

Über 1*H*-2,1,5-Benzothiadiazocine, 1. Mitt.

Von

O. Hromatka*, D. Binder und M. Knollmüller

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien **

(Eingegangen am 16. Februar 1968)

Beim Umsetzen von 2-Aminobenzophenonen mit β -Chlor-äthansulfochlorid erhält man die entsprechenden 2-Vinylsulfonylaminobenzophenone, die durch Behandeln mit NH_3 in absol. Äthanol zu 3,4-Dihydro-6-phenyl-1*H*-2,1,5-benzothiadiazocin-2,2-dioxiden als ersten Vertretern eines neuen heterocyclischen Ringsystems cyclisiert wurden. Das unterschiedliche Verhalten des 2-Aminobenzophenons und des 5-Chlor-2-aminobenzophenons bei der Reaktion mit β -Chloräthansulfochlorid in Gegenwart von Triäthylamin wird diskutiert.

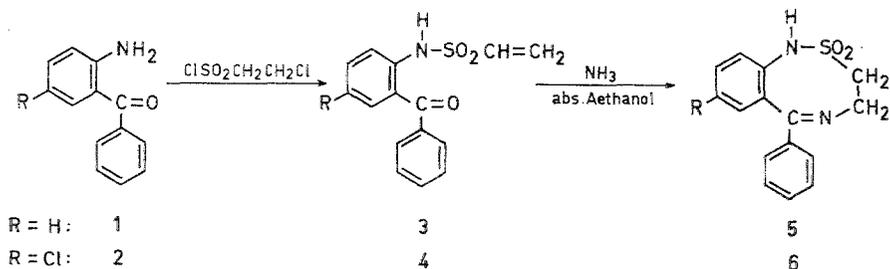
The reaction of 2-aminobenzophenones with β -chloromethanesulfonylchloride yields the corresponding 2-vinylsulfonylamino-benzophenones, which are converted to 3,4-dihydro-6-phenyl-1*H*-2,1,5-benzothiadiazocine-2,2-dioxides by reaction with NH_3 in absolute ethanol. The latter are representatives of a new heterocyclic ringsystem. The different behavior of 2-aminobenzophenone and 5-chloro-2-aminobenzophenone in the reaction with β -chloroethane sulfonylchloride in the presence of triethylamine is discussed.

Benzothiadiazocine sind bisher in der Literatur nicht bekannt.

Die Synthese der 1*H*-2,1,5-Benzothiadiazocine wurde entsprechend dem Reaktionsschema A auf folgendem Weg durchgeführt:

* Herrn Prof. *L. Schmid* mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

** A-1060 Wien VI, Getreidemarkt 9.



Reaktionsschema A

1. Synthese und Bildungsmechanismus der Vinylsulfonamide 3 und 4

Goldberg¹ erhielt beim Umsetzen von Anilin bzw. Anthranilsäure mit β -Chloräthansulfochlorid unter *Schotten—Baumann*-Bedingungen (wässrige NaOH) die entsprechenden N-Vinylsulfonylderivate. Beim Versuch, das gegenüber Anilin oder Anthranilsäure wesentlich schwächer basische 2-Aminobenzophenon unter den gleichen Bedingungen mit β -Chloräthansulfochlorid umzusetzen, konnte kein 2-Vinylsulfonylamino-benzophenon (3) isoliert werden, sondern es wurde das Ausgangsprodukt quantitativ zurückgewonnen. *Rondestedt*² setzte Anilin mit β -Chloräthansulfochlorid bei -55° in Gegenwart von 2 Mol Triäthylamin um und konnte die Ausbeute an Vinylsulfonamid gegenüber *Goldberg* ein wenig verbessern.

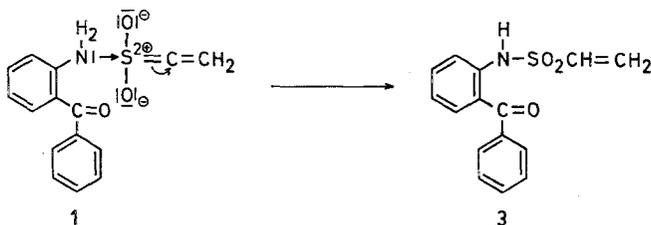
Die Anwendung dieser Bedingungen auf 2-Aminobenzophenon ermöglichte erst die Herstellung von 3, und zwar in einer Ausbeute von 60%. Höhere Temperaturen verschlechterten die Ausbeute und bei Raumtemperatur färbte sich die Reaktionslösung dunkelbraun bis schwarz und es konnte kein 3 erhalten werden.

Die Tatsache des unterschiedlichen Einflusses der HCl-Akzeptoren — wäßrige Natronlauge einerseits und Triäthylamin in absol. Äther bei -50° andererseits — läßt sich durch die Annahme erklären, daß ein Sulfen als aktive Zwischenstufe auftritt. Ob es sich dabei um die Verbindung 7, die durch Abspaltung von 2 HCl entsteht, handelt, ist nicht völlig bewiesen, aber als sehr wahrscheinlich anzunehmen (Reaktionsschema B).

Das Auftreten von Sulfenen bei der Umsetzung von aliphatischen Sulfochloriden in Gegenwart von tertiären Aminen wurde bereits von

¹ A. Goldberg, J. Chem. Soc. **1945**, 464.

² C. S. Rondestvedt, Jr., J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1926 (1954).

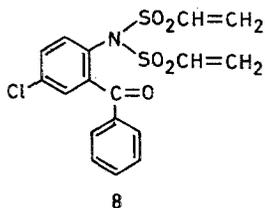


Reaktionschema B

Wedekind und Schenk³ angenommen und von den Arbeitskreisen Opitz⁴, Truce⁵ und King⁶ experimentell bewiesen.

Daß bei Raumtemperatur keine Umsetzung zu 3 stattfindet, dürfte nach Borowitz⁷ auf eine durch Triäthylaminhydrochlorid katalysierte Polymerisation des intermediär gebildeten Sulfens zurückzuführen sein, analog zur Dimerisierung von Ketenen durch Salze tertiärer Amine.

Wurde die Reaktion von β -Chloräthansulfochlorid in Gegenwart von 2 Äquiv. Triäthylamin bei -55° dagegen mit 5-Chlor-2-aminobenzophenon durchgeführt, konnten nur 12% Vinylsulfonamid (4) neben 25% Divinylsulfonamid 8 erhalten werden.



³ E. Wedekind und D. Schenk, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 198 (1911); E. Wedekind, D. Schenk und R. Stusser, l. c. **56**, 633 (1923).

⁴ G. Opitz und H. Adolph, Angew. Chem. **74**, 77 (1962); G. Opitz, E. Schemp und H. Adolph, Ann. Chem. **684**, 92 (1965); G. Opitz und E. Schemp, Ann. Chem. **684**, 103 (1965); G. Opitz und K. Fischer, Z. Naturwiss. **18b**, 775 (1965).

⁵ W. E. Truce, J. J. Breiter, D. J. Abraham und J. R. Norell, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 3030 (1962); W. E. Truce und J. R. Norell, l. c. **85**, 3231 (1963); W. E. Truce, J. R. Norell, J. E. Richman und J. P. Walsh, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 1677; W. E. Truce, R. W. Campbell und J. R. Norell, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 288 (1964).

⁶ J. F. King und T. Durst, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 287 (1964).

⁷ I. J. Borowitz, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 1146 (1964).

Möglicherweise geht zuerst gebildetes **4** infolge der durch den —I-Effekt des para-ständigen Chloratoms (*Hammett-σ* = + 0,227)⁸ gesteigerten Acidität des Sulfonamidprotons im Gegensatz zum unsubstituierten **3** mit Triäthylamin eine Salzbildung ein, so daß der durch die Abgabe des Protons negativ geladene Sulfonamidstickstoff schneller mit dem intermediär gebildeten Sulfen unter Bildung von **8** reagieren kann als das neutrale 5-Chlor-2-aminobenzophenon (**2**). Diese Annahme wird durch folgenden Versuch bestärkt:

4 wurde zusammen mit 2 Äquiv. Triäthylamin in Äther gelöst, auf — 50° abgekühlt und mit 1 Äquiv. β-Chloräthansulfochlorid versetzt. Nach 30 Sek. wurde 2*n*-HCl zugegeben. Aus der Ätherlösung konnte **8** in 90% Ausbeute isoliert werden.

Im analogen Versuch mit **3** wurde erst nach 5 Min. durch Zugabe von 2*n*-HCl unterbrochen. Hier konnte **3** zu 95% zurückgewonnen werden.

Um nun **4** in hoher Ausbeute zu erhalten, wurde Pyridin als tertiäres Amin und zugleich auch als Lösungsmittel verwendet. Dieses bewirkt als tertiäre Base noch die Sulfenbildung, kann aber infolge seiner schwachen Basizität mit der Sulfonamidgruppe von **4** kein Salz mehr bilden.

4 konnte so in 63% Ausbeute, frei von der Divinylverbindung **8** erhalten werden.

2. Synthese der 1*H*-2,1,5-Benzothiadiazocine **5** und **6**

Zur Herstellung der 1*H*-2,1,5-Benzothiadiazocine **5** und **6** wurden die Lösungen von **3** oder **4** in absol. Äthanol jeweils zu absol. äthanolischem Ammoniak tropfenweise zugesetzt und einige Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Aus der eingeengten Lösung fielen sowohl **5** als auch **6** in guter Ausbeute als farblose Nadeln aus.

Die IR-Spektren (KBr-Preßlinge) zeigen die C=N-Bande für **5** bei 1627 cm⁻¹ und für **6** bei 1617 cm⁻¹.

Das Massenspektrum von **5** bestätigte das Molekulargewicht und ist im Einklang mit der angegebenen Struktur.*

Experimenteller Teil

2-Vinylsulfonylaminobenzophenon (**3**)

9,9 g **1** und 10,1 g Triäthylamin wurden in 360 ml absol. Äther gelöst und unter Rühren bei — 55° zu einer Lösung von 8,1 g β-Chloräthansulfochlorid in 80 ml absol. Äther innerhalb von 2 Stdn. zugetropft. Dann wurde noch eine weitere Stunde gerührt, wobei man die Lösung langsam auf — 20° erwärmen ließ. Hierauf wurde mit eiskalter 2*n*-HCl versetzt, die Schichten

* Für die Aufnahme danken wir Herrn Dr. H. Egger vom Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien.

⁸ H. H. Jaffé, Chem. Reviews **53**, 191 (1953).

im Scheidetrichter getrennt und die organische Phase noch einmal mit 2*n*-HCl und Wasser ausgeschüttelt. Dann wurde mehrmals mit 2*n*-NaOH ausgeschüttelt und die vereinigten wäßrig-alkal. Phasen mit HCl schwach angesäuert. Das ausfallende hellgelbe Öl wurde mehrmals ausgeäthert und die getrocknete Ätherphase eingedampft. Es blieben 8,6 g hellgelbes Öl zurück, das bei 10⁻³ Torr und 140° (Luftbadtemp.) als fast farbloses rasch kristallisierendes Öl übergang; Schmp. 67—69°.

$C_{15}H_{13}NO_3S$. Ber. C 62,70, H 4,56, S 11,16.

Gef. C 62,67, H 4,75, S 11,10.

5-Chlor-2-vinylsulfonylaminobenzophenon (4) und

5-Chlor-2-divinylsulfonylaminobenzophenon (8)

103,5 g **2** und 90,2 g Triäthylamin wurden in 800 ml absol. Äther gelöst und unter starkem Rühren bei — 55° zu einer Lösung von 72,7 g β-Chloräthansulfochlorid in 400 ml absol. Äther während 1 Stde. zugetropft. Es wurde noch 15 Min. bei — 55° gerührt und während einer weiteren Stde. auf 0° erwärmen gelassen.

Nach Versetzen mit eiskalter 1*n*-HCl wurden die Schichten getrennt. Beim Ausschütteln der Ätherphase mit 0,5*n*-NaOH fielen 23,0 g **8** in Form farbloser Kristalle aus. Es wurde 2mal aus Aceton/Äthanol umkristallisiert; Schmp. 151—153°.

$C_{17}H_{14}ClNO_5S_2$. Ber. C 49,57, H 3,43, Cl 8,61, S 15,57.

Gef. C 49,19, H 3,47, Cl 8,70, S 15,49.

Die vereinigten wäßrig-alkal. Phasen wurden mit konz. HCl schwach angesäuert, wobei 17,0 g **4** als rasch kristallisierendes Öl ausfielen. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 90—91°.

$C_{15}H_{12}ClNO_3S$. Ber. C 55,99, H 3,76, S 9,97, Cl 11,02.

Gef. C 56,15, H 3,69, S 9,96, Cl 11,19.

Durch Eindampfen der Ätherlösung wurden 65 g Ausgangsprodukt zurückgewonnen.

5-Chlor-2-vinylsulfonylaminobenzophenon (4)

69,5 g **2** wurden in 400 ml absol. Pyridin gelöst, auf — 40° abgekühlt und unter Rühren 48,9 g β-Chloräthansulfochlorid während 30 Min. zugetropft. Es wurde eine weitere Stde. bei — 35 bis — 40° gerührt, dann auf — 50° abgekühlt und langsam (so daß die Temperatur nicht über — 10° stieg) 850 ml 6*n*-HCl zugetropft. Nach Trennen der Schichten wurde die Ätherschichte mehrmals mit 0,5*n*-NaOH ausgeschüttelt und die vereinigten alkal. Extrakte mit HCl schwach angesäuert. Es fielen 61,0 g schwach gefärbte Kristalle aus, die aus Äthanol umkristallisiert und durch Schmp. und Mischschmp. als **4** identifiziert wurden.

Umsetzung von 4 mit β-Chloräthansulfochlorid in Gegenwart von Triäthylamin

0,64 g **4** und 0,40 g Triäthylamin wurden in 10 ml absol. Äther gelöst, auf — 50° abgekühlt und 0,33 g β-Chloräthansulfochlorid unter Schütteln zugegeben. Nach 30 Sek. wurde mit 4 ml 2*n*-HCl versetzt und durchgeschüttelt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßr. Phase noch einmal mit 10 ml ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen wurden getrocknet und auf

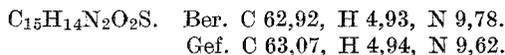
ca. 1 cm³ eingedampft. Durch Zugabe eines Impfkristalles von **8** kristallisierte ein farbloses Produkt (0,74 g), das durch Mischschmp. mit **8** identifiziert werden konnte.

Umsetzung von 3 mit β-Chloräthansulfochlorid in Gegenwart von Triäthylamin

0,58 g **3** und 0,40 g Triäthylamin wurden in 10 ml absol. Äther gelöst, auf —50° abgekühlt und 0,33 g β-Chloräthansulfochlorid unter Schütteln zugegeben. Nach 5 Min. wurde mit 4 ml 2*n*-HCl versetzt, geschüttelt, die Schichten getrennt und die Ätherphase mehrmals mit 0,5*n*-NaOH ausgeschüttelt. Die vereinigten alkal. Phasen wurden mit 2*n*-HCl angesäuert, wobei 0,55 g fast farblose Kristalle ausfielen, die nach Umkristallisieren aus Äthanol durch Mischschmp. mit **3** identifiziert werden konnten.

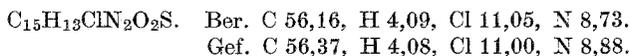
*6-Phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1,5-benzothiadiazocin-2,2-dioxyd (5)*

7,2 g **3** wurden in möglichst wenig absol. Äthanol gelöst und zu 400 ml 14proz. absol. äthanol. NH₃-Lösung unter Rühren während 15 Min. zutropft, dann 4 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde im Vak. auf ca. 50 ml eingeengt, wobei 4,7 g **5** ausfielen. Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 256—258°.



*8-Chlor-6-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1,5-benzothiadiazocin-2,2-dioxyd (6)*

36,5 g **4** wurden in 750 g absol. Äthanol gelöst, bei —50° zu einer 27% absol. äthanol. NH₃-Lösung unter Rühren zutropft (20 Min.) und 6 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde im Vak. auf 400 cm³ eingeengt, wobei 26,6 g **6** ausfielen; aus Äthanol (Aktivkohle) farblose Kristalle, Schmp. 245—246°.



Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Labor des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte sind nach *Kofler* bestimmt.