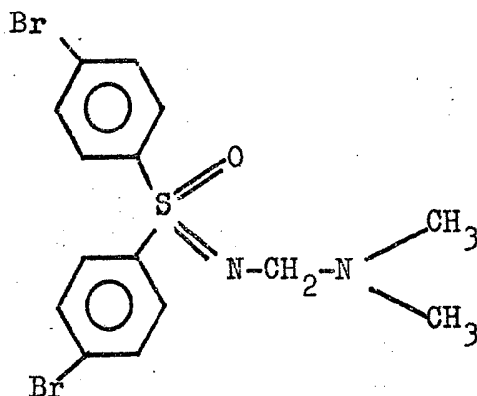
IR (KBr): 3040, 2950, 2900, 2760, 1575, 1435, 1365,
1220 (N=S=O asym.), 1110 (N=S=O sym.), 1035,
990, 860, 825, 755, 720

221317

- 8 -

Beispiel 2

Herstellung von N-Dimethylaminomethyl-S,S-bis(p-bromphenyl)-sulfoximid

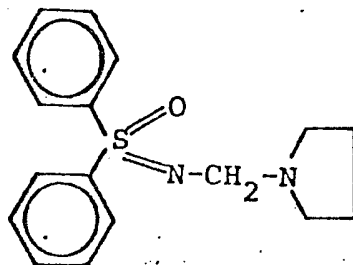


3,75 g (0,01 Mol) S,S-bis(p-Bromphenyl)-sulfoximid werden in 50 ml Benzol gelöst. Diese Lösung wird ca. 8 Std. am Wasserabscheider gekocht und während dieser Zeit 4 mal mit einer Mischung von je 2,3 g 40 %ige Dimethylaminlösung und 1 g 35 %ige Formaldehydlösung versetzt. Vor jeder neuen Zugabe muß sich die berechnete Menge H_2O abgeschieden haben. Anschließend wird das verbleibende Öl ans Feinvakuum gehängt. Nach mehreren Stunden am Feinvakuum erstarrt das Produkt zu einer festen Masse, die sehr hygroskopisch ist und an der Luft unter Auftreten von Formaldehyd- und Amingeruch schnell wieder flüssig wird.

Ausbeute: 4,3 g (100 % d.Th.)

1H -NMR($CDCl_3$): 2,4 (s, CH_3), 3,95 (s, CH_2),
7,45-8,0 (m, arom. CH)

IR(Nujol): 2920, 2850, 1570, 1454, 1380, 1240 (N=S=O, asym.),
1160, 1130 (N=S=O, sym.), 1090, 1070, 1010, 870,
820, 750, 725.

Beispiel 3Herstellung von N-Pyrrolidinomethyl-S,S-diphenyl-sulfoximid

5,4 g (0,025 Mol) S,S-Diphenyl-sulfoximid, 1,8 g (0,025 Mol) Pyrrolidin und 2,2 g 35%ige Formaldehydlösung werden in 100 ml Benzol solange am Wasserabscheider gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat (ca. 1 Std.). Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft. Nach dem Abziehen der letzten Reste des Lösungsmittels im Feinvakuum verbleibt ein öliges Produkt, das bei Raumtemperatur durchkristallisiert.

Farblose Kristalle. Fp. 59-61°C.

Ausbeute: 7,4 g (98% d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{20}N_2OS$ MG: 300,43

Ber.: C = 67,97 H = 6,71 N = 9,32 S = 10,67

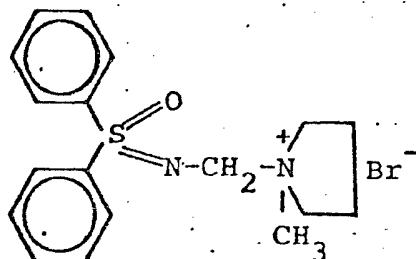
Gef.: C = 67,72 H = 6,16 N = 8,78 S = 10,85

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,5-1,95 und 2,5-2,95 (m, Pyrrolidin),
4,1 (s, CH_2), 7,2-8,2 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3060, 2950, 2860, 1580, 1475, 1440, 1390, 1350, 1230
(N=S=O asym.), 1150, 1120 (N=S=O sym.), 1070, 1025,
1000, 880, 760, 730

Beispiel 4

Herstellung von N-(N'-Methyl-pyrrolidiniummethyl)-S,S-diphenyl-sulfoximid-bromid



6 g (0,02 Mol) N-Pyrrolidinomethyl-S,S-diphenyl-sulfoximid werden in 150 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und unter Inertbegasung auf ca. -40°C abgekühlt. Zu der intensiv gerührten Lösung gibt man 9,5 g (0,1 Mol) Methylbromid und rührt ca. 12 Std. unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus Acetonitril/Ether gereinigt.

Farblose Kristalle. Fp. $138-140^{\circ}\text{C}$

Ausbeute: 6,7 g (85% d.Th.)

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{OS}$ MG: 395,36

Ber.: C = 54,68 H = 5,86 N = 7,08 S = 8,11

Gef.: C = 54,55 H = 5,75 N = 7,09 S = 8,05

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,8-2,3 und 3,3-3,8 (m, Pyrrolidin), 3,15 (s, CH_3) 4,6 (s, CH_2), 7,5-8,3 (m, arom.CH)

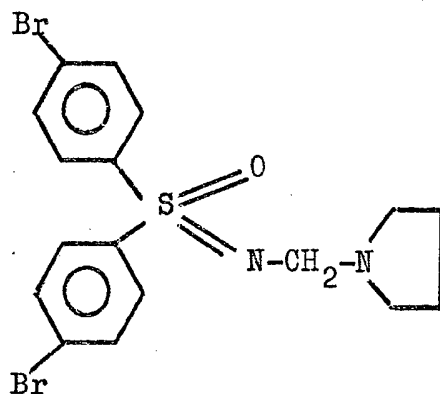
IR (KBr): 3040, 3000, 2980, 1575, 1465, 1440, 1405, 1295, 1260, 1230 (N=S=O asym.), 1150 (N=S=O sym.), 1080, 1020, 990, 960, 930, 900, 885, 775

221317

- 11 -

Beispiel 5

Herstellung von N-Pyrrolidinomethyl-S,S-bis (p-bromphenyl)-sulfoximid

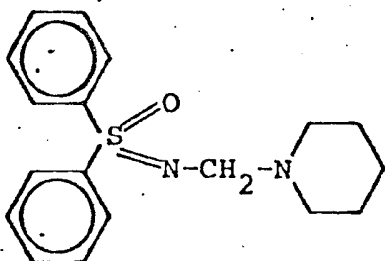


3,75 g (0,01 Mol) S,S-bis(p-Bromphenyl)-sulfoximid, 0,71 g (0,01 Mol) Pyrrolidin und 1 g 35%ige Formaldehydlösung werden in 50 ml Benzol solange am Wasserabscheider gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat (ca. 1 Std.). Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft und das verbleibende Öl ans Feinvakuum gehängt. Nach mehreren Stunden am Feinvakuum erstarrt das Produkt zu einer festen Masse, die sehr hygroskopisch ist und an der Luft schnell wieder flüssig wird (unter Auftreten von Formaldehyd- und Amingeruch).

Ausbeute: 4,6 g (100 % d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,65-2,05 und 2,6-3,0 (m, Pyrrolidin), 3,15 (s, CH_2), 7,3-8,1 (m, arom. CH)

IR (Film): 3090, 2960, 1575, 1470, 1390, 1240 (N=S=O asym.), 1155, 1115, 1070 (N=S=O sym.), 1010, 880, 825, 750, 725, 680.

Beispiel 6Herstellung von N-Piperidinomethyl-S,S-diphenyl-sulfoximid

10,85g (0,05 Mol) S,S-Diphenyl-sulfoximid, 4,25g (0,05 Mol) Piperidin und 6 g 35%ige Formaldehydlösung werden in 100 ml Benzol solange am Wasserabscheider gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat (ca. 2-3 Std.). Anschließend wird das Benzol verdampft. Nach dem Abziehen der letzten Reste des Benzols im Feinvakuum verbleibt ein öliges Produkt.

Ausbeute: 15,2 g (97% d.Th.)

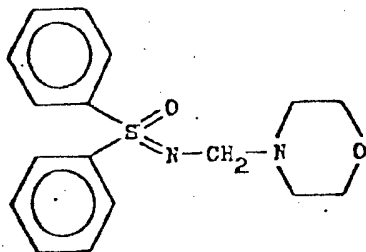
Analyse: $C_{18}H_{22}N_2OS$ MG: 314,45

Ber.: C = 68,75 H = 7,05 N = 8,91 S = 10,20

Gef.: C = 68,78 H = 7,07 N = 8,23 S = 9,90

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,2-1,8 und 2,3-2,9 (m, Piperidin), 4,02 (s, CH_2), 7,2-8,2 (m, arom. CH)

IR (Film): 3050, 2920, 2840, 1575, 1470, 1440, 1365, 1300, 1235 (N=S=O asym.), 1200, 1130 (N=S=O sym.), 1100, 1060, 1035, 1020, 990, 870, 860, 760, 725

Beispiel 7Herstellung von N-Morpholinomethyl-S,S-diphenylsulfoximid

2,2 g (0,01 Mol) S,S-Diphenylsulfoximid, 1,3 g (0,015 Mol) Morpholin und 1,5 g 35%ige Formaldehydlösung werden in 50 ml Benzol solange am Wasserabscheider gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat (ca. 4 Std.). Nach dem Eindampfen des Benzols verbleibt ein dickes Öl, als Gemisch von N-Morpholinomethyl-S,S-diphenylsulfoximid und Bis-Morpholinomethan als Nebenprodukt. Das Nebenprodukt wird im Feinvakuum abdestilliert ($K_p 0,01 = 60^\circ\text{C}$). Der verbleibende Rückstand besteht aus N-Morpholinomethyl-S,S-diphenylsulfoximid.

Schwach gelb gefärbtes Öl.

Ausbeute: 2,4 g (76% d. Th.).

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

MG: 316,42

Ber.: C = 64,53% H = 6,37% N = 8,85% S = 10,13%

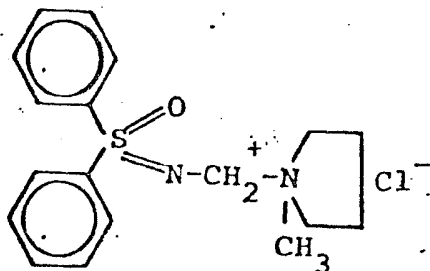
Gef.: C = 64,59% H = 6,43% N = 8,93% S = 10,20%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,50 - 2,82 und 3,60 - 3,92 (m, Morpholin), 4,0 (s, CH_2), 7,2 - 8,2 (m, arom. CH).

IR (Film): 3040, 2940, 2900, 2815, 1575, 1465, 1440, 1390, 1355, 1225 (N=S=O asym.), 1120 (N=S=O sym.), 1065, 995, 855, 800, 755, 720.

Beispiel 8

Herstellung von N-(N'-Methyl-pyrrolidiniummethyl)-S,S-diphenyl-sulfoximid-chlorid



In einem 1 l Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Thermometer, Gaseinleitungsrohr und Trockenrohr, werden 18 g (0,06 Mol) N-Pyrrolidinomethyl-S,S-diphenyl-sulfoximid in 250 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und unter Inertbegasung auf ca. -40°C abgekühlt. In die intensiv gerührte Lösung leitet man ca. 2 Std. lang Methylchlorid im Überschuß ein und rührt ca. 12 Std. bei ca. -20°C .

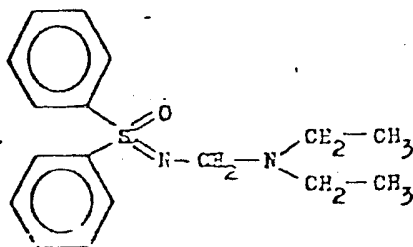
Danach wird die Lösung im Vakuum auf etwa die Hälfte eingeeengt. Das quaternäre Salz wird durch Zugabe von trockenem Ether ausgefällt, unter Feuchtigkeitsausschluß abfiltriert und mit trockenem Ether gewaschen, im Vakuum getrocknet.

Farblose Kristalle. Fp. $148-150^{\circ}\text{C}$, hygroskopisch.

Ausbeute: 21 g (100% d.Th.). MG = 350,91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,9-2,5 und 3,5-4,1 (m, Pyrrolidin), 3,4 (s, CH_3), 4,75 (s, CH_2), 7,3-8,2 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3300-3600 (H_2O), 3050, 3000, 1580, 1465, 1450, 1410, 1300, 1265, 1235 (N=S=O asym.), 1155 (N=S=O sym.), 1085, 1025, 995, 965, 930, 905, 885, 780.

Beispiel 9Herstellung von N-Diäthylaminomethyl-S,S-diphenylsulfoximid

6,5 g (0,03 Mol) S,S-Diphenylsulfoximid, 2,2 g (0,03 Mol) Diäthylamin und 2,6 g 35%ige Formaldehydlösung werden in 100 ml Benzol solange am Wasserabscheider gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat (ca. 3 Std.). Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft und das verbleibende Öl im Feinvakuum destilliert ($K_p 0,01 = 70^\circ\text{C}$).

Farbloses Öl.

Ausbeute: 8,8 g (96% d. Th.).

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$

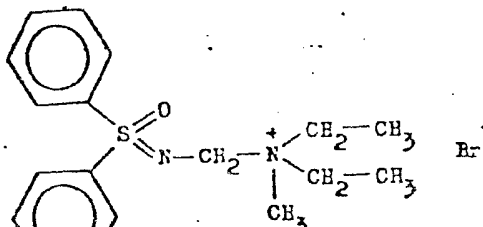
MG: 302,44

Ber.: C = 67,51% H = 7,33% N = 9,26% S = 10,60%

Gef.: C = 67,55% H = 7,36% N = 9,21% S = 10,56%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,95 - 1,30 (t, 2 CH_3), 2,55 - 3,0 (q, 2 CH_2),
4,2 (s, CH_2), 7,2 - 8,2 (m, arom. CH).

IR (Film): 3070, 2970, 2930, 1470, 1410, 1380, 1240 (N=S=O asym.),
1210, 1130 (N=S=O sym.), 1100, 1070, 1030, 1000, 760,
730.

Beispiel 10Herstellung von N-(N'-Diäthylmethylammoniummethyl)-S,S-diphenylsulfoximidbromid

221317

- 16 -

6 g (0,02 Mol) N-Diäthylaminomethyl-S,S-diphenylsulfoximid werden in 150 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und unter Inertbegasung auf ca. -40°C abgekühlt. Zu der intensiv gerührten Lösung gibt man 9,5 g (0,1 Mol) Methylbromid und rührt ca. 12 Std. unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus Acetonitril/Äther gereinigt.

Farblose Kristalle. Fp. $94-95^{\circ}\text{C}$.

Ausbeute: 7,7 g (97% d. Th.).

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{OS}$ MG: 397,38

Ber.: C = 54,41% H = 6,34% N = 7,05% S = 8,07% Br = 20,11%

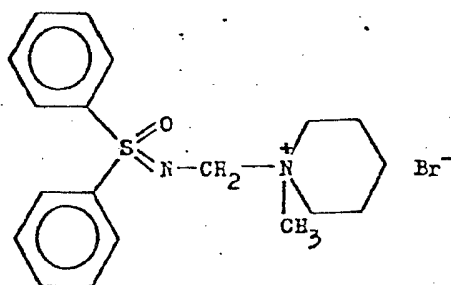
Gef.: C = 54,35% H = 6,28% N = 7,11% S = 8,12% Br = 20,20%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,1 - 1,6 (t, 2 CH_3), 3,2 (s, CH_3), 3,3 - 3,8 (q, 2 CH_2) 4,65 (s, CH_2), 7,2 - 8,2 (m, arom. CH).

IR (KBr): 3090, 3010, 2980, 1635, 1485, 1500, 1390, 1250 (N=S=O asym.), 1220, 1165 (N=S=O sym.), 1100, 1050, 1000, 905, 815, 770, 745.

Beispiel 11

Herstellung von N-(N'-Methylpiperidiniummethyl)-S,S-diphenylsulfoximidbromid



9,4 g (0,03 Mol) N-Piperidinomethyl-S,S-diphenylsulfoximid, hergestellt gemäß Beispiel 6, werden in 200 ml wasserfreiem Acetonitril unter Inertbegasung auf ca. -40°C abgekühlt. Zu der intensiv gerührten Lösung gibt man 14,5 g (0,15 Mol) Methylbromid und rührt ca. 12

Std. unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus Acetonitril/Äther gereinigt.

Farblose Kristalle. Fp. 104-105°C

Ausbeute: 12 g (98% d. Th.).

Analyse: $C_{19}H_{25}BrN_2OS$ MG: 409,39

Ber.: C = 55,74% H = 6,15% N = 6,84% S = 7,83% Br = 19,52%

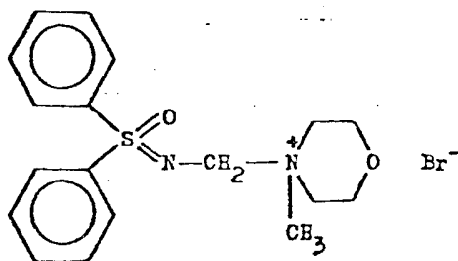
Gef.: C = 55,80% H = 6,21% N = 6,87% S = 7,88% Br = 19,60%

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,6 - 2,2 und 3,5 - 4,1 (m, Piperidin), 4,8 (s, CH_2), 7,3 - 8,3 (m, arom. CH).

IR (KBr): 3050, 2960, 2940, 1450, 1320, 1300, 1280, 1250 (N=S=O asym.), 1190, 1175 (N=S=O sym.), 1150, 1095, 1035, 1000, 950, 885, 825, 775, 735.

Beispiel 12

Herstellung von N-(N'-Methylmorpholiniummethyl)-S,S-diphenylsulf-oximidbromid



9,5 g (0,03 Mol) N-Morpholinomethyl-S,S-diphenylsulfoximid, hergestellt gemäß Beispiel 7, werden in 200 ml wasserfreiem Acetonitril unter Inertbegasung auf ca. -40°C abgekühlt. Zu der intensiv gerührten Lösung gibt man 14,5 g (0,15 Mol) Methylbromid und rührt ca. 12 Std. unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus wasserfreiem Acetonitril/-Äther gereinigt.

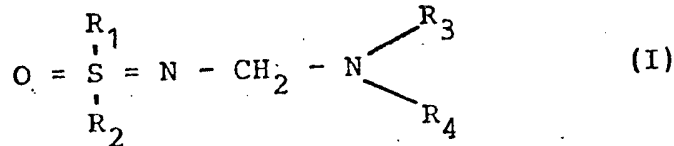
Farblose Kristalle. Sehr hygroskopisch.
Fp. ca. Raumtemperatur.

Ausbeute: 11 g (90% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,55 - 2,8 und 4,0 - 4,25 (m, Morpholin), 3,3
(s, CH_3), 4,95 (s, CH_2), 7,4 - 8,4 (m, arom. CH).

E r f i n d u n g s a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von N-Dialkylaminomethyl-S,S-diarylsulfoximiden der allgemeinen Formel I:



in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander für gegebenenfalls substituiertes Aryl stehen oder gemeinsam mit dem Schwefelatom ein heterocyclisches Ringsystem bilden können, und R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, für gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom ein heterocyclisches Ringsystem bilden können, sowie ihrer tertiären und quaternären Salze, gekennzeichnet dadurch, daß man ein S,S-Diarylsulfoximid der allgemeinen Formel II:



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, nach Art einer Mannich-Synthese in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel mit Formaldehyd und einem sekundären Amin der allgemeinen Formel III:



in der R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ihr tertiäres oder quaternäres Salz überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel Benzol, Toluol oder Xylol verwendet.

3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß man das durch die Reaktion gebildete Wasser als Azeotrop mit dem Lösungsmittel entfernt.