

Über die Einwirkung von Ammoniak auf 5-Chlor-2-(halogenmethansulfonamido)-benzophenone

Eine neue Chinazolinsynthese

Von

O. Hromatka, D. Binder und M. Knollmüller

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

(Eingegangen am 23. Dezember 1968)

Beim Einwirken von NH_3 auf 5-Chlor-2-chlormethansulfonamido)-benzophenon (**2**) bzw. 5-Chlor-2-(jodmethansulfonamido)-benzophenon (**8**) gelingt es nicht, das Halogen durch die Aminogruppe zu ersetzen. Es bilden sich entweder nur die entsprechenden Benzophenonimine (**5**, **9**) oder es entsteht unter nachfolgender SO_2 - und HX -Abspaltung 6-Chlor-4-phenyl-1,2-dihydrochinazolin (**6**). Der Mechanismus der Bildung von **6** wurde eingehend untersucht.

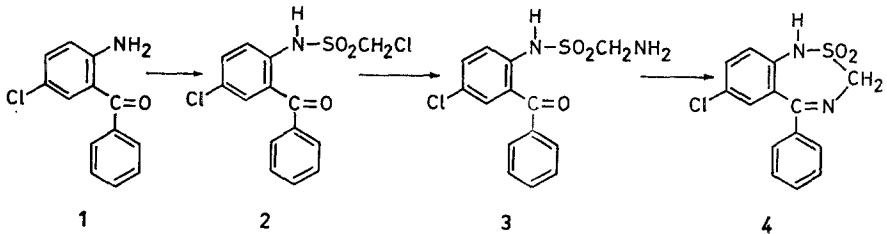
Reaction of 5-Chloro-2-(halogenomethanesulfonamido)-benzophenone with Ammonia. A Novel Quinazoline Synthesis

By treatment of 5-chloro-2-(chloromethanesulfonamido)-benzophenone (**2**) and 5-chloro-2-(iodomethanesulfonamido)-benzophenone (**8**) with NH_3 the halogen can not be replaced by an amino group. Instead, either the corresponding benzophenone imines (**5**, **9**) or, by subsequent elimination of SO_2 and HX , 6-chloro-4-phenyl-1,2-dihydroquinazoline (**6**) are formed. The mechanism of the formation of **6** was thoroughly studied.

Wir haben in einer früheren Veröffentlichung¹ über die Synthese des 7-Chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2,1,4-benzothiadiazepin-2,2,4-trioxids aus 5-Chlor-2-(chlormethansulfonamido)-benzophenon- β -oxim berichtet. Im Anschluß an diese Arbeiten versuchten wir, 2,1,4-Benzothiadiazepine gemäß Reaktionsschema I zu erhalten:

¹ O. Hromatka, M. Knollmüller und D. Binder, Mh. Chem. **100**, 872 (1969).

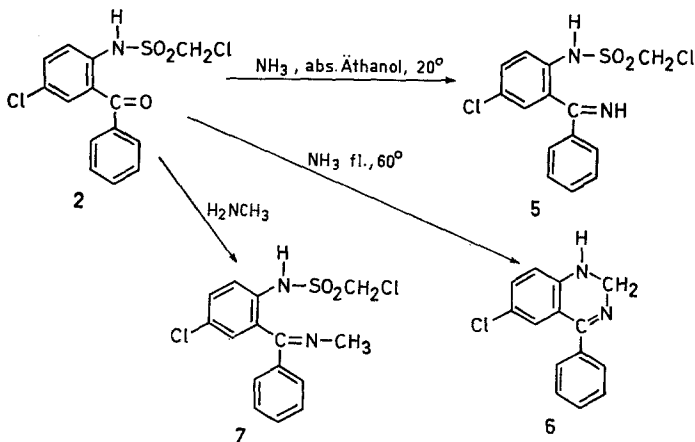
Reaktionsschema I



Die Herstellung des 5-Chlor-2-(chloromethylsulfonamido)-benzophenons (2) erfolgte durch Umsetzen von 1 mit Chlormethylsulfonylchlorid in Pyridin bei -40° .

Es sei vermerkt, daß diese Reaktion bei anderen Bedingungen nicht oder nur unbefriedigend verläuft. Nimmt man z. B. als Lösungsmittel Chloroform, das *Kostova*² bei der Umsetzung von Anilin mit Chlormethylsulfonylchlorid verwendete, oder arbeitet man unter *Schotten—Baumann*-Bedingungen, so tritt keine Reaktion ein. In Chloroform in Gegenwart von Triäthylamin wird 2 nur in geringer Ausbeute erhalten und in Pyridin bei Raumtemp. ist die Ausbeute etwa halb so hoch wie bei -40° .

Reaktionsschema II



2 wurde drei Wochen in absol. äthanol. Ammoniak stehengelassen. Dabei bildete sich jedoch nicht 3, sondern es entstand praktisch quantitativ das Imin 5; analog entstand mit Methylamin nur das Methylimin 7.

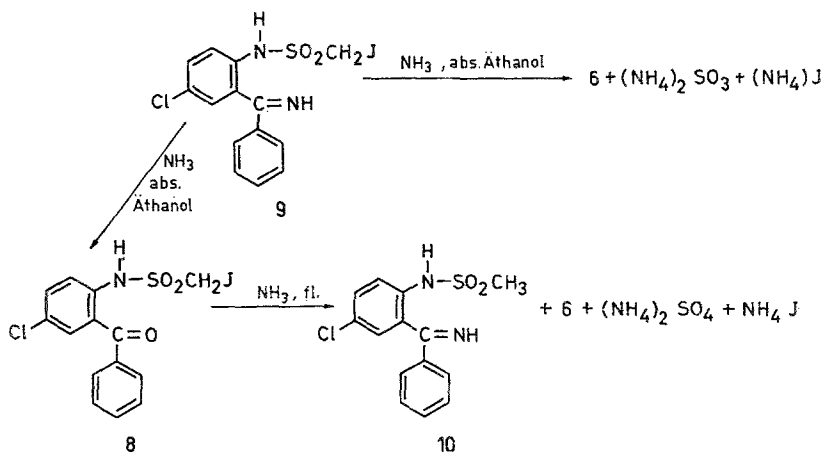
² A. G. Kostova, J. Obshchei Khim. **19**, 346 (1949).

Diese Reaktionsträgheit des Chlors in Chlormethansulfonyl-Verbindungen wurde schon von mehreren Autoren beobachtet³⁻⁵. Um den Chloraustausch vielleicht unter energischeren Bedingungen zu erreichen, wurde **2** in flüssigem NH_3 4 Tage auf 60° erwärmt. Dabei entstand neben NH_4Cl und $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_3$ fast quantitativ 6-Chlor-4-phenyl-1,2-dihydrochinazolin (**6**), das wir schon auf einem anderen Weg erhalten hatten¹.

Da also das Chlor in **2** mit NH_3 nicht reagiert bzw. gleichzeitig Eliminierung der SO_2 -Gruppe eintritt, stellten wir die Jodverbindung **8** her und hofften, daß sich das Jod unter so milden Bedingungen austauschen lassen würde, daß die Abspaltung von SO_2 vermieden wird und sich das gewünschte Amin **3** bildet.

8 wurde zunächst wieder in abs. äthanol. Ammoniak bei Raumtemp. stehengelassen. Nach 4 Tagen begannen sich farblose Kristalle abzuscheiden, die als $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_3$ identifiziert wurden. Nach weiteren 4 Tagen wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet, wobei das Imin **9** in 20proz. Ausbeute und **6** in 72proz. Ausbeute erhalten wurde.

Reaktionsschema III



Zur Aufklärung des Reaktionsverlaufes wurde die Reaktion bei einem weiteren Ansatz dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Dabei zeigte sich, daß sich **8** nach 2 Tagen fast vollständig in **9** umgewandelt hatte und letzteres in den folgenden 9 Tagen quantitativ in **6** überging.

³ T. B. Johnson und I. B. Douglass, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1571 (1941).

⁴ F. Raschig und W. Prahl, Ann. Chem. **448**, 265 (1926).

⁵ F. G. Bordwell und G. D. Cooper, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5184 (1951).

In Übereinstimmung mit diesem Befund konnte bei einem Ansatz, der nach 2 Tagen aufgearbeitet wurde, **9** in 80proz. Ausbeute erhalten werden.

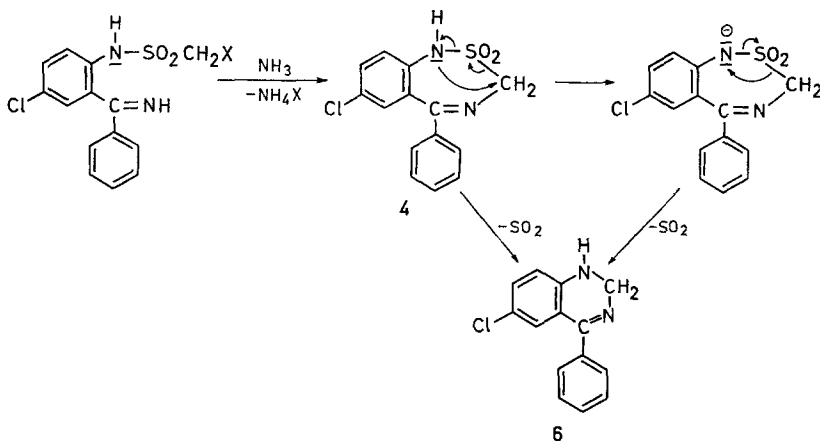
Beim Behandeln von **8** mit flüss. Ammoniak bei Raumtemp. entstand das Imin **10**, das mit einer auf unabhängigem Weg hergestellten Probe⁶ identisch war, und wieder das Dihydrochinazolin **6**. Bei dieser Reaktion konnten J^- - und SO_4^{2-} -Ionen, aber keine SO_3^{2-} -Ionen nachgewiesen werden.

Die Reaktion von **8** mit flüss. NH_3 dürfte zunächst gleich verlaufen wie mit absol. äthanol. NH_3 , nämlich unter Bildung des Imins **9**, das zu **6** und $(NH_4)_2SO_3$ weiterreagiert. Während aber $(NH_4)_2SO_3$ in absol. Äthanol fast unlöslich ist und ausfällt, reduziert es in flüssigem NH_3 im noch vorhandenen **9** die Jodmethylgruppe zur Methylgruppe und es bildet sich **10**.

Für die Bildung des Dihydrochinazolins **6** standen folgende 2 Mechanismen zur Diskussion:

1. Es tritt entsprechend Reaktionsschema IV zuerst Ringschluß zum 2,1,4-Benzothiadiazepin **4** ein, das entweder direkt oder über sein Anion unter SO_2 -Abspaltung in **6** übergeht.

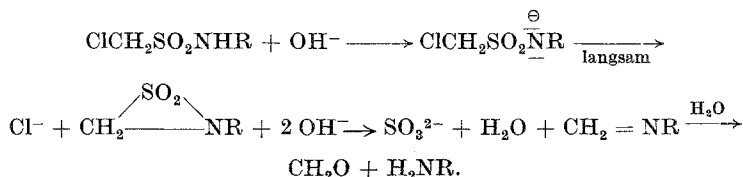
Reaktionsschema IV



Um diesen Reaktionsverlauf zu überprüfen, wurde die Lösung von **4**, das nach¹ hergestellt wurde, in absol. äthanol. NH_3 1 Woche bei Raumtemp. stehengelassen und dünnschichtchromatographisch untersucht. Dabei zeigte sich, daß **4** zwar in mehrere Substanzen zersetzt worden war, daß sich aber kein **6** gebildet hatte. Somit ist dieser Mechanismus auszuschließen.

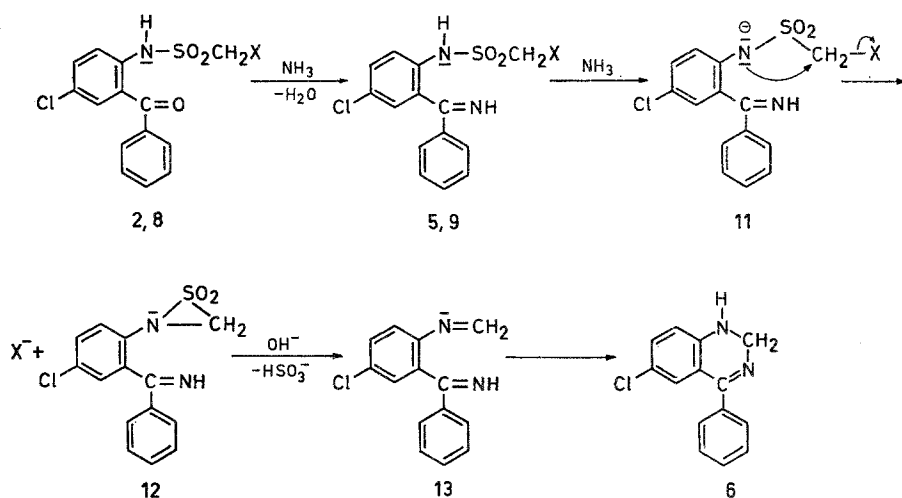
⁶ O. Hromatka, D. Binder und M. Knollmüller, Mh. Chem. **99**, 1124 (1968).

2. **6** bildet sich nach einem Mechanismus, den *Bordwell* und *Cooper*⁷ für die Reaktion von NaOH mit Chlormethansulfonamiden primärer Amine annehmen, und der über ein Thiaziridin verläuft:



In unserem Falle wäre die Reaktionsfolge nach Reaktionsschema V zu formulieren.

Reaktionsschema V



Um zu prüfen, ob dieser Mechanismus zutrifft, wurde versucht, das Thiaziridin **12** zu fassen oder wenigstens sein Auftreten als instabiles Zwischenprodukt wahrscheinlich zu machen.

In dieser Absicht wurde **9** unter Vermeidung des Auftretens von OH^- -Ionen, die ja nach *Bordwell* und *Cooper* zum weiteren Zerfall des Thiaziridins notwendig sind, in absol. Xylol mit geglühtem K_2CO_3 als HJ-Fänger unter Rückfluß erhitzt. Es trat jedoch bald starker SO_2 -Geruch auf und aus der Lösung wurde neben Ausgangsmaterial als einziges Umsetzungsprodukt **6** isoliert.

⁷ F. G. Bordwell und G. D. Cooper, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5187 (1951).

In der Folge untersuchten wir, ob sich das Thiaziridin fassen läßt, wenn keine Möglichkeit zur Weiterreaktion zu **6** besteht:

Zunächst wurde **8** in 0,5*n*-NaOH 10 Min. gekocht. Dabei entstand in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Bordwell* und *Cooper* 5-Chlor-2-aminobenzophenon, SO_3^{2-} und Formaldehyd; **14** konnte nicht isoliert werden.

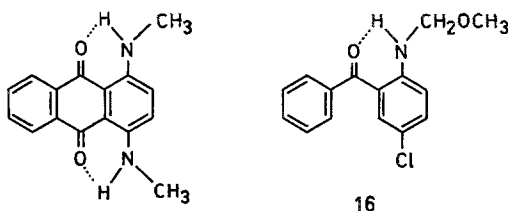
Nun wurde **8** in absol. methanol. NaOCH_3 -Lösung unter Rückfluß erhitzt, worauf sich beim Abkühlen 5-Chlor-2-[(methoxymethyl)amino]-benzophenon (**16**) ausschied. Beim Versetzen des Filtrates mit wenigen Tropfen Wasser fiel sofort Na_2SO_3 aus, was auf das Vorhandensein des äußerst hydrolyseempfindlichen $\text{NaSO}_2\text{OCH}_3$ schließen läßt.

Die Struktur der Verbindung **16** kann auf Grund folgender Befunde als gesichert gelten:

Beim Erhitzen in 50proz. H_2SO_4 entweicht Formaldehyd und man erhält 5-Chlor-2-aminobenzophenon.

Im IR-Spektrum ist die Carbonylbande bei 1630 cm^{-1} und die NH-Bande bei 3350 cm^{-1} vorhanden.

Das NMR-Spektrum* zeigt außer den Signalen der Phenylprotonen bei $\delta = 7,0\text{--}7,6$ bei $\delta = 3,3$ das 3H-Signal der OCH_3 -Gruppe, bei $\delta = 4,8$ das 2H-Signal der CH_2 -Gruppe, das mit dem NH-Proton koppelt ($J = 7,1\text{ Hz}$) und schließlich bei $\delta = 8,8$ ein flaches 1H-Signal, das dem NH-Proton entspricht. Diese nicht häufige Kopplung eines NH-Protons mit benachbarten CH-Protonen tritt z. B. auch im 1,4-Bis-(methylamino)-anthrachinon** auf, in dem sich das NH-Proton in einer ähnlichen Umgebung befindet wie in **16**.

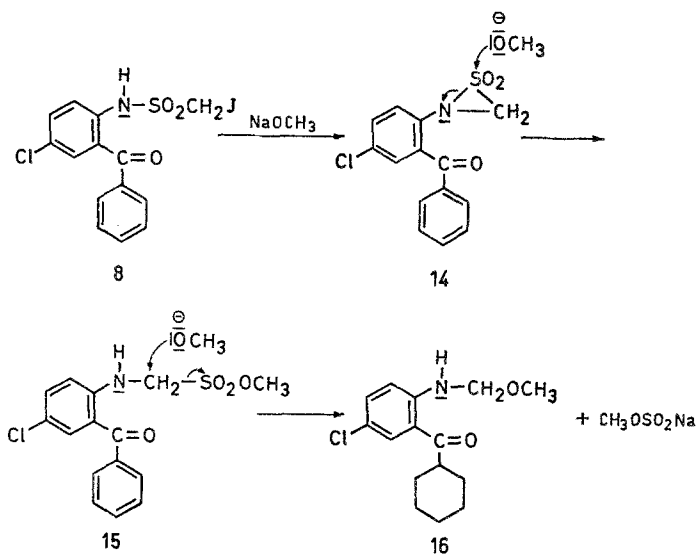


Die Bildung von **16** dürfte nach folgendem Mechanismus ablaufen:

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

** Das Spektrum dieser Verbindung wurde dem „High-resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra Catalog“ (2), Varian Associates, California: Palo Alto entnommen.

Reaktionsschema VI



Dieser leichte Austausch der CH_3OSO_2 -Gruppe in **15** ist mit der Reaktion von $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ mit NaCN zu vergleichen, bei der die Sulfogruppe schon unter milden Bedingungen durch die CN -Gruppe ersetzt wird⁸.

In der Folge wurde versucht, **14** in Abwesenheit einer starken Base herzustellen, um die Weiterreaktion zu unterbinden. **8** wurde in absol. Methanol mit der doppelten molaren Menge geglühtem K_2CO_3 unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schied sich (2-Benzoyl-4-chloranilino)-methansulfonsaures Kalium (**17**) aus. Hier konnte also die Reaktion auf einer der Verbindung **15** entsprechenden Stufe abgefangen werden.

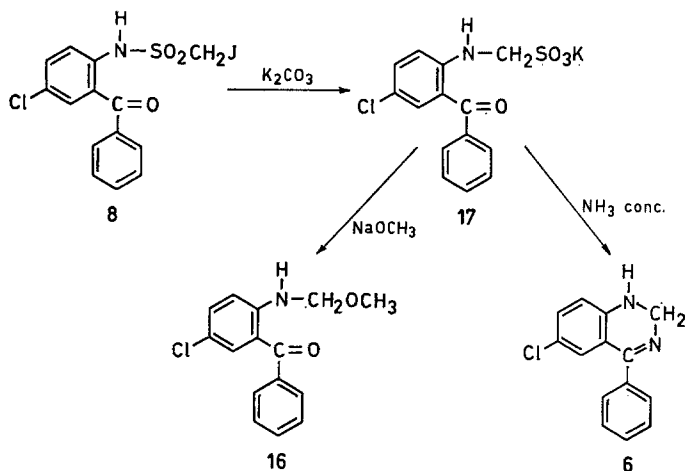
Die Struktur von **17** ergibt sich aus der Elementaranalyse, den im Reaktionsschema VII angegebenen Reaktionen und aus dem IR-Spektrum (KBr-Preßling): dieses zeigt bei 1612 cm^{-1} die Carbonylbande und zwischen 1180 und 1200 cm^{-1} eine starke breite, sowie bei 1135 cm^{-1} eine starke scharfe Bande, die der SO_3 -Gruppe zugeordnet werden können⁹.

Aus **17** konnte die freie Säure nicht erhalten werden. Sowohl nach Lösen in verd. Mineralsäure wie nach Durchlaufen der wäßr. Lösung durch einen mit H^+ beladenen Austauscher (Lewatit S 100) entwickelte sich SO_2 und die Lösung färbte sich rot.

⁸ Du Pont de Nemours und Co. US-Patent 2 346 547 (1941).

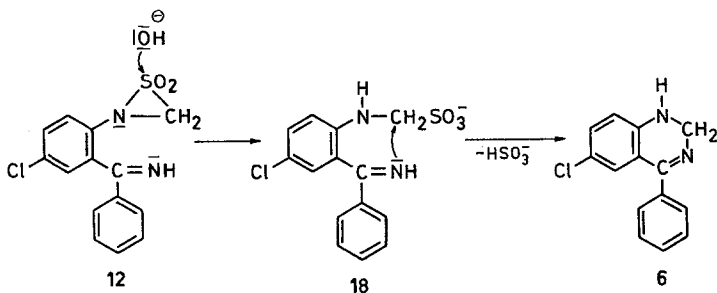
⁹ R. N. Haszeldine und J. M. Kidd, J. Chem. Soc. 1955, 2901.

Reaktionsschema VII



Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß bei der Bildung von **6** (Reaktionsschema V) das Thiaziridin **12** sehr wahrscheinlich als Zwischenprodukt auftritt, daß es aber nicht über das in Analogie zu *Bordwell* und *Cooper* angenommene **13**, sondern über die Sulfonsäure **18** zu **6** reagiert:

Reaktionsschema VIII

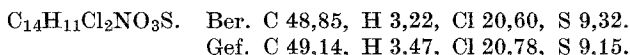


Experimenteller Teil

5-Chlor-2-(chloromethylsulfonamido)-benzophenon (**2**)

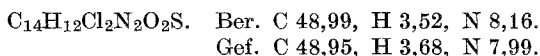
Die Lösung von 30,0 g 5-Chlor-2-aminobenzophenon (**1**) in 300 ml absol. Pyridin wurde bei -40 bis -35° unter Rühren mit 30,0 g Chlormethylsulfochlorid tropfenweise versetzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. wurde im Vak. eingedampft, wobei die Badtemp. unter 30° gehalten wurde. Nach Aufnehmen in Äther wurde 2mal mit 2*n*-HCl geschüttelt und mehrmals

mit 0,5*n*-NaOH extrahiert. Beim Ansäuern der alkal. Lösung kristallisierten 40,4 g (91% d. Th.) **2** aus. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 123—125°.



5-Chlor-2-(chlormethansulfonamido)-benzhydrylidenamin (5)

Die Lösung von 4,8 g **2** in 100 ml absol. Äthanol wurde mit 500 ml gesätt. absol.-äthanol. NH₃-Lösung versetzt und 3 Wochen bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach Einengen auf 100 ml kristallisierten 4,4 g (92% d. Th.) **5** in verfilzten gelben Nadeln aus; aus absol. Benzol, Schmp. 163—165°.

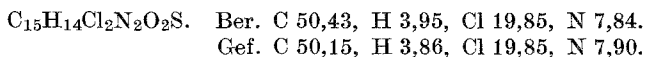


6-Chlor-4-phenyl-1,2-dihydrochinazolin (6)

3,0 g **2** wurden in flüssigem NH₃ 4 Tage auf 60° erwärmt. Nach Verdampfen des NH₃ wurde mit absol. Äther vom Unlöslichen [NH₄Cl und (NH₄)₂SO₃] getrennt. Nach Eindampfen der Ätherlösung, Aufnehmen in wenig Benzol und Versetzen mit der 10fachen Menge Petroläther kristallisierten 1,95 g (90% d. Th.) gelbe Nadeln aus, die durch Schmp. (149—152°) und Mischschmp. mit authentischem **6** identifiziert wurden.

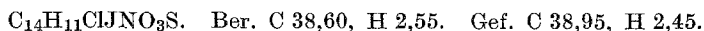
5-Chlor-2-(chlormethansulfonamido)-benzhydrylidenmethylamin (7)

Die Lösung von 2,8 g **2** in 50 ml absol. Äthanol und 50 ml 33proz. methanol. Methylamin wurde 8 Tage stengelassen und dann eingedampft. Durch Umkristallisieren aus absol. Methanol wurde **7** in gelben Kristallen, Schmp. 195—198°, erhalten.



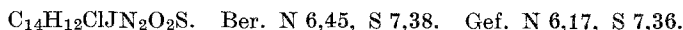
5-Chlor-2-(jodmethansulfonamido)-benzophenon (8)

Die Lösung von 17,3 g 5-Chlor-2-aminobenzophenon in 125 ml Pyridin wurde bei 2° unter Rühren innerhalb 20 Min. mit 18,0 g Jodmethansulfonchlorid tropfenweise versetzt und weitere 40 Min. bei 2° gehalten. Es wurde bei vermind. Druck auf etwa 50 ml eingeeengt und mit Äther und 1*n*-H₂SO₄ versetzt, die Ätherphase noch einmal mit *n*-H₂SO₄ geschüttelt und mehrmals mit 0,5*n*-NaOH extrahiert. Nach Ansäuern der alkal. Lösung mit verd. H₂SO₄ schied sich 21,3 g **8** als rasch kristallisierendes Öl ab. Aus Essigester gelbliche Kristalle, Schmp. 134,5—136,5°.



5-Chlor-2-(jodmethansulfonamido)-benzhydrylidenamin (9)

4,35 g **8** wurden in 150 ml 14proz. absol. äthanol. NH₃ 2 Tage bei Raumtemp. stengelassen. Beim Einengen auf 40 ml kristallisierten 3,48 g (80% d. Th.) **9** aus. Aus Essigester orangefarbene Nadeln, Schmp. 213—214°.



Stägige Reaktion von 8 mit absol. Äthanol. NH₃

Die Lösung von 4,0 g **8** und 40 g NH₃ in 250 ml absol. Äthanol wurde 8 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Absaugen des ausgeschiedenen (NH₄)₂SO₃ (0,32 g) wurde auf etwa 70 ml eingengt. Dabei schieden sich 0,8 g (20% d. Th.) orangefarbene Nadeln ab, deren Mischschmp. mit **9** keine Depression zeigte.

Die Mutterlauge wurde bei vermind. Druck eingedampft, der Rückstand in Äther und 0,5*n*-NaOH aufgenommen, die Ätherphase nochmals mit 0,5*n*-NaOH geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,6 g, d. s. 72% d. Th.) wurde durch Mischschmp. mit **6** identifiziert.

Umsetzung von 8 mit flüssigem NH₃

4,0 g **8** wurden im Bombenrohr 4 Tage bei Raumtemp. in flüssigem NH₃ stehengelassen. Nach Abdampfen des NH₃ wurde in CHCl₃ und H₂O aufgenommen und nach Trennung der Schichten die wäbr. Phase 1mal mit CHCl₃ ausgeschüttelt. In der wäbr. Lösung konnten SO₄²⁻-Ionen (als BaSO₄) und J⁻-Ionen (als AgJ) nachgewiesen werden, aber keine SO₃²⁻-Ionen. Der nach Trocknen und Eindampfen der CHCl₃-Lösung erhaltene Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert: 1,2 g (42% d. Th.) gelbe Nadeln, die durch Mischschmp. mit 5-Chlor-2-(mesylamido)-benzhydrylidenamin (**10**) identifiziert wurden.

Nach Eindampfen der Mutterlauge wurde in Äther aufgenommen und mehrmals mit 1*n*-H₂SO₄ ausgeschüttelt. Beim Alkalischemachen schieden sich 0,78 g (35% d. Th.) gelbe Kristalle ab, die als **6** identifiziert wurden.

Umsetzung von 9 mit K₂CO₃

1,5 g **9** und 1,0 g frisch geglühtes K₂CO₃ wurden in absol. Xylol 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei nach etwa 30 Min. SO₂-Entwicklung festzustellen war. Es wurde heiß filtriert und im Vak. auf etwa 7 ml eingengt, wobei 0,9 g (60%) **9** ausfielen. Durch Eindampfen der Mutterlauge, Aufnehmen in Äther, Ausschütteln mit 1*n*-HCl und Alkalischemachen wurden 0,30 g (36% d. Th.) **6** erhalten.

5-Chlor-2-[methoxymethyl]amino]-benzophenon (16)

6,0 g **8** wurden in 80 ml 1molarer absol. methanol. NaOCH₃-Lösung 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schied sich **16** in gelben Kristallen ab, die abgesaugt wurden. Beim Versetzen des Filtrates mit wenigen Tropfen Wasser entstand sofort eine Trübung und nach kurzer Zeit fielen farblose Kristalle [(NH₄)₂SO₃] aus. Beim Verdünnen des Filtrates mit Wasser fiel weiteres **16** aus (Gesamtausb. 3,0 g, d. s. 79% d. Th.). Aus Methanol gelbe Nadeln, Schmp. 79—81°.

C₁₅H₁₄ClNO₂. Ber. C 65,34, H 5,12. Gef. C 65,32, H 5,13.

(2-Benzoyl-4-chloranilino)methansulfonsaures Kalium (17)

6,0 g **8** und 3,3 g geglühtes K₂CO₃ wurden in 120 ml absol. Methanol 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich 2,4 g (48% d. Th.) **17** aus. Aus absol. Äthanol gelbe, sehr hygroskopische Nadeln, Schmp. 235—238°.

C₁₄H₁₁ClKNO₄S. Ber. C 46,21, H 3,05, S 8,81.
Gef. C 45,91, H 3,25, S 8,97.

Umsetzung von 17 mit NaOCH₃

0,44 g **17** wurden in 20 ml 1molarer absol. methanol. NaOCH₃-Lösung erhitzt. Nach 20 Min. wurde Na₂SO₃ abfiltriert, auf 5 ml eingengt, mit Wasser verdünnt und die ausgeschiedenen gelben Nadeln {0,26 g = 94% d. Th. 5-Chlor-2-[(methoxymethyl)amino]-benzophenon} abgesaugt (depressionsloser Mischschmp. mit **16**).

Umsetzung von 17 mit konz. wäßr. NH₃

Die Lösung von 0,7 g **17** in 200 ml konz. NH₃ wurde 1 Woche stehen gelassen, wobei sich 0,35 g (75% d. Th.) 4-Phenyl-6-chlor-1,2-dihydrochinazolin (depressionsloser Mischschmp. mit **6**) in Form gelber Nadeln abschieden.

Die 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.