

Condensation du méthane disulfochlorure avec quelques diamines 1,2 et 1,3
études des hétérocycles obtenus

Michel Vincent*, Georges Remond et Jean-Paul Volland

Institut de Recherches Servier, 14, rue du Val d'or, 92150 Suresnes, France

Reçu le 4 Mars 1976

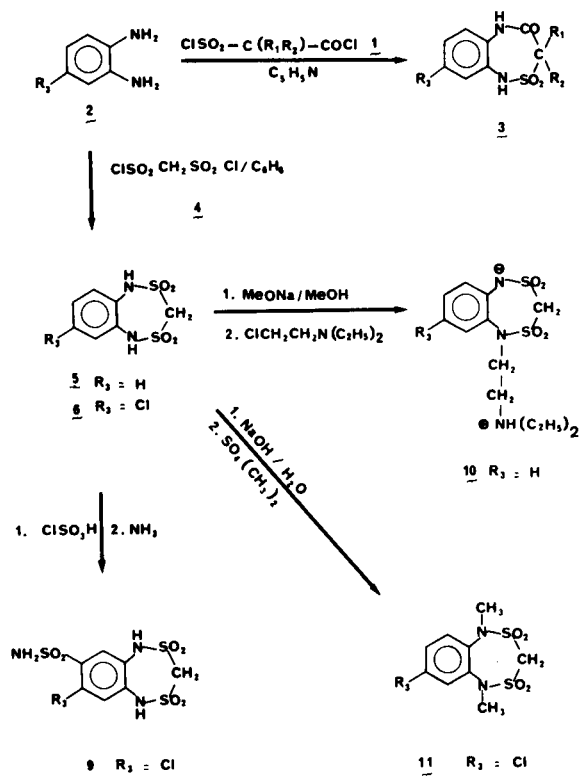
En milieu dilué, la condensation du méthane disulfochlorure avec quelques orthophénylène-diamines conduit aux benzo [e] dithiadiazépines-1,3,4,7 tétroxyde-2,2,4,4. Dans les mêmes conditions, l'amino-2 chloro-5 benzhydrylamine conduit à un hétérocycle homologue. L'un des composés a donné lieu à une fragmentation intéressante par spectrométrie de masse.

J. Heterocyclic Chem., 14, 493 (1977).

La condensation des chlorures d'acides α chloro-sulfonyl alcanoniques (1) avec l'orthophénylènediamine (2) conduit à des hétérocycles bicycliques: les dialkyl-3,3 dihydro-1,5 dioxo-2,2 (3H) benzothiadiazépines-1,2,5 one-4 (1) (3), le meilleur solvant pour cette réaction étant la pyridine.

Le méthane disulfochlorure (2) (4) se condense également sur l'orthophénylènediamine ou sur la chloro-5 orthophénylènediamine pour conduire aux (1H,5H) benzo-[e]dithiadiazépines-1,3,4,7 tétroxydes-2,2,4,4 correspondants (5) et (6) avec un rendement de 30%, si l'on

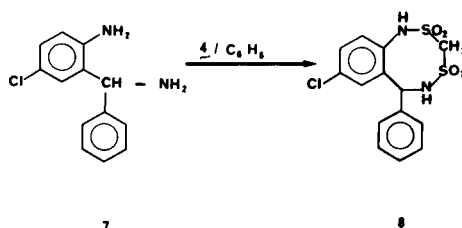
TABLEAU I



utilise une modification des conditions expérimentales: solvant benzène en présence d'un excès de 2 comme accepteur de protons (Tableau I).

Un hétérocycle homologue à huit éléments, le chloro-8 phényl-6 (1H,5H) benzo[f]dithiadiazocine-1,3,4,8 tétr-oxyde-2,2,4,4 (8) a été obtenu avec un rendement faible (4,5%) par condensation de 4 sur l'amino-2 chloro-5 benzhydrylamine (3) (7) (Tableau II).

TABLEAU II



Les structures des composés ont été établies, en particulier par les méthodes physiques (RMN et IR).

L'étude des propriétés chimiques des hétérocycles obtenus a porté principalement sur les composés de structure 5 et 6. Le composé 6 réagit avec l'acide chlorosulfonique en fournissant un sulfochlorure aisément transformé en sulfamide 9 par action de l'ammoniac. Les quatre protons fixés en 1,3,3,5 dans la partie hétérocyclique de ces molécules sont échangeables par le deutérium (RMN et SM), les deux protons fixés en 1,5 sur les azotes étant de plus échangeables par un métal alcalin:

a. Le dérivé monosodé de 5 obtenu dans le méthanol avec un équivalent de méthylate de sodium conduit sous l'action du diéthylamino-2 chloréthane, au composé *N*-monosubstitué 10 amphotère, existant principalement sous la forme zwitterionique au point isoélectrique (IR).

b. Le dérivé disodé obtenu par dissolution de 6 dans la quantité stoechiométrique de soude aqueuse conduit, sous l'action du sulfate de méthyle, au composé 11

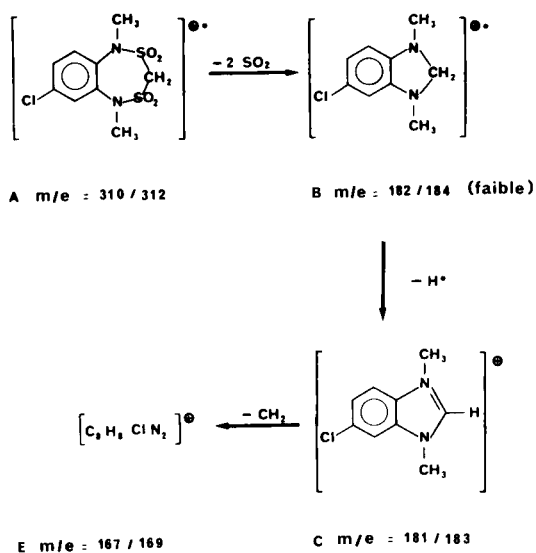
diméthylé en 1,5.

Pour **11**, la position des méthyles, établie par RMN, est confirmée par spectrométrie de masse. Sa fragmentation est particulièrement intéressante.

Le pic de masse moléculaire 310/312 correspond à la composition isotopique du chlore. Ensuite, on observe des fragments à 181/183 et une très faible proportion de 182/184: ce qui correspond comme fragmentation principale à la perte de deux anhydrides sulfureux et un H. Tout se passe comme si la perte des deux anhydrides sulfureux était quasi simultanée. En effet, le spectre ne contient pas de pic correspondant à la perte d'un seul anhydrique sulfureux. Par ailleurs, aucun pic d'ion métastable n'a pu être mis en évidence. Le cation radical B perd H pour conduire au cation plus stable de structure probable C, le pic suivant à 167/169 pouvant correspondre à l'ion E.

Ces fragments sont confirmés par deutériation (réalisée par deuterium oxyde dans le DMSO), le produit dideutérieré en position 3 conduisant à un ion C monodeutérieré et un ion E exempt de deutérium. On peut en conclure que l'ion E dérive de B par perte du méthylène compris entre les deux azotes et d'un H provenant d'un des deux méthyles (Tableau III).

TABLEAU III



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sous forme de suspension dans le nujol sur un appareil Perkin-Elmer 377 (fréquences en cm^{-1}); les spectres RMN, en solution dans la DMF- d_7 sur un appareil Perkin-Elmer R12B à 60 MHz (déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS en référence interne; constantes de

couplage en Hz). Les spectres de masse (SM) ont été effectués sur un appareil Varian MAT 111. Les microanalyses ont été effectuées sur un appareil Perkin-Elmer 240. La pureté des produits a été systématiquement confirmée par CCM sur plaques de Silice Merck 60 F²⁵⁴. Sur le bloc Kötler ou en tube capillaire, tous les composés sauf **11** se décomposent au-dessus de 250°, sans présenter de point de fusion repérable.

(1*H*,5*H*)Benzo[e]dithiadiazépine-1,3,4,7 tétroxyde-2,2,4,4 (**5**).

Dans un réacteur de 6 l, séché à l'étuve et muni de gardes desséchantes, on place 29,8 g (0,14 mole) de méthane disulfochlorure en solution dans 1700 ml de benzène anhydre. La solution est refroidie au bain de glace à + 5°, en maintenant cette température, on introduit en 40 mn une solution de 30,3 g (0,28 mole) d'orthophénylènediamine dans 1800 ml de benzène anhydre. Après 5 heures de reflux et retour à la température ambiante, on essore un précipité abondant, lave à l'éther, remet en suspension dans 420 ml d'acide chlorhydrique 1 *N* et agite 1 heure. On essore à nouveau, et lave à l'eau jusqu'à absence de Cl^- . Le précipité obtenu est séché et cristallisé dans 400 ml d'acide formique: 8,95 g (30%); IR: 3315 (NH); 1340 (asym SO_2); 1175, 1145 (sym SO_2); RMN δ : CH_2 échangeables par deuterium oxyde 5,2 (singulet); 4H benzéniques 7,25 (singulet); 2 NH échangeables par deuterium oxyde 7 à 9,5; SM: $m/e = 248$ (M^+).

Anal. Calculé pour $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 33,86; H, 3,24; N, 11,28; S, 25,83. Trouvé: C, 33,92; H, 3,27; N, 11,21; S, 25,72.

Chloro-7 (1*H*,5*H*)benzo[e]dithiadiazépine-1,3,4,7 tétroxyde-2,2,4,4 (**6**).

On opère comme pour le dérivé **5** à partir de 29,8 g (0,14 mole) de méthane disulfochlorure (**6**) et de 39,9 g (0,28 mole) de chloro-4 diamino-1,2 benzène: 7,3 g (29,4%); IR: 3260, 3210 (NH); 1345, 1320 (asym SO_2); 1180, 1160 (sym SO_2); RMN: CH_2 échangeables par deuterium oxyde 5,4 (singulet); 3 H benzéniques 7,32 (singulet); 2 NH échangeables par deuterium oxyde 9,5 à 11,5; SM: $m/e = 284$ et 282 (M^+).

Anal. Calculé pour $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 29,74; H, 2,50; N, 9,91; S, 22,68; Cl, 12,54. Trouvé: C, 29,96; H, 2,68; N, 9,91; S, 22,65; Cl, 12,49.

(Diéthylamino-2 ethyl)-5 (1*H*,5*H*)benzo[e]dithiadiazépine-1,3,4,7 tétroxyde-2,2,4,4 (**10**).

A 9 g ($3,6 \cdot 10^{-2}$ mole) de dérivé **5** dissous dans 175 ml de méthanol anhydre, on ajoute 76 ml d'une solution 0,473 *N* de méthylate de sodium dans le méthanol, puis sous agitation à température ambiante, une solution méthanolique de 4,9 g ($3,6 \cdot 10^{-2}$ mole) de diéthylamino-2 chloro-1 éthane. Après 24 heures, la solution est concentrée à sec et la masse résiduelle semi-cristalline reprise par 10 ml de carbonate acide de sodium aqueux à 5%: le mélange est essoré et le précipité lavé au bicarbonate puis à l'eau jusqu'à absence d'ion Cl^- et enfin cristallisé dans ethanol/eau: 3,4 g (27%); IR: 2500-2300 (NH^+); 1350 (asym SO_2); 1170, 1150 (sym SO_2); SM: $m/e = 347$ (M^+).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C, 44,94; H, 6,09; N, 12,09; S, 18,46. Trouvé: C, 44,75; H, 6,10; N, 11,81; S, 18,54.

Chloro-7 sulfamido-8 (1*H*,5*H*)benzo[e]dithiadiazépine-1,3,4,7 tétroxyde-2,2,4,4 (**9**).

1. A 79 ml (0,12 mole) d'acide chlorosulfonique distillé, maintenu à + 5°, on ajoute sous agitation par petites quantités 6,8 g (0,24 mole) de dérivé **6**. Le chauffage progressif du mélange à 100° conduit à sa prise en masse. On refroidit

et verse la masse réactionnelle sur 150 g de glace. Le sulfochlorure précipité est essoré et lavé à l'eau jusqu'à absence d'ion Cl⁻ puis séché. On obtient 4,4 g (48%) de chloro-7 chloro-sulfonyl-8 (1*H*,5*H*)benzo[*e*]dithiadiazépine-1,3,4,7 tétr-oxyde-2,2,4,4 qui sont utilisés sans purification supplémentaire dans la phase suivante.

2. On ajoute à 5,3 g ($1,39 \cdot 10^{-2}$ mole), du sulfochlorure précédent en solution dans 35 ml de tétrahydrofurane anhydre, 130 ml de tétrahydrofurane ammoniacal 0,32 *N* en maintenant la température à + 5°. Après retour à température ambiante en 3 heures sous agitation, 43 ml d'éther chlorhydrique 0,33 *N* sont additionnés. La masse réactionnelle est concentrée à sec et le résidu purifié par cristallisation dans 23 ml d'acide formique. Après essorage, les cristaux sont lavés à l'acide formique puis à l'eau jusqu'à absence de Cl⁻, et enfin séchés: 2,7 g (53,7%); IR: 3410, 3300, 3170 (NH et NH₂); 1335 (asym SO₂); 1170, 1150 (sym SO₂); RMN: CH₂ échangeables par deuterium oxyde 5,53 (singulet); 1H aromatique 7,48 (singulet); 1 H aromatique 7,93 (singulet); 2 NH échangeables par deuterium oxyde 9 à 12; SO₂NH₂ échangeables par deuterium oxyde 7,65 (singulet); SM: m/e = 363 et 361 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₇H₈ClN₃O₆S₃: C, 23,24; H, 2,23; N, 11,62; S, 26,59; Cl, 9,80. Trouvé: C, 23,24; H, 2,10; N, 11,47; S, 26,32; Cl, 10,17.

Chloro-8 phényl-6 (1*H*,5*H*)benzo[*f*]dithiadiazocine-1,3,4,8 tétr-oxyde-2,2,4,4 (8).

Préparé selon le procédé décrit pour 5 mais à partir de 12,6 g (0,06 mole) de 4 et de 28,8 g (0,124 mole) de 7, 13,6 g de produit brut cristallisés dans l'acide formique fournissent 1 g de produit cherché: (4,5%); IR: 3290 (NH); 1340 (asym SO₂), 1185, 1175, 1160 (sym SO₂); RMN: CH₂ échangeables par deuterium oxyde 4,9 (système AB, J = 16 Hz); 8 H benzéniques 7,23 et 6,43; 1 NH échangeable par deuterium oxyde 10 à 11; 1 NH échangeable par deuterium oxyde 8,5; H₆ 6,52; SM: m/e 374 et 372 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₃ClN₂O₄S₂: C, 45,10; H, 3,51; N, 7,52; S, 17,20; Cl, 9,50. Trouvé: C, 45,41; H, 3,71; N, 7,61;

S, 17,04; Cl, 9,23.

Diméthyl-1,5 chloro-7 (1*H*,5*H*)benzo[*e*]dithiadiazépine-1,3,4,7 tétr-oxyde-2,2,4,4 (hémihydrate) (11).

On met en solution 4,25 g ($1,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de dérivé 6 dans 1,2 g ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) de soude et 30 ml d'eau. On ajoute 3,8 g ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) de sulfate de méthyl sous agitation à 20° en 2,5 mn, (pH final = 7,0). Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau jusqu'à absence de SO₄²⁻ et séché: 4 g (86%) F = 236° (Köfler); IR: 1360, 1340 (asym SO₂); 1185, 1150 (sym SO₂); RMN: CH₂ échangeables par deuterium oxyde 5,68 (singulet); 3 H benzéniques 7,5 à 7,7; N-CH₃ 3,40 (singulet); N-CH₃ 3,43 (singulet); SM: m/e (abondance relative) M⁺ 312/310 (12/31); 207 (8); 184 (4); 183 (34); 182 (13); 181 (100); 169 (15); 168 (14); 167 (39); 166 (18); 149 (18).

Anal. Calculé pour C₉H₁₁ClN₂O₄S₂: C, 34,79; H, 3,57; N, 9,02; S, 20,63; Cl, 11,41. Trouvé: C, 35,15; H, 3,85; N, 8,49; S, 20,42; Cl, 11,42.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. Bellasio, G. Pagani, E. Testa, *Gazz. Chim. Ital.*, **94**, 639 (1964).
- (2) J. C. Bauer, G. L. Jenkins, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **26**, 485 (1937).
- (3) S. C. Bell, *J. Org. Chem.*, **27**, 1691 (1962).

English Summary.

Bis chlorosulfonylmethane was condensed with several *ortho*-phenyldiamines in benzene at low concentration, yielding the corresponding benzo[*e*]-1,3,4,7-dithiadiazepine 2,2,4,4-tetroxides. A similar heterocycle was obtained from bischlorosulfonylmethane and 2-amino-5-chlorobenzhydrylamine. Mass spectrometry results were discussed with reference to one of the series.