

Über die Synthese von 1,3-Dihydro-2,1,4-benzothiadiazepinen

Von

O. Hromatka, M. Knollmüller und D. Binder

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

(Eingegangen am 23. Dezember 1968)

Das Dinatriumsalz des 5-Chlor-2-(chlormethansulfonamido)-benzophenon- β -oxims (**2**) liefert beim Erhitzen 7-Chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2,1,4-benzothiadiazepin-2,2,4-trioxid (**3**). Es wurden die Strukturen von **3** sowie weiterer Derivate dieses neuen Ringsystems bewiesen und Abbauprodukte aufgeklärt, die aus diesen Verbindungen beim Einwirken von Säuren, beim Bestrahlen mit UV-Licht oder beim Erhitzen entstehen.

Syntheses of 1,3-Dihydro-2,1,4-benzothiadiazepines

Heating the disodium salt of 5-chloro-2-(chloromethanesulfonamido)-benzophenone- β -oxime (**2**) yields 7-chloro-5-phenyl-1,3-dihydro-2,1,4-benzothiadiazepine-2,2,4-trioxide (**3**). The structures of **3** and of further derivatives of this new ringsystem were determined and degradation products, which are formed from these compounds by treatment with acids, by UV-irradiation or by heating were identified.

In der Literatur sind bereits verschiedene Benzothiadiazepine beschrieben worden¹⁻⁷, jedoch noch nicht das 2,1,4-Benzothiadiazepin-system. Dieses Ringsystem wurde nach folgendem Reaktionsschema synthetisiert:

¹ S. F. Acree, Amer. Chem. J. **37**, 368 (1907).

² P. Ch. Guha und S. K. Roy-Choudhury, J. Indian Chem. Soc. **5**, 158 (1928).

³ T. N. Ghosh und P. Ch. Guha, J. Indian Chem. Soc. **6**, 183 (1929).

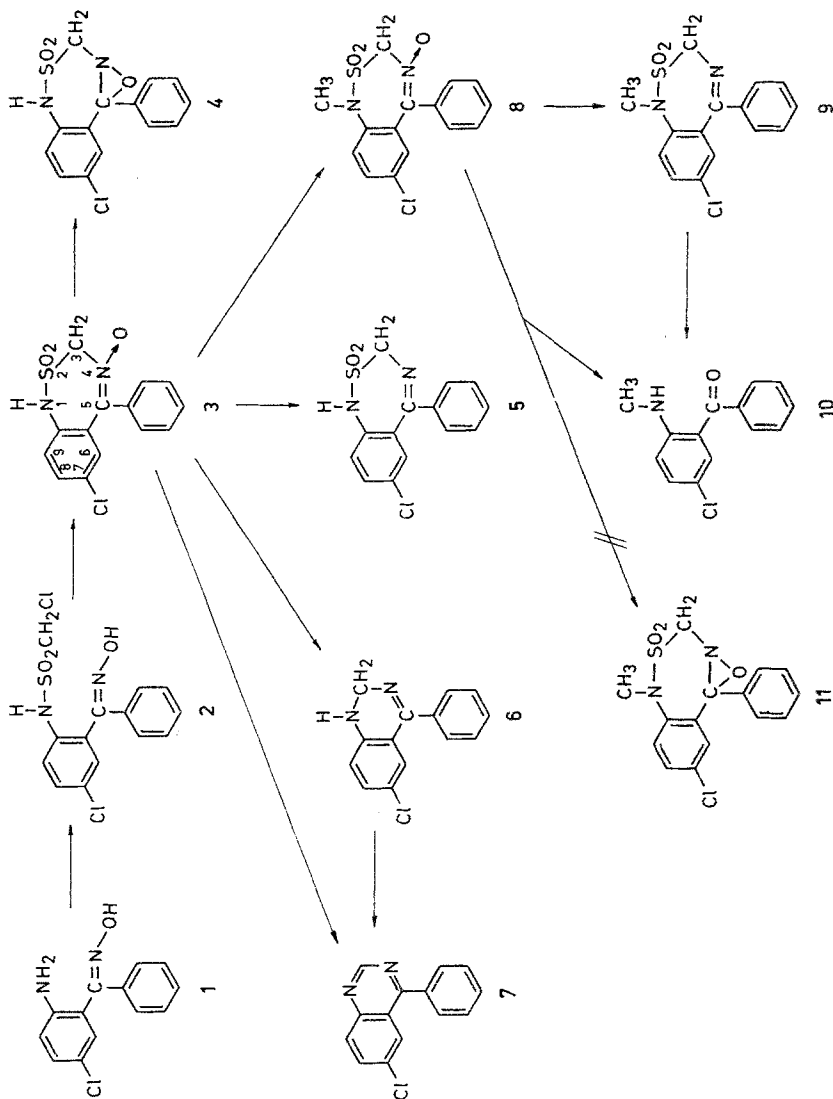
⁴ U. M. Teotino und G. Cignarella, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4935 (1959).

⁵ G. Cignarella und U. M. Teotino, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 1594 (1960).

⁶ C. W. Whithead und J. J. Traverso, J. Org. Chem. **28**, 743 (1963).

⁷ J. D. Loudon, C. B. Young und A. A. Robertson, J. Chem. Soc. **1964**, 591.

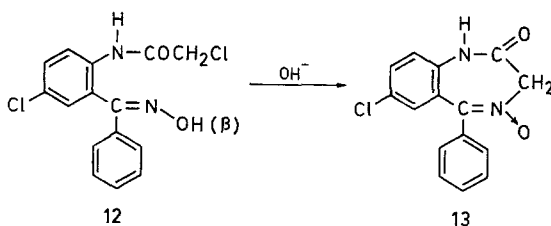
Ausgehend von 5-Chlor-2-aminobenzophenon- β -oxim (**1**), das nach⁸ zugänglich ist, wurde durch Umsetzen mit Chlormethansulfochlorid in



Pyridin bei -10° das Chlormethansulfonylderivat **2** erhalten. Die Cyclisierung von **2** wurde durch Behandeln mit verd. NaOH zu erreichen versucht: zunächst wurde (analog der Herstellung des 1,4-Benzodiazepins

⁸ L. H. Sternbach und E. Reeder, J. Org. Chem. **26**, 4936 (1961).

13 aus dem β -Oxim 12⁸⁾ das Oxim 2 in Dioxan gelöst, mit der äquimolaren Menge Natronlauge versetzt und 20 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Dabei konnte keine Umsetzung festgestellt werden. Ebenso erfolglos war 20stdg. Stehen mit der doppelt molaren Menge NaOH bzw. das Erhitzen des Mononatriumsalzes in Dioxan. Erst durch Erhitzen des unter Verwendung von Natriummethylat erhaltenen Dinatriumsalzes in Dioxan konnte 3 in 70% Ausbeute erhalten werden.



Die Struktur von 3 kann auf Grund folgender Befunde als gesichert angesehen werden:

Das massenspektrometrisch bestimmte Molgewicht stimmt mit dem berechneten überein*.

Das IR-Spektrum (KBr-Preßling) zeigt bei 1270 cm^{-1} eine starke Bande, die charakteristisch ist für derartige N-Oxide und der N—O-Streckschwingung zuzuordnen ist^{9–12}.

Im UV-Spektrum tritt bei $316\text{ m}\mu$ (in Äthanol) eine starke Absorptionsbande auf, die der K-Bande der Nitrongruppe entspricht^{13, 14} und bei den ähnlich gebauten 1,4-Benzodiazepin-4-oxiden¹⁵ bzw. 2,1,5-Benzothiazocin-5-oxiden¹⁶ bei etwa $310\text{ m}\mu$ gefunden wird.

Ein weiterer Beweis für die N-Oxidstruktur ist die Tatsache, daß sich 3 durch Bestrahlen mit UV-Licht in das Oxaziridin 4 umwandeln läßt sowie die Reduzierbarkeit mit $\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ zur Desoxyverbindung 5,

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

⁹ G. Gosta, P. Blasina und G. Sartori, Z. physik. Chem. [Frankfurt] **4**, 27 (1955).

¹⁰ R. M. Noel, R. Wolf und F. Gallias, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **242**, 1873 (1956).

¹¹ R. H. Wiley und S. C. Slaymaker, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 2233 (1957).

¹² L. H. Sternbach, S. Kaiser und E. Reeder, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 475 (1960).

¹³ O. H. Wheeler und Ph. Gore, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 3363 (1956).

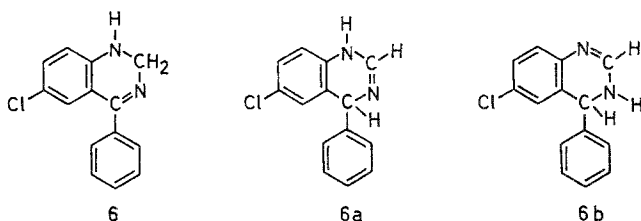
¹⁴ M. J. Kamlet und L. A. Kaplan, J. Org. Chem. **22**, 576 (1957).

¹⁵ W. Metlesics, G. Silverman und L. H. Sternbach, J. Org. Chem. **28**, 2459 (1963).

¹⁶ O. Hromatka, M. Knollmüller und D. Binder, Mh. Chem. **99**, 1117 (1968)

wobei als Nebenprodukt 6-Chlor-4-phenyl-1,2-dihydrochinazolin (**6**) entsteht. Die Oxaziridinstruktur der Verbindung **4** ergibt sich aus ihren oxydierenden Eigenschaften (Freisetzen von Jod aus essigsaurer KJ-Lösung)^{17, 18}.

Die Struktur von **6** wurde wie folgt geklärt: das massenspektrometrisch bestimmte Molgewicht stimmt mit dem berechneten überein; **6** ist oxydationsempfindlich und läßt sich mit Luftsauerstoff zu **7** dehydrieren, womit das Chinazolinsystem bewiesen ist; das NMR-Spektrum* weist neben den Signalen der Phenylprotonen ein 2H-Signal bei $\delta = 4,9$, das durch seine Lage den CH₂-Protonen zuzuordnen ist, und ein 1H-Signal bei $\delta = 4,3$ auf, das dem NH-Proton entspricht. Dieser Befund ist nur mit der Struktur des 1,2-Dihydrochinazolins **6** zu vereinbaren, denn die beiden anderen möglichen Isomeren, nämlich das 1,4-Dihydrochinazolin **6a** und das 3,4-Dihydrochinazolin **6b** müßten je drei 1H-Signale aufweisen.



Außerdem wurde **3** in üblicher Weise in das Methylderivat **8** übergeführt, das ebenfalls im IR-Spektrum die N—O-Bande bei 1285 cm⁻¹ und im UV-Spektrum die K-Bande bei 316 m μ (in Äthanol) aufweist und sich mit PCl₃ zu **9** reduzieren ließ. Nicht gelang es hingegen, **8** in das entsprechende Oxaziridin **11** umzulagern; nach längerem Bestrahlen einer Äthanollösung von **8** konnte nur 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon (**10**) isoliert werden.

Sowohl die beiden N-Oxide **3** und **8** wie auch das Oxaziridin **4** und die Desoxyverbindungen **5** und **9** sind nicht sehr stabil. **3** und **8** zersetzen sich langsam unter Lichteinwirkung, und beim Versuch, **3** im Hochvakuum (10⁻³ Torr) zu sublimieren, ging bei 160° Luftbadtemp. 6-Chlor-4-phenylchinazolin (**7**) über. **4** beginnt sich bereits etwa 50° unter dem Schmp. unter Braunfärbung zu zersetzen. **5** und **9** sind empfindlich gegen Säuren; behandelt man die beiden Verbindungen mit verd. Säuren, so tritt SO₂-Geruch auf und **5** gibt eine Rotfärbung, vermutlich unter Bildung von

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

¹⁷ *W. D. Emmons*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 6208 (1956).

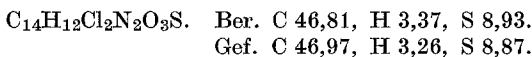
¹⁸ *H. Krimm*, Chem. Ber. **91**, 1057 (1958).

6-Chlor-4-phenyl-1,2-dihydrochinazoliumsalzen, während **9** zu 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon (**10**) abgebaut wird; **10** wurde durch depressionslosen Mischschmp. mit einer authentischen Probe identifiziert.

Experimenteller Teil

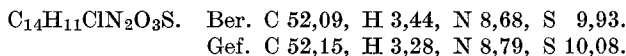
5-Chlor-2-(chlormethansulfonamido)-benzophenon- β -oxim (**2**)

Die Lösung von 90,1 g 5-Chlor-2-aminobenzophenon- β -oxim in 500 ml absol. Pyridin wurde bei -6° mit 57,0 g Chlormethansulfochlorid im Verlauf von 50 Min. tropfenweise versetzt. Nach 1stdg. Stehen bei -3 bis -8° wurde bei vermind. Druck eingeeengt und mit Äther und verd. HCl aufgenommen. Nach Trennung der Schichten wurde die Ätherlösung mehrmals mit verd. NaOH extrahiert und die alkal. Lösung mit HCl neutralisiert; es schieden sich 104,1 g (80% d. Th.) **2** in farblosen Kristallen ab. Schmp. nach Umkrist. aus Benzol/Petroläther (*PÄ*) $143-145^\circ$.



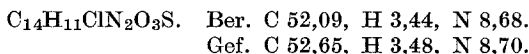
7-Chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2,1,4-benzothiadiazepin-2,2,4-trioxid (**3**)

61,0 g **2** wurden in 356,5 ml 1*m*-methanol. NaOCH₃ unter vermind. Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 1100 ml Dioxan unter häufigem Schütteln 30 Min. auf dem sied. Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen bei vermind. Druck, Aufnehmen in 500 ml Wasser und Ansäuern mit 2*n*-H₂SO₄ schieden sich 37,4 g (68% d. Th.) **3** in farblosen Nadeln ab. Für die Analyse wurde aus Äthanol umkrist., Schmp. $209-212^\circ$ (Zers.).



8-Chlor-9*b*-phenyl-5,9*b*-dihydro-3*H*-oxazirino[2,3-*d*][2,1,4]benzothiadiazepin-4,4-dioxid (**4**)

Eine Lösung von 2,0 g **3** in 500 ml Äthanol wurde 5 Tage mit einer UV-Lampe bestrahlt. Nach Eindampfen bei vermind. Druck wurden durch Umkrist. aus Äthanol 1,2 g (60% d. Th.) **4** erhalten. Für die Analyse wurde aus Benzol/*PÄ* umkrist.: farblose Kristalle, Schmp. (Zers.) 170° nach Braunfärbung ab 130° .



7-Chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2,1,4-benzothiadiazepin-2,2-dioxid (**5**) und 6-Chlor-4-phenyl-1,2-dihydrochinazolin (**6**)

0,40 g **3** und 2 ml P(OC₂H₅)₃ wurden in 10 ml Dioxan 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen zur Trockene bei vermind. Druck wurde in Äther aufgenommen und mehrmals mit 0,5*n*-NaOH ausgeschüttelt. Die vereinigten NaOH-Extrakte wurden mit 2*n*-HCl neutralisiert und die ausgeschiedenen Kristalle sofort abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 0,15 g

(39% d. Th.). Aus Benzol wurde **5** in farblosen Kristallen vom Schmp. 178 bis 180° erhalten.

$C_{14}H_{11}ClN_2O_2S$. Ber. C 54,81, H 3,61, N 9,13, S 10,45.
Gef. C 54,79, H 3,58, N 8,99, S 10,30.

Die Ätherlösung wurde mehrmals mit 2*n*-H₂SO₄ geschüttelt und die vereinigten H₂SO₄-Extrakte mit 2*n*-NaOH neutralisiert. Dabei schieden sich 0,08 g (27% d. Th.) **6** in gelben Kristallen ab. Aus Benzol/*n*-Hexan würfelige Kristalle, Schmp. 149—152°.

$C_{14}H_{11}ClN_2$. Ber. C 69,28, H 4,57, N 11,54.
Gef. C 69,47, H 4,58, N 11,50.

4-Phenyl-6-chlorchinazolin (7)

a) durch Oxydation von **6**

Durch eine Lösung von 2,43 g **6** in 50 ml Dioxan wurde 1 Woche Luft gesaugt, wobei die Verdampfungsverluste an Lösungsmittel durch Zugabe von frischem Dioxan ausgeglichen wurden. Nach Eindampfen zur Trockene im Vak. wurde in Äther aufgenommen und mehrmals mit 1*n*-HCl ausgeschüttelt [aus dem HCl-Extrakt wurden durch Alkalischemachen 1,70 g **6** (70% des eingesetzten) zurückgewonnen]. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit 4*n*-HCl extrahiert und die HCl-Lösung mit 40proz. NaOH unter Kühlung alkalisch gemacht. Es schieden sich 0,48 g (20% d. Th.) **7** in farblosen Kristallen ab. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 136,5—138°.

$C_{14}H_9ClN_2$. Ber. C 69,86, H 3,77, N 11,64.
Gef. C 69,82, H 3,65, N 11,43.

b) durch Erhitzen von **3**

Beim Versuch, **3** im Hochvak. (10⁻³ Torr) zu sublimieren, ging bei 150—170° (Luftbadtemp.) **7** in Form farbloser Kristalle über, deren Mischschmp. mit dem unter a) erhaltenen Produkt keine Depression zeigte.

7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2,1,4-benzothiadiazepin-2,2,4-trioxid (8)

Nach Eintragen von 15,0 g **3** in 48,8 ml 1*m*-methanol. NaOCH₃-Lösung wurde im Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Es wurde mit 7 ml CH₃J versetzt, 75 Min. stehen gelassen und bei vermind. Druck eingedampft. Beim Versetzen mit verd. NaOH und Äther schieden sich farblose Kristalle ab, die abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden: 15,0 g (96% d. Th.). Aus Äthanol wurde **8** in farblosen Nadeln vom Schmp. 183—186° erhalten.

$C_{15}H_{13}ClN_2O_3S$. Ber. C 53,49, H 3,89, N 8,32, S 9,41.
Gef. C 53,53, H 3,84, N 8,20, S 9,55.

Bestrahlung von **8** mit UV-Licht

Die Lösung von 2,0 g **8** in 500 ml Äthanol wurde 3 Tage mit einer UV-Lampe bestrahlt und im Vak. eingedampft. Die zurückbleibende Kristallmasse wurde aus wäßrigem Äthanol umkrist.: 0,8 g (55% d. Th.) gelbe Nadeln, die durch depressionslosem Mischschmp. mit 5-Chlor-2-methylamino-benzophenon identifiziert wurden.

7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2,1,4-benzothiadiazepin-2,2-dioxyd (9)

7,0 g **8** und 10,5 ml PCl_3 wurden in 140 ml absol. CHCl_3 40 Min. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten in 310 ml eiskalte 2*n*-NaOH gegossen. Nach Trennung der Schichten wurde die CHCl_3 -Phase noch 2mal mit 2*n*-NaOH geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es wurde 2mal aus Benzol/*P* \bar{A} umkrist.: 4,52 g (68% d. Th.) **9**, farblose Nadeln, Schmp. 173—175° (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 56,16, H 4,09, S 10,00.

Gef. C 56,32, H 4,12, S 10,03.

Reaktion von 9 mit verd. HCl

1,0 g **9** wurden in 200 ml 2*n*-HCl 2 Stdn. auf 50° erwärmt. Die Lösung färbte sich unter SO_2 -Entwicklung rot und es schieden sich 0,70 g (91% d. Th.) gelbe Nadeln ab, deren Mischschmp. mit 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon keine Depression zeigte.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.