

# Über die Synthese von Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd

Von

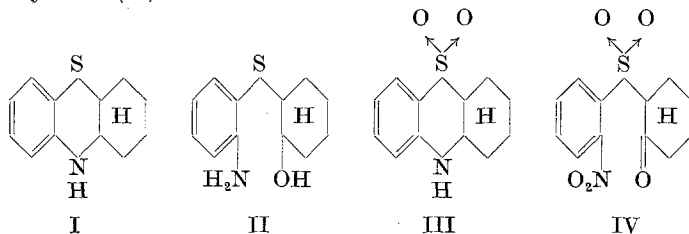
O. Hromatka, J. Augl und K. Wiltschke

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 17. April 1958)

In dieser Arbeit wurde Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd als erstes Derivat des bisher unbekanntem Hexahydrophenthiazins durch pyrolytische Abspaltung von HCl aus 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenylsulfon dargestellt.

In einer früheren Veröffentlichung<sup>1</sup> konnten wir darauf hinweisen, daß die von *Culvenor*<sup>2</sup>, *Cauquil*<sup>3</sup> und *Fusco*<sup>4</sup> als Hexahydrophenthiazin(I) beschriebene Verbindung in Wirklichkeit o-Aminophenyl-2-hydroxycyclohexylsulfid(II) war<sup>5</sup>.



Wirkliches Hexahydrophenthiazin und Derivate dieser Verbindung sind bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Da für das Hexahydro-

<sup>1</sup> O. Hromatka, M. Vaculny, H. Petrousek und F. Grass, Mh. Chem. **88**, 307 (1957).

<sup>2</sup> C. C. J. Culvenor, W. Davies und N. S. Heath, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 278, 282.

<sup>3</sup> G. Cauquil, H. Barrera und R. Barrera, Bull. soc. chim. France [5] **17**, 1276 (1950).

<sup>4</sup> R. Fusco und G. Palazzo, Gazz. chim. ital. **81**, 735 (1951).

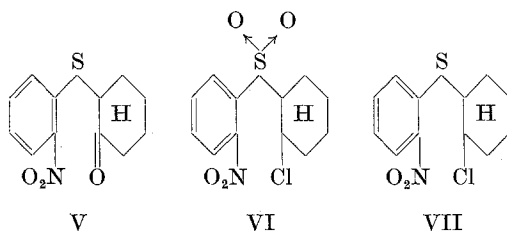
<sup>5</sup> In der Zwischenzeit wurden diese Ergebnisse von F. Asinger, M. Thiel und H. Kaltwasser, Ann. Chem. **606**, 67 (1957), bestätigt.

phthiazin-9-dioxyd eine bessere Kristallisationsfähigkeit zu erwarten war, haben wir es uns in dieser Arbeit zunächst zum Ziel gesetzt, diese Verbindung darzustellen und ihre Eigenschaften zu untersuchen.

Eine partielle Hydrierung von Phthiazin-9-dioxyd in Eisessig mit Platinoxid war unter Normaldruck wegen Vergiftung des Katalysators nicht durchzuführen.

In einer Reihe von Arbeiten<sup>6</sup> wurden Piperidine aus aliphatischen Aldehyden oder Ketonen, die in  $\delta$ -Stellung eine Nitro- oder in  $\gamma$ -Stellung die CN-Gruppe tragen, auf dem Wege der katalytischen Hydrierung dargestellt.

Wir wollten zunächst versuchen, Verbindung III aus der Verbindung IV durch Hydrierung darzustellen. Um letztere zu erhalten, kondensierten wir 2-Chlorcyclohexanon mit Natrium-o-nitrothiophenolat unter Stickstoff, um eine Disulfidbildung zu verhindern. Das erhaltene 2-Oxocyclohexyl-o-nitrophenylsulfid (V)<sup>7</sup> ließ sich aber mit Wasserstoffperoxyd nicht zu Verbindung IV oxydieren, da die Oxydation wahrscheinlich zuerst an der Ketogruppe erfolgte und zur Spaltung des Moleküls führte. Auch der Versuch, Natrium-o-nitrosulfinat mit 2-Chlorcyclohexanon zu Verbindung IV zu kondensieren, führte nicht zum Ziel. Wir erhielten bei Umsetzungen in verschiedenen Lösungsmitteln entweder das Ausgangsprodukt zurück oder bei sehr langem Kochen ein undefinierbares, schwarzes, hochviskoses Öl. Ebenso erfolglos war eine Kondensation ohne Lösungsmittel.



*Fusco* und *Palazzo*<sup>4</sup> haben die Darstellung von Dihydrobenzthiazin-1-dioxyd durch Reduktion von  $\beta$ -Chloräthyl-o-nitrophenylsulfon mit  $\text{SnCl}_2$  beschrieben. Wir stellten das bisher nicht beschriebene 2-Chlorcyclohexyl-

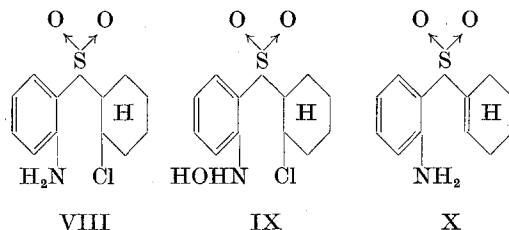
<sup>6</sup> *H. Henecka*, Chem. Ber. **82**, 104 (1949). *N. F. Albertson* und *J. L. Fillman*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2818 (1949). *N. F. Albertson*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2594 (1950). *C. F. Koelsch* und *S. T. Rolfsen*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1871 (1950). *R. E. Rowman* und *W. D. Fordham*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 2753. *E. A. Braude* und *J. S. Fawcett*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 3113. *V. Boekelheide*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 790 (1947). *H. Stetter* und *H. Fige*, Chem. Ber., **87**, 1331 (1954).

<sup>7</sup> *K. Fujii*, Yakugaku Zasshi **77**, 347 (1957), Chem. Abstr. **1957**, 12100g, hat diese Verbindung aus o-Nitrophenylschwefelchlorid und Cyclohexanon dargestellt.

o-nitrophenylsulfon (VI) aus dem entsprechenden Sulfid VII her. Die Reduktion mit  $\text{SnCl}_2$  führte aber zu einem dunklen Pech. Die durch Destillation im Hochvakuum isolierte Verbindung zeigte im IR-Spektrum zwei  $\nu\text{-NH}$ -Banden, was darauf hinwies, daß der gewünschte Ringschluß nicht eingetreten war.

Wir haben also versucht, den Ringschluß eventuell durch katalytische Hydrierung zu erreichen. Es sind Arbeiten<sup>8</sup> bekannt, in denen  $\delta$ -Halogenfettsäurenitrile durch Co-Katalysatoren bei 100at und  $70^\circ$  zu Piperidinen ringgeschlossen wurden.

Wir hydrierten das Dioxyd (VI) mit Pd-Katalysator, wobei zwar nicht das ringgeschlossene Produkt, wohl aber das bisher unbekannte Amin (VIII) erhalten wurde. Die Konstitution wird aus der Analyse und dem Vorliegen von zwei  $\nu\text{-NH}$ -Banden im IR-Spektrum gefolgert.



Die Hydrierung der Verbindung mit Pd-Kohle verläuft über eine schnelle Reaktion unter Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff zum entsprechenden Hydroxylamin (IX) und eine langsame Reaktion unter Aufnahme eines weiteren Mols Wasserstoff zum Amin (VIII), so daß Verbindung IX leicht isoliert werden kann. Die Hydrierungsgeschwindigkeit hängt weitgehend von der Beschaffenheit des Katalysators ab. Die Konstitution von Verbindung IX geht aus den Analysen und dem IR-Spektrum hervor. Als Vergleichssubstanz für letzteres wurde Phenylhydroxylamin verwendet. Bei beiden Spektren stimmen sowohl die  $\nu\text{-OH}$ - wie die  $\nu\text{-NH}$ -Banden überein. Der Versuch, die Verbindung VIII mit Hilfe eines alkalischen Kondensationsmittels ringzuschließen, führte nicht zum Ziel. Wir ließen KOH und Natriumäthylat in absol. Äthanol einwirken, was jeweils unter Abspaltung von HCl zum Olefin X führte. Sogar in heterogener Phase ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  in absol. Äthanol) gab VIII nach 3stdg. Kochen unter Rückfluß in guter Ausbeute das Olefin. Daß hier nicht die isomere Verbindung III vorlag, konnte mit Hilfe der IR-Spektroskopie bewiesen werden, da das Spektrum zwei scharfe  $\nu\text{-NH}$ -Banden aufwies. Auf Grund des negativen induktiven Effektes, den die  $\text{SO}_2$ -Gruppe ausübt, nehmen wir an, daß

<sup>8</sup> Badische Anilin- und Sodafabrik (Erf.: H. Kröper), DBP 855 561, Chem. Zbl. 1953, 4118.

die Abspaltung eines Protons an dem der  $\text{SO}_2$ -Gruppe benachbarten Kohlenstoffatom begünstigt wird und die Doppelbindung des Olefins in 1,2-Stellung liegt.

Um eine eventuelle Umlagerung des Olefins X in das ringgeschlossene Produkt zu untersuchen, haben wir es im zugeschmolzenen Rohr 2 Stdn. auf  $220^\circ$  erhitzt, ohne die geringste Veränderung des Schmelzpunktes gegenüber der Ausgangssubstanz zu beobachten. Es trat nur geringe Zersetzung und Braunfärbung auf.

Das Amin VIII läßt sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren. Erhitzt man die Verbindung bei Normaldruck unter Durchleiten von Stickstoff auf  $210$  bis  $230^\circ$ , so erfolgt unter pyrolytischer Abspaltung von HCl der Ringschluß zum Hexahydrophthiazin-9-dioxyd (III) (Schmp.  $194$ — $194,5^\circ$ ). Diese Verbindung unterscheidet sich ganz deutlich vom isomeren Olefin X. Sie ist ebenso wie das Phthiazin-9-dioxyd nahezu unlöslich in Säuren und Basen. Das IR-Spektrum zeigt eine einzige scharfe  $\nu\text{-NH}$ -Bande, wie es für das ringgeschlossene Produkt zu erwarten ist.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chem. Universitäts-Institutes ausgeführt.

Der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

*o*-Nitrophenyl-2-oxocyclohexyl-sulfid (V): 18,0g *o*-Nitrothiophenol wurden in 200ml absol. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 2,7g Na in 80ml absol. Äthanol tropfenweise unter Kühlung versetzt. In einem Dreihals-Kolben wurden unter Einleiten von Stickstoff 32,0g 2-Chlorcyclohexanon in 80ml absol. Äthanol unter Rückfluß erhitzt und tropfenweise mit der oben hergestellten klaren, roten Lösung des Thiophenolats versetzt, wobei unter Ausscheidung von NaCl die Rotfärbung verschwand. Nach dem Zutropfen wurde noch 25 Min. unter Rückfluß erhitzt, heiß von NaCl und etwas Dinitrodiphenyldisulfid filtriert und im Eisschrank auskristallisieren gelassen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man hellgelbe Kristalle vom Schmp.  $114$ — $116^\circ$  (Kofler). Ausb. 22,3g (77% d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ . Ber.: C 57,35, H 5,21, N 5,57.  
Gef.: C 57,26, 57,24, H 5,19, 5,11, N 5,64, 5,76.

2-Chlorcyclohexyl-*o*-nitrophenyl-sulfon (VI): 55,0g 2-Chlorcyclohexyl-*o*-nitrophenyl-sulfid<sup>9</sup> wurden in 250ml Eisessig gelöst und unter Rückfluß tropfenweise mit 67ml 30proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$  versetzt. Es wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann die Lösung unter Rühren in 1,5l Wasser gebracht. Aus der milchigen Flüssigkeit kristallisierte das Sulfon aus. Nach Umkristalli-

<sup>9</sup> N. Kharasch, H. L. Wehrmeister und H. Tigerman, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1613 (1947).

sation aus 800ml Äthanol erhielt man 46,7g (76% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 141—142° (Kofler).

$C_{12}H_{14}ClNO_4S$ . Ber.: C 47,45, H 4,64, Cl 11,67.  
Gef.: C 47,51, 47,52, H 4,77, 4,84, Cl 11,80, 11,77.

*2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon (VIII)*: 20,0g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfon wurden mit 1,0g 5proz. Pd-Kohle in 250ml Äthanol hydriert. Nach 30 Min. wurden bereits 75% der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen, dann fiel die Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme sehr stark ab. Nach Aufnahme von 4,51 (ber. 4,91)  $H_2$  in 38 Stdn. wurde vom Katalysator filtriert und im Vak. eingedampft. Der zähe, honigartige Rückstand erstarrte zu Kristallen vom Schmp. 65—80°. Diese sind in Äthanol, Äther, Aceton, Äthylacetat und anderen polaren Lösungsmitteln sehr leicht löslich, nicht aber in n-Hexan. Zum Umkristallisieren eignen sich am besten n-Butanol oder Isoamylalkohol. Ausb.: 16,9g (94% d. Th.). Schmp.: 79—80°.

$C_{12}H_{16}ClNO_2S$ . Ber.: C 52,64, H 5,89, N 5,12, Cl 12,95.  
Gef.: C 52,80, 52,94, H 5,71, 5,81, N 5,09, 5,12, Cl 13,03.

IR-Spektrum<sup>10</sup> der Substanz, eingepreßt in KBr: keine  $\nu$ -OH-Bande; 3445  $cm^{-1}$  und 3375  $cm^{-1}$  ( $\nu$ -asymm. und  $\nu$ -symm.  $NH_2$ , stark verbreitert).

*2-Chlorcyclohexyl-o-hydroxylaminophenyl-sulfon (IX)*: Ansatz wie bei VIII. Die Hydrierung wurde meist nach 30 Min. und einer Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff unterbrochen. Nach Eindampfen im Vak. blieb ein zähes, honigartiges Produkt, das später kristallisierte; Ausb.: 23,5g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isoamylalkohol erhielt man farblose Kristalle vom Schmp. 117—120°.

$C_{12}H_{16}ClNO_3S$ . Ber.: C 49,74, H 5,56, N 4,83, S 11,06, Cl 12,24.  
Gef.: C 50,11, H 5,55, N 4,79, S 11,14, Cl 12,17,  
50,24, 5,69, 4,83, 11,13, 12,32.

IR-Spektrum in 0,1 molarer  $CHCl_3$ -Lösung:  $\nu$ -OH-Bande bei 3566  $cm^{-1}$ ;  $\nu$ -NH-Bande bei 3314  $cm^{-1}$ . Gesichert wird diese Zuordnung durch einen Vergleich nach Lage und Intensität der Banden von Phenylhydroxylamin in 0,1 molarer  $CHCl_3$ -Lösung. Dieses absorbiert bei 3575  $cm^{-1}$  und 3314  $cm^{-1}$ .

#### *Cyclohexenyl-(1)-o-aminophenyl-sulfon (X)*.

a) Aus Verbindung VIII mit KOH: 6,48g 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon, 1,54g (1,16 Mol) KOH und 130ml Äthanol wurden unter Rückfluß gekocht. Nach kurzer Zeit hellte sich die anfangs rötliche Lösung auf und wurde durch Ausscheidung von KCl trüb. Nach 6 Stdn. wurde vom KCl (1,54g) abfiltriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit 150ml Wasser versetzt und 5mal mit je 30ml Äther extrahiert, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Nun wurde bei 0,01 Torr

<sup>10</sup> In der Dissertation des einen von uns (K. W.) werden sämtliche hier diskutierten IR-Spektren veröffentlicht werden. Alle Messungen wurden mit dem Perkin-Elmer-IR-Spektrographen, Modell 12C/112 und einem  $CaF_2$ -Prisma durchgeführt. Die Zuordnung der Spektren erfolgte nach L. I. Bellamy, UR-Spektren und chemische Konstitution, Steinkopff, 1955. Siehe auch<sup>1</sup>.

und einer Luftbad-Temp. von 150—170° destilliert. Das Destillat kristallisierte und war äußerst leicht löslich in Äthanol, Aceton, Äther, Essigsäure, CCl<sub>4</sub> und Butanol, unlöslich in Wasser, n-Hexan und Petroläther. Die Substanz ließ sich aber aus Isoamylalkohol umkristallisieren. Ausbeute nach dem Umkristallisieren 2,0 g (35,6% d. Th.). Schmp.: 78—79°.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S. Ber.: C 60,73, H 6,37, N 5,90.  
Gef.: C 60,65, 60,71, H 6,32, 6,28, N 6,05, 5,94.

b) *Aus Verbindung VIII mit Natriumäthylat*: Eine Lösung von 6,48 g Sulfon VIII, 0,61 g Na (ber.: 0,54 g) und 200 ml absol. Äthanol wurde unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung nach a) lieferte 4,87 g zähes, hellgelbes Rohprodukt (94,5% d. Th.). Dieses, im Hochvak. destilliert, ergab nach Animpfen mit nach a) erhaltener Substanz weiße Kristalle. Umkristallisation aus Isoamylalkohol. Ausb.: 2,8 g (50% d. Th.). Schmp.: 78—79°. Keine Depression mit der nach a) erhaltenen Verbindung.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S. Ber.: C 60,73, H 6,37, N 5,90.  
Gef.: C 60,92, 60,92, H 6,28, 6,32, N 5,99, 5,97.

c) *Aus Verbindung VIII mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>*: 6,48 g Sulfon und 3,3 g Kaliumcarbonat (ber. 3,26 g) wurden in 150 ml absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther ausgekocht, wobei ein Teil ungelöst blieb. Nach Abdampfen des Äthers erstarrte der Rückstand ohne Reinigung durch Hochvak.-Destillation. Es wurde aus Isoamylalkohol umkristallisiert. Ausbeute: 2,27 g (40,4% d. Th.); Schmp.: 77—79°. Ein Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung gab keine Depression. Ein Misch-Schmp. mit Verbindung VIII gab eine Depression von 33°.

Die IR-Spektren der nach a), b) und c) erhaltenen Verbindungen erwiesen sich als identisch. Sie wurden in 0,1 molarer CCl<sub>4</sub>-Lösung aufgenommen. Keine ν-OH-Bande; 3482 cm<sup>-1</sup> und 3378 cm<sup>-1</sup> (ν-asymm. und ν-symm. NH<sub>2</sub> scharf).

#### Hexahydrophthiazin-9-dioxyd (III).

a) *Aus Verbindung VIII*: In einem Dreihals-Kolben wurden unter Rühren und Einleiten von N<sub>2</sub> 4,8 g 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon 50 Min. auf 220° gehalten, wobei HCl-Gas entwich. Es blieben 3,9 g schwarzes, sprödes Pech zurück. Nach Destillation bei 0,01 Torr und 210—240° Luftbad-Temp. und Umkristallisation aus Alkohol blieben 0,9 g (22% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 194—194,5° zurück.

b) *Aus Verbindung IX*: Bei gleicher Arbeitsweise wie unter a) wurden aus 3,5 g der Verbindung IX 3,0 g sprödes, schwarzes Pech erhalten, das bei der Destillation bei 0,01 Torr und 210—240° Luftbad-Temp. 1,0 g helles Harz und durch Umkristallisation aus Alkohol 0,4 g (13% d. Th.) Hexahydrophthiazin-9-dioxyd vom Schmp. 194—195° gab. Die unter a) und b) erhaltenen Produkte waren identisch (Misch-Schmp.).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S. Ber.: C 60,73, H 6,37, N 5,90.  
Gef.: C 60,75, 60,75, H 6,42, 6,48, N 5,96, 5,98.

IR-Spektren der nach a) und b) erhaltenen Verbindungen (eingepreßt in KBr) sind identisch: keine ν-OH-Bande; eine scharfe ν-NH-Bande bei 3347 cm<sup>-1</sup>.