

Über die Synthese des 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyds

Von

O. Hromatka, E. Flieder und J. Augl

Aus der Abteilung für Technische Chemie am Anorganisch- und Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 2. September 1960)

Die Synthese des 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyds wurde über die Zwischenstufen 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid, 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfon, 2-Chlorcyclohexyl-o-amino-p-chlorphenyl-sulfon durch thermische Cyclisierung letzterer Verbindung durchgeführt. Außerdem wurden 2-Chlorcyclohexyl-o-amino-p-chlorphenyl-sulfoxyd und 2-Chlorcyclohexyl-o-hydroxylamino-p-chlorphenyl-sulfon hergestellt.

In einer früheren Arbeit¹ wurde über die Darstellung des Hexahydrophenthiazin-9-dioxyds als des ersten Vertreters der Verbindungen mit dem Ringsystem des Hexahydrophenthiazins berichtet. Wegen der Patentanmeldung des Verfahrens² hatten wir die Aufgabe, auch Substitutionsprodukte herzustellen.

Für die Herstellung des 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyds I diene das nach *Blanksma*³ erhaltene 4,4'-Dichlor-2,2'-dinitro-diphenyl-disulfid, das durch Chlorierung in o-Nitro-p-chlorphenyl-schwefelchlorid verwandelt wurde⁴.

Die Umsetzung letzterer Verbindung mit Cyclohexen lieferte 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid. Zur Oxydation des Sulfids zum entsprechenden Sulfon ist ein drei- bis vierfacher Überschuß H_2O_2 und längeres Erhitzen der Eisessiglösung am Wasserbad erforderlich. Bei Anwendung eines geringeren H_2O_2 -Überschusses kann das Sulfoxyd, allerdings in geringerer Ausbeute, isoliert werden.

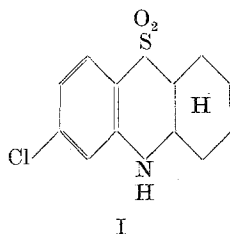
¹ O. Hromatka, J. Augl und K. Wiltshcke, *Mh. Chem.* **89**, 418 (1958).

² Chemische Fabrik Promonta G. m. b. H. Hamburg, deutsche Patentanmeldg. C 16853 IV b/12 p vom 16. 5. 1958.

³ M. S. S. Blanksma, *Rec. trav. chim. Pays-Bas*, **20**, 131 (1901).

⁴ M. H. Hubacher, L. F. Fieser und D. J. Potter, *Org. Synth.* **15**, 45.

Bei der katalytischen Hydrierung des 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfons mit Pd-Kohle erfolgt die Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff unter Bildung des 2-Chlorcyclohexyl-o-hydroxylamino-p-chlorphenyl-sulfids sehr rasch, auch unter einem Überdruck von nur wenigen Zentimeter Quecksilber. Die weitere Hydrierung zum Amin erfordert in diesem Falle sehr lange Zeit. Wesentlich schneller gelingt die Darstellung desamins im Autoklaven bei ca. 95 atü und 70°. Beim Ringschluß durch thermische Abspaltung von HCl aus letzterer Verbindung wurde das Fortschreiten der Reaktion mittels Titration des im N₂-Strom übergegangenen HCl-Gases verfolgt. Nach starker Verlangsamung der HCl-Entwicklung (ca. 0,5 Mol Umsatz) wurde unterbrochen.



Trotz der theoretischen Möglichkeit der Bildung stereoisomerer Konformationen wurde nur ein einziges 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd isoliert. Es war auch zu erwarten, daß, auf Grund der vorangegangenen stereospezifischen Addition von o-Nitro-p-chlorphenyl-schwefelchlorid an Cyclohexen, ein einheitliches Endprodukt entstehen muß.

Experimenteller Teil

2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid

10,0 g o-Nitro-p-chlorphenyl-schwefelchlorid wurden mit 20 ml Cyclohexen (6facher Überschuß) und 20 ml Äthylenchlorid 2½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Überschuß an Cyclohexen und Äthylenchlorid wurde bei vermindertem Druck abdestilliert. Nach Aufnehmen mit wenig Äthanol konnte der ölige Rückstand zum Kristallisieren gebracht werden. Die Ausbeuten bei den einzelnen Versuchen schwankten zwischen 73 und 88% d. Th. Aus Äthanol umkristallisiert erhielt man gelbe Kristalle vom Schmp. 82–83°.

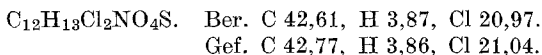
C₁₂H₁₃Cl₂NO₂S. Ber. C 47,07, H 4,28, N 4,57.

Gef. C 47,27, H 4,28, N 4,66.

2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfon

33,4 g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid wurden bei Siedehitze in 100 ml Eisessig gelöst. Hierauf wurden bei Wasserbadtemp. langsam 40 ml 29proz. H₂O₂ zugetropft, wobei sich die anfangs dunkel gefärbte Lösung aufhellte. Nach 30 Min. wurden neuerdings 40 ml 29proz. H₂O₂ zugetropft. Es schied sich ein gelbliches Öl ab, das sich nach Zugabe von 100 ml Eisessig löste. Die Lösung wurde 4 Stdn. auf Wasserbadtemp. gehalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde

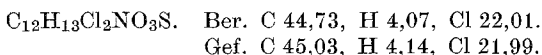
mit 70 ml Äthanol versetzt, wobei der Rückstand auskristallisierte. Aus Äthanol erhielt man 34,9 g weiße Kristalle vom Schmp. 99—100,5°. Aus den alkalisch gemachten Mutterlaugen konnten nach Umkristallisation noch 0,9 g dieser Substanz erhalten werden. Gesamtausb.: 96% d. Th. Zur Reinigung wurde das Produkt noch bei 150—155° und 10⁻³ Torr destilliert. Schmp.: 100—101°.



2-Chloreyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfoxyd

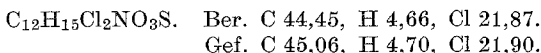
Nimmt man nicht, wie bei der Darstellung des Sulfons angegeben, einen 3- bis 4fachen Überschuß an H₂O₂, sondern nur 10% Überschuß (ber. für die Sulfonbildung) H₂O₂, so erhält man nicht dieses, sondern das Sulfoxyd, welches sich aber durch weitere Oxydation mit H₂O₂ leicht zum Sulfon oxydieren läßt.

5,0 g 2-Chloreyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid wurden in 50 ml Eisessig gelöst und bei Rückflußtemp. mit 6,0 g 29proz. H₂O₂ tropfenweise versetzt. Nach 3 Stdn. Erhitzen unter Rückfluß wurde die Lösung in 300 ml Wasser gegossen und mit NaOH versetzt, wobei sich ein zähes Öl abschied. Dieses wurde nach Abdekantieren der wäßrigen Lösung in wenig heißem Äthanol aufgenommen und von einer geringen Menge unlöslichen Rückstands filtriert. Aus der alkohol. Lösung schieden sich 2,0 g Kristalle ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol gelbliche Plättchen vom Schmp. 143—145° gaben. Zur weiteren Reinigung wurden 0,05 g auf Al₂O₃ mit einem Petroläther-Äthergemisch (3:1) chromatographiert. Am oberen Ende der Kolonne blieb eine schmale braune Zone. Eine zweite gelbe Zone wurde mit Methanol-Äther (3:1) extrahiert. Das nochmals aus n-Hexan umkristallisierte Produkt schmolz bei 142—144°. Die Analysen lassen vermuten, daß die Substanz noch nicht ganz rein ist.



2-Chloreyclohexyl-o-hydroxylamino-p-chlorphenyl-sulfon

1,9 g 2-Chloreyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfon wurden in 70 ml absol. Äthanol suspendiert, mit 0,5 g Pd-Kohle in 50 ml absol. Äthanol versetzt und unter geringem Überdruck hydriert. Innerhalb von 15 Min. wurden 225 ml H₂ (ca. 2 Mol) aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel auf schwach erwärmtem Wasserbad im Vak. abgedampft. Der Rückstand kristallisierte. Die Dampfphase über den Kristallen reagierte mit feuchtem pH-Papier sauer, was auf eine partielle Abspaltung von HCl schließen läßt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol erhielt man 1,4 g Kristalle (77% d. Th.) vom Schmp. 149—151°.



2-Chloreyclohexyl-o-amino-p-chlorphenyl-sulfon

9,4 g 2-Chloreyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfon wurden in 250 ml absol. Äthanol mit Pd-Kohle unter einem Wasserstoffüberdruck von 95 Atm hydriert. Unter ständigem Rühren wurde auf 85° erhitzt und 3 Stdn. auf dieser Temp. gehalten. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim entsprechenden

Hydroxylamin beschrieben. Aus dem grünlichgelben Öl erhielt man 7,6 g Kristalle (88% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wenig Isoamylalkohol und anschließend aus Hexan erhielt man Kristalle vom Schmp. 94—96°.

$C_{12}H_{15}Cl_2NO_2S$. Ber. C 46,76, H 4,91, Cl 23,00.
Gef. C 46,58, H 5,09, Cl 23,08.

6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd (I)

Unter Durchleiten von N_2 und ständigem Rühren wurden in einem Dreihalskolben 4,75 g 2-Chlorcyclohexyl-o-amino-p-chlorphenyl-sulfon im Ölbad auf ca. 235° erhitzt. Das mit dem Stickstoff übergeführte HCl wurde in eine Vorlage geleitet und durch Titration mit 0,1 n NaOH der Ablauf der Reaktion verfolgt. Nachdem etwa die halbe ber. Menge an HCl übergegangen war, verlangsamte sich die Reaktion stark, weshalb unterbrochen wurde. Der dunkle gepulverte Schmelzkuchen wurde bei 200—210° und 0,001 Torr im Kugelrohr destilliert. Aus Äthanol erhielt man 0,7 g (16,8% d. Th.). Nach Sublimation im Hochvak. und abermaligem Umkristallisieren war der Schmp. 207—208°.

$C_{12}H_{14}ClNO_2S$. Ber. C 53,03, H 5,19, Cl 13,05.
Gef. C 53,34, H 5,34, Cl 13,11.

IR-Spektrum, eingepreßt in KBr: eine einzige ν -NH-Bande bei 3350 cm^{-1} . Die Lage dieser Bande ist identisch mit der der unsubstituierten Verbindung.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Anorganisch- und Physikalischen Chemischen Institut der Universität Wien ausgeführt.

Herrn Dr. *Derkosch* (Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien) danken wir für die Diskussion der IR-Spektren.

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