

Über die Einwirkung von Ammoniak auf 5-Chlor-2-(N-methyl-jodmethansulfonamido)-benzophenon

Von

O. Hromatka, D. Binder und M. Knollmüller

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

(Eingegangen am 23. Dezember 1968)

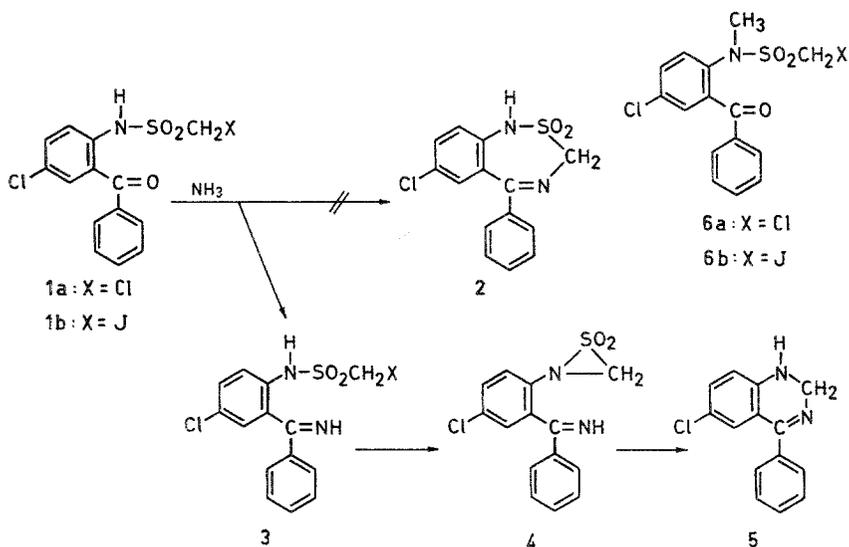
5-Chlor-2-(N-methyl-jodmethansulfonamido)-benzophenon (**6 b**) reagiert mit flüss. NH_3 zu 6-Chlor-4-hydroxy-1-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1-benzothiazin-2,2-dioxid (**7**), mit NH_3 in absol. Alkohol zu 6-Chlor-4-hydroxy-3-jod-1-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1-benzothiazin-2,2-dioxid (**9**). Der Mechanismus dieser Reaktionen wird diskutiert.

The Reaction of Ammonia with 5-Chloro-2-(N-methyl-iodo-methanesulfonamido)-benzophenone

The reaction of 5-chloro-2-(N-methyl-jodomethanesulfonamido)-benzophenone (**6 b**) with liquid or absol. alcoholic ammonia leads to 6-chloro-4-hydroxy-1-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1-benzothiazine-2,2-dioxid (**7**) and 6-chloro-4-hydroxy-3-jodo-1-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1-benzothiazine-2,2-dioxid (**9**) resp. The mechanism of these reactions is discussed.

Frühere Untersuchungen¹ haben gezeigt, daß es nicht möglich ist, durch Einwirken von Ammoniak auf 5-Chlor-2-(halogenmethansulfonamido)-benzophenone (**1**) die entsprechenden Benzothiadiazepine (**2**) zu erhalten, sondern daß entweder nur das Imin **3** entsteht oder die Reaktion zum Dihydrochinazolin **5** führt, wobei letzteres wahrscheinlich über die Thiaziridin-Verbindung **4** gebildet wird:

¹ O. Hromatka, D. Binder und M. Knollmüller, Mh. Chem. **100**, 879 (1969).



Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, zu untersuchen, ob man zum 2,1,4-Benzothiadiazepin-System gelangt, wenn man die Bildung von **4** verhindert, indem man z. B. den Sulfonamidstickstoff in **1a** bzw. **1b** methyliert und das Methylderivat (**6a**, **6b**) mit Ammoniak behandelt; wegen der größeren Reaktivität des Jods wurden die Versuche mit **6b** durchgeführt.

Beim Behandeln von **6b** mit flüssigem NH_3 entstand das 2,1-Benzothiazin **7**, und es konnten SO_4^{2-} - und J^- -Ionen nachgewiesen werden. Beim längeren Stehen einer Lösung von **6b** in absol.-äthanol. NH_3 hingegen bildete sich entweder ebenfalls **7** oder [unter Abscheidung von $(NH_4)_2SO_3$] das 3-Jod-2,1-benzothiazin **9**. Die Verbindung **8** konnte in beiden Fällen nicht erhalten werden, was darauf zurückzuführen ist, daß **6b** bei den angewandten Bedingungen offensichtlich nicht zur Iminbildung befähigt ist.

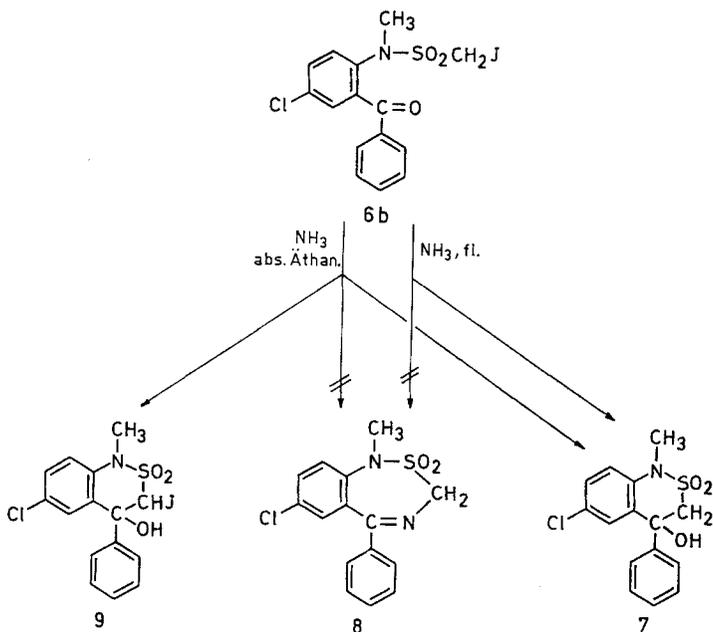
Die Strukturen von **7** und **9** wurden aus den Elementaranalysen sowie den IR- und NMR-Spektren abgeleitet: Die IR-Aufnahmen der beiden Verbindungen zeigen zwischen 1600 und 1700 cm^{-1} (KBr) keine Carbonylbande, dagegen bei 3500 cm^{-1} (Nujol) eine OH-Bande.

In den NMR-Spektren* liegen die Protonensignale bei folgenden δ -Werten:

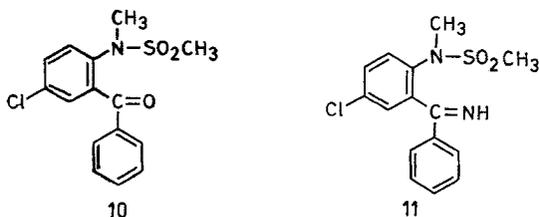
Verbindung **7**: Die CH_3 -Gruppe bei 3,4, die zwei 1H-Signale der CH_2 -Gruppe treten als Dubletts ($J = 14\text{ Hz}$) bei 3,72 und 4,05 auf, das OH-Proton bei 5,3 und die Phenylprotonen bei 7,0—7,5.

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

Verbindung **9**: Die CH₃-Gruppe bei 3,6, das CH-Proton bei 6,0, das OH-Proton bei 5,2 und die Phenylprotonen zwischen 7,4—7,6. Das Signal bei 5,2 wurde durch Vergleich mit **7** dem OH-Proton zugeordnet.



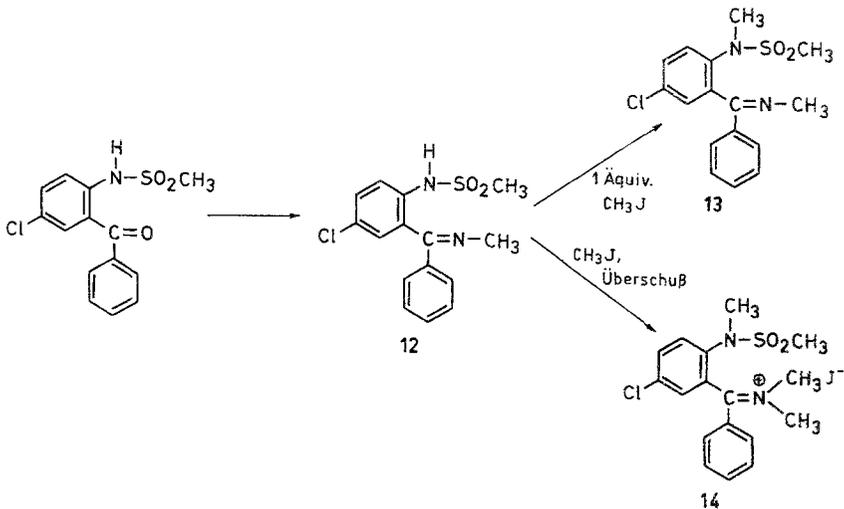
Ob bei der Reaktion von **6b** mit NH₃ in absol. Äthanol **9** oder **7** entsteht, hängt davon ab, ob das durch Nebenreaktionen (die Ausb. an **7** bzw. **9** betragen etwa 30% und die Mutterlauge enthielten laut Dünnschichtchromatogramm mehrere Substanzen) entstandene SO₂ das zunächst gebildete **9** zu **7** reduziert oder als (NH₄)₂SO₃ ausfällt. Daß die reduktive Abspaltung des Jods tatsächlich erst nach dem Ringschluß und nicht schon vorher (unter Bildung von **10**) eintritt, wurde dadurch bewiesen, daß wir auf **10** — hergestellt durch Methylierung von 5-Chlor-2-(mesylamido)-benzophenon — absol. äthanol. NH₃ einwirken ließen:



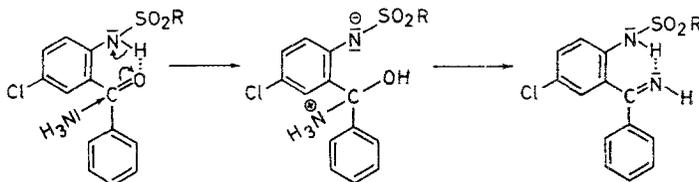
dabei konnte **9** nicht erhalten werden, womit **10** als Zwischenstufe bei der Bildung von **9** aus **6b** auszuschließen ist, sondern **10** wurde, wie

erwartet, unverändert zurückerhalten. Es war also hier, ebenso wie bei **6b**, nicht zur Bildung des Imins (**11**) gekommen. Das ist um so überraschender, als die **6b** und **10** entsprechenden nicht methylierten Verbindungen sehr rasch in die Imine umgewandelt werden¹.

Als Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten wurde zunächst die Instabilität von **11** bzw. des Imins von **6b** angenommen. Da sich aber auf anderem Wege **11** sowie das Methylderivat **13** bzw. die Immoniumverbindung **14** ohne Schwierigkeit herstellen und reinigen lassen, muß das Ausbleiben der Iminbildung eine andere Ursache haben.



Eine mögliche Erklärung ergibt sich durch Vergleich der IR-Spektren: bei den nichtmethylierten Verbindungen ist die Carbonylbande gegenüber den Methylverbindungen **6b** und **10** sowohl im festen Zustand wie in 0,01molarer CCl₄-Lösung um ca. 40 cm⁻¹ bathochrom verschoben, was auf eine Chelatbildung zwischen Sulfonamidwasserstoff und Carbonylsauerstoff schließen läßt, wodurch die C=O-Gruppe zusätzlich polarisiert wird. Die Iminbildung wird also in diesen Fällen durch intramolekulare Protonenkatalyse ermöglicht, die ja auch bei der Cyclisierung von



2-(Vinylsulfonamido)-benzophenonen zu 2,1,5-Benzothiadiazozinen mit NH_3 eine Rolle spielt².

Experimenteller Teil

5-Chlor-2-(*N*-methyl-chlormethansulfonamido)-benzophenon (**6a**)

30,0 g **1a** in 200 ml absol. Methanol wurden mit 92 ml 1molarer absol. methanol. NaOCH_3 -Lösung versetzt und zur Trockene eingedampft. Nach Aufnehmen in 200 ml Dimethylformamid (*DMF*) wurde mit 80 ml CH_3J versetzt, über Nacht stehengelassen, im Vak. eingedampft und der Rückstand in Äther und 0,5*n*- NaOH aufgenommen. Nach Trennung der Schichten wurden durch Eindampfen der getrockneten Ätherphase 28,0 g (90% d. Th.) **6a** als Öl erhalten, das beim Stehen unter Äthanol kristallisierte. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 112—114°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$. Ber. C 50,29, H 3,66. Gef. C 50,35, H 3,41.

5-Chlor-2-(*N*-methyl-jodmethansulfonamido)-benzophenon (**6b**)

Die Mischung von 4,35 g **1b**, 5 ml 2molarer methanol. NaOCH_3 -Lösung und 50 ml absol. Methanol wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 30 ml *DMF* aufgenommen. Nach Versetzen mit 10 ml CH_3J wurde 1 Stde. bei Raumtemp. stehen gelassen, dann 20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, im Vak. eingedampft und der Rückstand durch Schütteln mit 30 ml Äther und 100 ml 0,5*n*- NaOH zur Kristallisation gebracht. Die farblosen Nadeln wurden abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 4,05 g **6b** (90% d. Th.). Schmp. (aus Äthanol) 140—142°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClJNO}_3\text{S}$. Ber. C 40,06, H 2,91, S 7,13.
Gef. C 40,12, H 3,03, S 6,99.

6-Chlor-4-hydroxy-1-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1-benzothiazin-2,2-dioxid (**7**)

9,2 g **6b** wurden in einem Bombenrohr 6 Tage mit 30 ml flüss. NH_3 bei Raumtemp. umgesetzt. Nach Abdampfen des NH_3 wurde mit CHCl_3 und Wasser aufgenommen, die org. Phase getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkrist.: 2,2 g (30% d. Th.) **7**, farblose Nadeln, Schmp. 166—169°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$. Ber. C 55,64, H 4,36, Cl 10,95, O 14,82, S 9,90.
Gef. C 55,85, H 4,22, Cl 10,92, O 14,83, S 9,92.

6-Chlor-4-hydroxy-3-jod-1-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1-benzothiazin-2,2-dioxid (**9**)

Die Lösung von 2,25 g **6b** in 130 ml 14proz. absol. äthanol. NH_3 wurde 7 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Vom ausgeschiedenen $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_3$ wurde filtriert, auf etwa 25 ml eingeengt und das auskristallisierte **7** abgesaugt: 0,73 g (33% d. Th.). Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 208,5—210,5°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClJNO}_3\text{S}$. Ber. C 40,06, H 2,91, S 7,13.
Gef. C 40,41, H 3,03, S 7,18.

² O. Hromatka, D. Binder und M. Knollmüller, Mh. Chem. **99**, 1124 (1968).

5-Chlor-2-(N-methyl-mesyramid)-benzophenon (10)

Wie bei der Herstellung von **6 a** beschrieben, wurden aus dem aus 6,2 g 5-Chlor-2-mesyramidbenzophenon und 21 ml 1molarer absol. methanol. NaOCH₃-Lösung hergestellten Na-Salz und 10 ml CH₃J 6,4 g (99% d. Th.) **10** erhalten. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 79—82°.

C₁₅H₁₄ClNO₃S. Ber. C 55,64, H 4,36, N 4,33, S 9,90.
Gef. C 55,64, H 4,37, N 4,42, S 9,97.

5-Chlor-2-(N-methyl-mesyramid)-benzhydrylidenamin (11)

Die Lösung von 4,0 g 5-Chlor-2-(mesyramid)-benzhydrylidenamin in 35 ml absol. Methanol wurde mit 14 ml 1molarer absol. methanol. NaOCH₃-Lösung versetzt und zur Trockene gedampft. Nach Aufnehmen in 30 ml DMF wurde mit 1,94 g CH₃J versetzt, 3 Tage bei Raumtemp. stehengelassen und im Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit Äther und Wasser geschüttelt, die unlöslichen farblosen Kristalle abgesaugt und aus Methanol umkrist.: 0,4 g, Schmp. 164—167°. Durch Eindampfen der Ätherphase wurde weiteres **11** gewonnen.

C₁₅H₁₅ClN₂O₂S. Ber. N 8,68. Gef. N 8,62.

5-Chlor-2-(mesyramid)-benzhydrylidenmethylamin (12)

8,0 g 5-Chlor-2-(mesyramid)-benzophenon wurden in 300 ml 16proz. absol. äthanol. Methylamin 4 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bei vermind. Druck wurden durch zweimaliges Umkrist. aus Methanol 5,8 g (70% d. Th.) **12** in gelben Kristallen vom Schmp. 154—156° erhalten.

C₁₅H₁₅ClN₂O₂S. Ber. C 55,81, H 4,68, N 8,68.
Gef. C 55,63, H 4,98, N 8,66.

5-Chlor-2-(N-methyl-mesyramid)-benzhydrylidenmethylamin (13)

3,8 g **12** wurden in 30 ml absol. Methanol gelöst, mit 13 ml 1molarer absol. methanol. NaOCH₃-Lösung versetzt und zur Trockene eingedampft. Nach Aufnehmen in 30 ml DMF wurde mit 1,83 g CH₃J versetzt, 3 Tage bei Raumtemp. stehengelassen und 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Äther und Wasser behandelt, abgesaugt und aus Methanol umkrist.: 2,3 g (58% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 170—171°.

C₁₆H₁₇ClN₂O₂S. Ber. C 57,05, H 5,09, N 8,32.
Gef. C 56,97, H 4,90, N 8,19.

5-Chlor-2-(N-methyl-mesyramid)-benzhydrylidendimethylammoniumjodid (14)

Die Lösung von 3,4 g **12** in 30 ml absol. Methanol und 11 ml 1molarer methanol. NaOCH₃-Lösung wurde zur Trockene verdampft. Nach Aufnehmen in 30 ml DMF wurden 10 ml CH₃J zugesetzt und über Nacht stehengelassen. Es wurde eingedampft, der Rückstand mit Äther und Wasser behandelt, abgesaugt und aus Methanol umkrist.: 3,1 g (62% d. Th.) gelbe Kristalle, Schmp. 269—271°.

C₁₇H₂₀ClJN₂O₂S. Ber. C 42,65, H 4,21, J 26,51, N 5,85.
Gef. C 42,67, H 4,35, J 26,42, N 5,78.

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.