

Cyclische und bicyclische Sulfamide, 1. Mitt.:

Über die Cyclisierung mit Sulfurylchlorid**

Von

M. Knollmüller*

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 22. Juni 1970)

Bei der Umsetzung von 2-Amino-5-chlorbenzhydrylamin mit SO_2Cl_2 in Äther entsteht 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin (**5b**). Führt man die Reaktion in Pyridin aus, dann erhält man 6-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxid (**4**). Behandelt man 2-Amino-5-chlorbenzophenon sowie die Na-Salze seines N-Acetyl- oder N-Benzoyl-Derivates mit SO_2Cl_2 und anschließend mit NH_3 , dann erhält man 6-Chlor-4-phenyl-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxid (**12**), das bei der Hydrierung ebenfalls **4** liefert. Die Strukturen der bei diesen Reaktionen als Nebenprodukte auftretenden Verbindungen wurden geklärt.

Cyclic Sulfamides I: Cyclization with Sulfuryl Chloride

2-Amino-5-chlorobenzhydrylamine reacts with SO_2Cl_2 in ether to yield 6-chloro-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazoline (**5b**) and in pyridine to yield 6-chloro-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-benzothiadiazine-2,2-dioxide (**4**). On treatment with SO_2Cl_2 followed by reaction with NH_3 , 2-amino-5-chlorobenzophenone and the Na-salts of its N-acetyl- or N-benzoyl derivative yield 6-chloro-4-phenyl-1*H*-2,1,3-benzothiadiazine-2,2-dioxide (**12**). By hydrogenation of the latter compound also **4** is obtained. The structures of the by-products of these reactions were elucidated.

Die erste Verbindung mit der Sulfamidgruppe $\text{>N-SO}_2\text{-N<}$ in einem Ring wurde von Traube¹ hergestellt, indem er Sulfamid erhitzte und dabei das Sulfimid erhielt, das später² als cyclisches Trimeres

* Meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn o. Prof. Dr. O. Hromatka, in Dankbarkeit mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

** Über den Inhalt dieser Arbeit wurde auszugsweise im Rahmen eines Vortrages vor dem Verein Österreichischer Chemiker am 20. Juni 1969 berichtet.

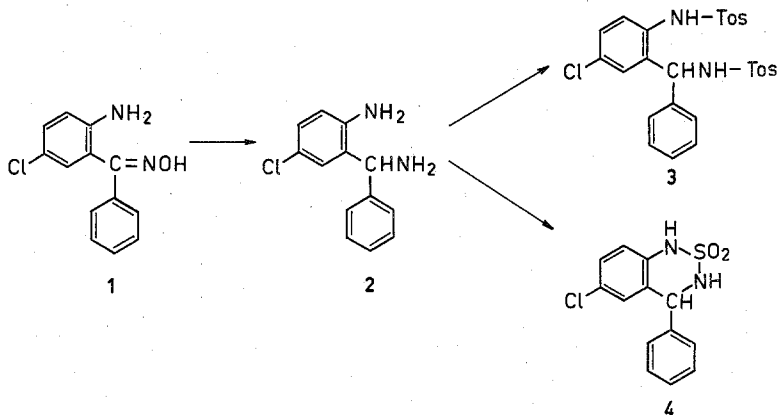
¹ W. Traube, Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 2472 (1892); **26**, 610 (1893).

² A. Hantzsch und A. Holl, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3430 (1901).

erkannt wurde. Erst viel später wurden organische Heterocyklen mit der Sulfamidgruppierung in einem Ring synthetisiert: *Paquin*³ erhielt solche Heterocyklen, als er Sulfamid mit Aldehyden und Ammoniak oder Aminen bzw. symmetrisch disubstituierte Sulfamide mit Malonylchlorid zur Reaktion brachte. In der Folge wurden weitere Ringschlüsse mit Sulfamid und substituierten Sulfamiden beschrieben⁴. Auch durch Umsetzen von SO_2Cl_2 mit geeigneten $\text{N,N}'$ -disubstituierten Diaminen⁵ sowie von Sulfamoylchlorid mit Anthranilsäurederivaten⁶ wurden solche Ringe erhalten.

Da die in der vorliegenden Arbeit angestrebten cyclischen Sulfamide als Ausgangsprodukte für bicyclische Systeme mit den beiden Stickstoffen der Sulfamidgruppe als Brückenkopf-Atomen dienen sollten, kamen nur Reaktionen in Betracht, die zu $\text{N,N}'$ -unsubstituierten cyclischen Sulfamiden führen.

Als einfachster Weg zu solchen Verbindungen bietet sich die Reaktion eines unsubstituierten Diamins mit Sulfurylchlorid an. Als Beispiel für diese Untersuchungen wurde die Synthese des 6-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxids (4) gewählt.



Das dazu benötigte Diamin 2 ist aus dem bekannten Oxim 1 bequem zugänglich und wurde als Ditosylat (3) charakterisiert. Die Cyclisierung

³ A. M. Paquin, *Angew. Chem.* **60**, 316 (1948).

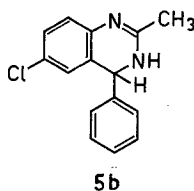
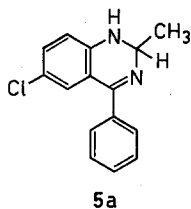
⁴ a) H. A. Walter, US-Pat. 2 454 261 (1948); 2 454 262 (1948). b) E. F. Degering und J. E. Wilson, *J. Org. Chem.* **17**, 339 (1952). c) J. R. Geigy AG., Brit. Pat. 859 316 (1961). d) R. Zimmermann und H. Hotze, *Angew. Chem.* **75**, 1025 (1963). e) J. B. Wright, *J. Org. Chem.* **29**, 1905 (1964). f) W. J. Houlihan, US-Pat. 3 278 532 (1964). g) A. Ouchi und T. Moeller, *J. Org. Chem.* **29**, 1865 (1964). h) J. B. Wright, *J. Org. Chem.* **30**, 3960 (1965).

⁵ a) K. Winterfeld und W. Haering, *Arch. Pharm.* **295**, 621 (1962). b) Sidney Melamed und W. L. Croxall, US-Pat. 2 624 729 (1953).

⁶ E. Cohen und B. Klarberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 1994 (1962).

von **2** wurde zunächst in Äther in Gegenwart von Triäthylamin als HCl-Acceptor bei -70 bis -65° durchgeführt. Dabei entstand eine farblose Verbindung, Schmp. $213-214^\circ$, für die sich aus der Elementaranalyse überraschend die Summenformel $C_{15}H_{13}ClN_2$ ergab. Das Massenspektrum bestätigte das Molgewicht (256,7) und zeigte außerdem starke Peaks bei den folgenden Massenzahlen: $255 = M - 1$; $219 = 255 - 36$ (H, Cl) und bei $142 = 219 - 77$ (Phenylrest). Das IR-Spektrum (KBr-Preßling) weist eine starke NH-Bande bei 3200 cm^{-1} auf und das NMR-Spektrum (in Dimethylsulfoxid- d_6) zeigt ein 3H-Singulett bei $\delta = 2,02$ ppm, ein 1H-Singulett bei $\delta = 5,74$ ppm und 8 aromatischen Protonen entsprechende Signale zwischen 6,85 und 7,40 ppm. Das NH-Proton gibt im Spektrum kein deutliches Signal, verursacht aber in der Integrationskurve zwischen 5,8 und 6,7 ppm einen kontinuierlichen Anstieg, der 1 Proton entspricht und der nach H—D-Austausch mit D_2O auf etwa die Hälfte absank.

Auf Grund dieser Befunde kam nur die Struktur eines 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-1,2- bzw. -3,4-dihydrochinazolins (**5 a** bzw. **5 b**) in Frage. (Das 1,4-Dihydro-Isomere konnte ausgeschlossen werden, da 1,4-Dihydrochinazoline nur beständig sind, wenn die 1- und die 2-Stelle substituiert sind⁷.)



Der eindeutige Beweis für die Struktur **5 b** wurde auf chemischem Wege erbracht.

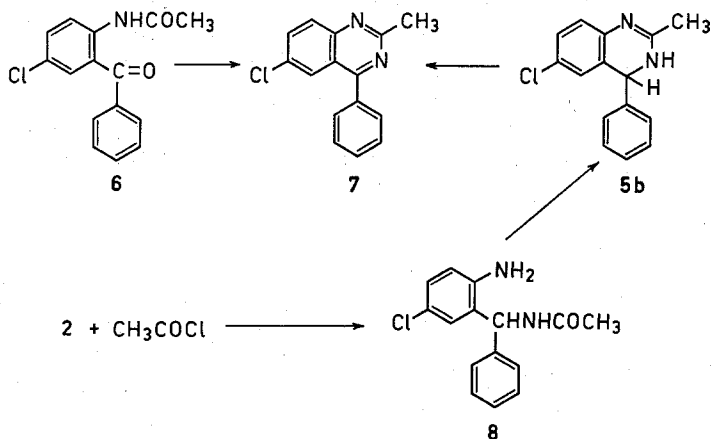
Zunächst wurde das Vorliegen des Chinazolin-Ringsystems bewiesen, indem **5 b** oxydiert wurde, wobei 6-Chlor-2-methyl-4-phenylchinazolin (**7**) entstand, das identisch war mit dem aus 2-Acetylamino-5-chlorbenzophenon (**6**) durch Ringschluß mit Ammoniak erhaltenen Produkt. Die Oxydation von **5 b** wird, wie dünnschichtchromatographisch festgestellt werden konnte, auch schon, vor allem in Lösung, durch den Luftsauerstoff bewirkt.

Ein Hinweis, daß die Verbindung die Struktur **5 b** besitzt, ergibt sich aus ihrer Farblosigkeit: während nämlich das 6-Chlor-4-phenyl-1,2-dihydrochinazolin gelb ist⁸ und folglich auch dessen 2-Methylderivat

⁷ R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. **6**, 366.

⁸ O. Hromatka, M. Knollmüller und D. Binder, *Mh. Chem.* **100**, 872 (1969).

gefärbt sein sollte, sind das 6-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin⁹ und andere 3,4-Dihydrochinazoline¹⁰ farblos.



Es wurde daher durch Cyclisierung von N-(2-Amino-5-chlorbenzyl)hydril)acetamid (8) — ein Weg, der allgemein zu 3,4-Dihydrochinazolinen führt¹¹ — das 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin synthetisiert, dessen Identität mit der vorliegenden Verbindung durch depressionslosen Mischschmelzpunkt und Übereinstimmung der IR-Spektren bewiesen wurde*.

Daß in 8 die Acetylgruppe tatsächlich an die aliphatische und nicht an die aromatische Aminogruppe gebunden ist, wurde gezeigt, indem 8 diazotiert wurde: dabei wurde kein Stickstoff entwickelt, sondern ein Diazoniumsalz gebildet, das mit 2-Naphthol-3,6-disulfonsäure zu einem orangefarbenen Farbstoff kuppelte.

Führt man die Cyclisierung von 2 → 4 in der Weise durch, daß man 2 in Pyridin löst und eine Lösung von SO₂Cl₂ in Äther unter Kühlung zutropft, dann entsteht neben 4 (23%) ebenfalls 5 b (31%); tropft man jedoch SO₂Cl₂ in CHCl₃ oder CCl₄ unter sonst gleichen Bedingungen zu, dann erhält man nur 4 und kein 5 b.

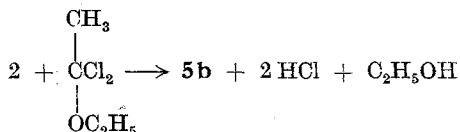
* 5b wurde in der Zwischenzeit auch von H. Oelschläger und H. Hoffmann [Arch. Pharm. **300**, 817 (1967)] beschrieben. Die Autoren geben einen Schmp. von 211–212° an. Das abgebildete IR-Spektrum stimmt mit dem von 5b völlig überein. Unterschiede treten jedoch auf in der Lage der Signale im NMR-Spektrum, die wohl durch die Verschiedenheit des Lösungsmittels, das an der genannten Stelle nicht angegeben ist, bedingt sein dürften.

⁹ M. Knollmüller, 2. Mitt. dieser Reihe, in Vorbereitung.

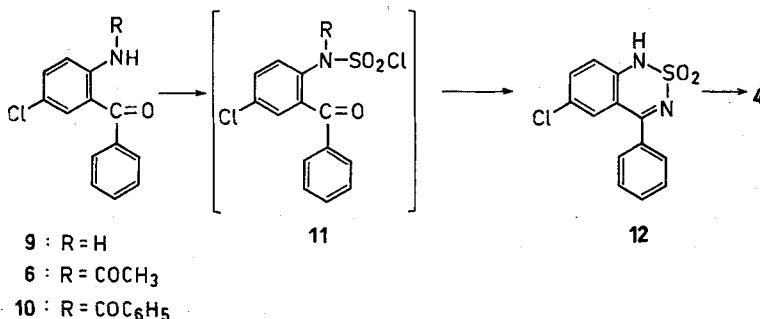
¹⁰ W. Ried und P. Stahlhofen, Chem. Ber. **87**, 1814 (1954).

¹¹ S. Gabriel und R. Jansen, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2807 (1890); **24**, 3091 (1891).

Die Entstehung von **5 b** läßt sich nur so erklären, daß der Äther, der übrigens in der Literatur häufig als Lösungsmittel für Umsetzungen mit Sulfurylchlorid angegeben wird, unter Chlorierung angegriffen wird¹² und daß das entstehende Chlorierungsprodukt nach etwa folgender Gleichung mit **2** weiterreagiert:



Eine weitere Möglichkeit, zur Verbindung **4** zu gelangen, besteht darin, daß man 2-Amino-5-chlorbenzophenon (**9**) oder dessen N-Acetyl- (**6**) bzw. N-Benzoylderivat (**10**) zuerst mit Sulfurylchlorid zur Reaktion bringt und die entstehenden N-Sulfochloride (**11**), die nicht isoliert wurden, mit Ammoniak cyclisiert. Dabei wird im Falle der Verbindungen **6** und **10** gleichzeitig der Acylrest abgespalten und man erhält in allen drei Fällen 6-Chlor-4-phenyl-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxid (**12**), das sich durch Hydrierung mit Raney-Ni quantitativ in **4** überführen läßt. **12** tritt in zwei Kristallmodifikationen auf, deren Schmelzpunkte bei 187—188,5° bzw. bei 206—208° liegen*.



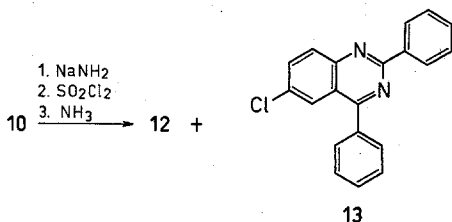
Zunächst wurde **10** nach Überführen in das Na-Salz analog zur Herstellung von Acetanilid-N-sulfochlorid¹³ mit SO_2Cl_2 umgesetzt und anschließend NH_3 einwirken gelassen. Dabei entstand neben **12** das bekannte 6-Chlor-2,4-diphenylchinazolin (**13**)¹⁴.

* *J. B. Wright*^{4b}, der **13** durch Kondensation von **9** mit Sulfamid erhielt, gibt einen Schmp. von 206—208° an.

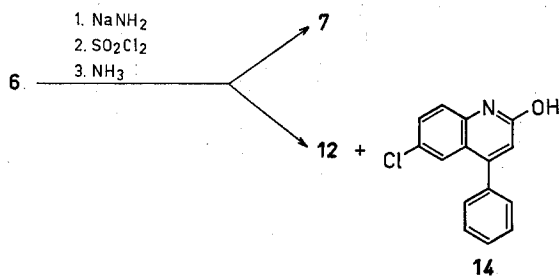
¹² *I. Dunsten* und *J. V. Griffiths*, *Chem. & Ind.* **1966**, 73.

¹³ *Houben-Weyl*, *Methoden d. Org. Chem.*, Bd. **11/2**, 694 (1958).

¹⁴ *K. Dziejowski* und *L. H. Sternbach*, *Bull. internat. acad. Polon., Classe Sc. math. nat.* **1935 A**, 333; *Chem. Abstr.* **30**, 2972¹ (1936).



Geht man von der Acetylverbindung 6 aus und verfährt in analoger Weise, dann entsteht je nach Reaktionstemperatur entweder in hoher Ausbeute 7 oder 12 und eine farblose Verbindung vom Schmp. 263—264°, der auf Grund der Elementaranalyse die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ zukommt und für die aus dem NMR- und Massenspektrum die Struktur des 6-Chlor-2-hydroxy-4-phenylchinolins (14) abgeleitet wurde.



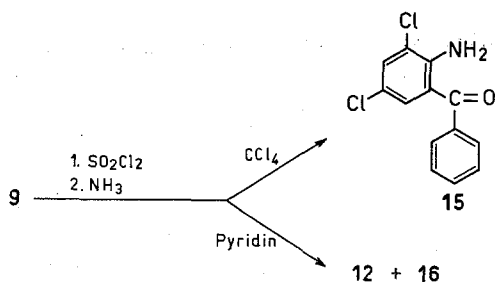
Bezüglich der Umsetzung von 9 mit SO_2Cl_2 waren Komplikationen zu erwarten, da aromatische Amine von SO_2Cl_2 leicht im Kern chloriert werden¹⁵; N-Sulfochloride aromatischer Amine sind nicht bekannt¹⁶.

Beim Ausführen der Reaktion in CCl_4 trat auch tatsächlich Kernchlorierung ein und es wurde 2-Amino-3,5-dichlorbenzophenon (15) erhalten, das durch Vergleich mit einer nach¹⁷ hergestellten Probe identifiziert wurde. Verwendet man Pyridin als Lösungsmittel und arbeitet bei tiefer Temperatur, dann erhält man 12. Als Nebenprodukt wurde eine Verbindung (16) vom Schmp. 214—216° isoliert, der auf Grund der Elementaranalyse die Summenformel $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3$ und auf Grund des Massenspektrums das auf diese Formel stimmende Molekulargewicht von 444 zukommt und deren Struktur noch weiter untersucht wird.

¹⁵ L. Wenghöffer, J. prakt. Chem. [2] **16**, 448 (1877).

¹⁶ L. Denivelle, Bull. soc. chim. France [5] **3**, 2147 (1936).

¹⁷ L. H. Sternbach, E. Reeder, O. Keller und W. Metlesics, J. Org. Chem. **26**, 4488 (1961).



Experimenteller Teil

PÄ = Petroläther, *TÄÄ* = Triäthylamin, *DC* = Dünnschichtchromatogramm. Die Analysensubstanzen wurden 1 Stde. bei 100° und 10 Torr über P_2O_5 getrocknet.

2-Amino-5-chlorbenzhydrilamin (2)

Die Mischung von 25,6 g 2-Amino-5-chlorbenzophenonoxim, 40 g Zinkstaub, 600 ml konz. NH_3 , 5 g Ammoniumacetat und 150 ml Äthanol wurde 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, weitere 10 g Zinkstaub zugegeben und noch 1 Stde. gekocht. Es wurde abgesaugt und 200 ml Flüssigkeit abdestilliert. Nach Zugabe von 30 ml 50proz. NaOH wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Durch Extraktion mit verd. HCl , Freisetzen der Base mit NaOH und Ausäthern wurden 22,75 g **2** (94% d. Th.) als zähes Öl erhalten.

N,N'-Ditosyl-2-amino-5-chlorbenzhydrilamin (3)

13,95 g **2** wurden in 50 ml Pyridin gelöst und portionenweise mit 26 g Tosylchlorid versetzt. Nach Kühlen des Gemisches wurde in überschüss. 6*n*- HCl gegossen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt lieferte nach Waschen mit 2*n*- HCl , Trocknen und Eindampfen 25,38 g (78,5% d. Th.) **3** in Form blaßgelber Kristalle. Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 181,5 bis 182,5°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Ber. C 59,93, H 4,66. Gef. C 59,86, H 4,57.

6-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxid (4)

a) Aus **2** und SO_2Cl_2

Die Lösung von 46,55 g **2** in 500 ml absol. Pyridin wurde im Verlauf von 80 Min. tropfenweise mit 27,0 g SO_2Cl_2 in 50 ml absol. CHCl_3 unter heftigem Rühren versetzt, wobei die Temp. bei -7 bis -10° gehalten wurde. Nach 3täg. Stehen bei Raumtemp. wurden 10 ml Wasser zugegeben, bei vermind. Druck eingedampft und der Rückstand mit Äther und verd. NaOH aufgenommen. Nach Trennung der Schichten wurde mehrmals abwechselnd mit verd. NaOH und Wasser ausgeschüttelt, filtriert und angesäuert. Durch Extrahieren mit Äther wurden 24,85 g (42% d. Th.) **4** als rasch kristallisierendes Öl erhalten. Aus Methanol/Wasser farblose, glänzende Plättchen, Schmp. 150—151,5°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 52,97, H 3,76, N 9,50, S 10,88.
Gef. C 53,13, H 3,65, N 9,42, S 11,11.

b) *Durch Hydrierung von 12*

0,50 g **12** wurden in 30 ml absol. Äthanol gelöst und in Gegenwart von Raney-Ni W6 bei geringem Überdruck in einer Schüttelapparatur bis zur Aufnahme der berechneten H₂-Menge hydriert (1 Stde.). Ein DC (Äther/PÄ = 1 : 1) zeigte nur einen Fleck mit gleichem R_f-Wert wie das nach a) hergestellte **4**. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde eingedampft und aus Benzol umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 148—149°. Der Mischschmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

*6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin (5b)*a) *Aus 2*

Die Mischung von 4,30 g **2** und 3,70 g TÄÄ in 100 ml absol. Äther wurde auf — 70° abgekühlt und die Lösung von 2,32 g SO₂Cl₂ in 30 ml absol. Äther unter Rühren so rasch zugetropft, daß die Temperatur nicht über — 65° stieg (20 Min.). Es wurde 30 Min. bei — 65° weitergerührt und dann 4 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Es wurde mit Äther verdünnt, mit verd. HCl geschüttelt (Lösung A) und mit verd. NaOH mehrmals extrahiert. (Durch Ansäuern der vereinigten NaOH-Extrakte konnte kein **4** erhalten werden.) Die Ätherlösung wurde eingedampft, der teilweise kristalline Rückstand mit wenig Äther digeriert und abgesaugt: 1,80 g (38% d. Th.) **5b**. Für die Analyse wurde aus Essigester umkristallisiert: farblose Plättchen, Schmp. 213—214°.

C₁₅H₁₃ClN₂ (256,7). Ber. C 70,18, H 5,10, N 10,91.

Gef. C 70,07, H 4,88, N 10,82.

Molgew. (massenspektrometrisch): 256.

Aus der Lösung A schieden sich bei längerem Stehen 0,20 g **5b**-Hydrochlorid ab. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 310—312° (Zers.).

C₁₅H₁₃ClN₂ · HCl. Ber. C 61,45, H 4,81, N 9,55.

Gef. C 61,28, H 4,44, N 9,12.

b) *Aus 8*

1,0 g **8** wurden in 20 ml Äthanol gelöst, mit 7 Tropfen konz. HCl versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Ein DC (Äther) zeigte, daß kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden war. Es wurde eingedampft, in Essigester aufgenommen, mit verd. NaOH geschüttelt, eingedampft und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: farblose, glänzende Plättchen vom Schmp. 213 bis 215°. Der Mischschmp. mit dem unter a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression, die IR-Spektren stimmten völlig überein.

6-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxid (4)
und 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin (5b)

22,5 g **2** wurden in 430 ml absol. Pyridin gelöst und in 75 Min. mit 15,0 g SO₂Cl₂ in 100 ml absol. Äther unter Rühren tropfenweise versetzt, wobei die Temp. zwischen — 5° und — 2° gehalten wurde. Nach Stehen über Nacht wurden 50 ml Wasser zugegeben und bei vermind. Druck eingedampft. Nach Aufnehmen in Äther wurde mehrmals mit verd. NaOH ausgeschüttelt, der Äther verdampft und die verbleibenden 5,9 g **5b** (23,4% d. Th.) aus Äthanol umkristallisiert: farbl. Kristalle vom Schmp. 212—214°, deren Identität mi

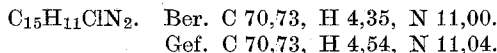
dem durch Cyclisierung von **8** erhaltenen **5 b** durch depressionslosen Mischschmp. und Übereinstimmung der IR-Spektren bewiesen wurde.

Durch Ansäuern der vereinigten NaOH-Extrakte mit Salzsäure und Ausschütteln mit Äther wurden 8,8 g (31% d. Th.) **4** in Form eines zähen Öles erhalten; beim Behandeln mit Äther farblose Kristalle, Schmp. 148—151°. Der Mischschmp. mit dem oben erhaltenen **4** zeigte keine Depression.

6-Chlor-2-methyl-4-phenylchinazolin (7)

a) Aus **6** und NH₃

1,0 g **6**, 10 ml flüss. NH₃ und 20 ml absol. Äthanol wurden im Bombenrohr 18 Stdn. auf 90° erhitzt. Nach Abdampfen des überschüss. NH₃ wurde ein DC gemacht (Äther/PÄ = 1 : 1), das eine einheitliche Verbindung anzeigte. Nach Einengen auf ein kleines Volumen kristallisierte **7** in farblosen Nadeln aus. Für die Analyse wurde aus Äthanol umkrist.: Schmp. 112—113°.



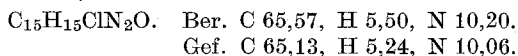
b) Durch Oxydation von **5 b**

Die Mischung von 0,5 g **5 b**, 15 ml Aceton und 1,3 ml 2*n*-NaOH wurde portionenweise mit der Lösung von 0,23 g KMnO₄ in 5 ml Wasser versetzt. Nach wenigen Minuten war die Lösung entfärbt. Nach Abtrennen des MnO₂ und Abdampfen des Acetons wurde mit Äther extrahiert. Durch Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Cyclohexan wurde **7** in farbl. Kristallen vom Schmp. 108—109° erhalten. Der Mischschmp. mit dem unter a) hergestellten **7** zeigte keine Depression.

N-(2-Amino-5-chlorbenzhydryl)acetamid (8)

Zu einer Mischung von 4,63 g **2**, 2,02 g TÄA und 40 ml absol. Äther wurde eine Lösung von 1,57 g Acetylchlorid in 20 ml absol. Äther innerhalb 30 Min. unter Rühren getropft. Es wurde 20 Min. stehengelassen, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gut gewaschen: 1,81 g. Aus Äthanol/Wasser wurde **8** in farblosen Nadeln erhalten, die für die Analyse 45 Min. bei 80° und 10 Torr über P₂O₅ getrocknet wurden, Schmp. 187—205°.

Im DC (Äther) wandert die Substanz als 1 Fleck. Das weite Schmelzintervall ist darauf zurückzuführen, daß beim Schmelzen teilweise Cyclisierung zu **5 b** eintritt, wie mittels eines DC festgestellt wurde.



6-Chlor-4-phenyl-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxyd (12)

a) Aus 2-Acetylamino-5-chlorbenzophenon (6)

Die Lösung von 5,47 g **6** in 70 ml absol. Benzol wurde mit 0,78 g NaNH₂ (als Suspension in Xylol) versetzt, worauf sofort NH₃-Entwicklung einsetzte. Nach 2täg. Stehen, wobei zeitweise gerührt wurde, wurden 2,70 g SO₂Cl₂ in 10 ml absol. Toluol in 30 Min. bei —3 bis 0° unter Rühren zuge-
tropft. Nach Stehen über Nacht wurde vom NaCl abgesaugt und bei vermind. Druck eingedampft. Das verbleibende Öl wurde mit 30 ml absol. Äther

digiert, wobei 0,95 g *6-Chlor-2-hydroxy-4-phenylchinolin* (**14**) ungelöst blieben. Aus Nitrobenzol farblose Nadeln, Schmp. 263—264°.

$C_{15}H_{10}ClNO$ (255,70). Ber. C 70,46, H 3,94, N 13,86.
Gef. C 69,92, H 3,77, N 13,85.

Mölgew. (massenspektrometrisch): 255.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): Das Signal des OH-Protons liegt bei $\delta = 6,72$ ppm, die 9 aromatischen Protonen treten als 1 Signal bei $\delta = 7,51$ ppm auf.

Das Filtrat von **14** wurde eingedampft und der Rückstand mit 10 ml flüss. NH_3 2 Tage im Bombenrohr umgesetzt. Nach Abdampfen des NH_3 wurde in Äther und verd. NaOH aufgenommen und mehrmals mit verd. NaOH ausgeschüttelt. Durch Ansäuern der alkalischen Extrakte und Extrahieren mit Äther wurden 0,18 g **12** erhalten. Aus Benzol hellgelbe Nadeln, Schmp. 187—188,5°.

$C_{13}H_9ClN_2O_2S$ (292,74). Ber. C 53,34, H 3,10, S 10,95.
Gef. C 53,33, H 3,07, S 10,79.

Mölgew. (massenspektrometrisch): 292.

Bei einem anderen Versuch wurde die Lösung von 5,47 g **6** in 40 ml absol. Benzol und 10 ml absol. Äther bei 0° mit 0,78 g feingepulvertem $NaNH_2$ versetzt und 45 Min. bei 0° gerührt. Anschließend wurden 2,70 g SO_2Cl_2 in 10 ml absol. Benzol unter Rühren so zugetropft, daß die Temp. nicht über — 2° stieg (40 Min.). Nach Stehen über Nacht wurde bei vermind. Druck eingedampft, der Rückstand mit 30 ml flüss. NH_3 versetzt und 10 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Verdunsten des NH_3 wurde in Äther aufgenommen und mehrmals mit verd. NaOH ausgeschüttelt. (Aus dieser alkalischen Lösung konnte kein **12** isoliert werden.) Durch Eindampfen der Ätherlösung wurden 4,52 g kristalliner Rückstand erhalten. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 112—113°, die durch depressionslosen Mischschmp. mit **7** und Vergleich der IR-Spektren als *6-Chlor-2-methyl-4-phenylchinazolin* identifiziert wurden.

b) *Aus 2-Benzoylamino-5-chlorbenzophenon* (**10**)

6,71 g **10** und 1,56 g $NaNH_2$ (als 50proz. Suspension in Xylol) wurden in 60 ml absol. Benzol bis zur Beendigung der NH_3 -Entwicklung (90 Min.) unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurden unter Rühren 2,70 g SO_2Cl_2 in 20 ml absol. Benzol innerhalb 20 Min. zugetropft, mit 10 ml flüss. NH_3 versetzt und 3 Tage im Bombenrohr bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abdampfen des NH_3 wurde mehrmals mit verd. NaOH und Wasser geschüttelt. Durch Ansäuern mit HCl und Extrahieren mit Äther wurden 2,1 g **12** erhalten. Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wäßr. K_2CO_3 -Lösung, Ausfällen mit HCl und Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser: gelbe Nadeln, Schmp. 206—208°.

$C_{13}H_9ClN_2O_2S$ (292,74). Ber. C 53,34, H 3,10, S 10,95.
Gef. C 53,04, H 2,74, S 10,95.

Mölgew. (massenspektrometrisch): 292.

Der Mischschmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt zeigt keine Depression.

Die Benzollösung wurde eingedampft, der Rückstand mit 150 ml Methanol aufgeköcht und vom Unlöslichen abfiltriert: 1,18 g *6-Chlor-2,4-diphenyl-*

chinazolin (**13**), das aus Äthanol in blaßgelben Nadeln kristallisierte, Schmp. 192—194° (Schmp. der Lit.¹⁴ 190,5°).

$C_{20}H_{13}ClN_2$ (316,79). Ber. C 75,83, H 4,15, N 8,84.

Gef. C 75,83, H 3,87, N 8,64.

Molgew. (massenspektrometrisch): 316.

c) Aus 2-Amino-5-chlorbenzophenon (**9**)

4,63 g **9**, gelöst in 40 ml absol. Pyridin, und 2,70 g SO_2Cl_2 , gelöst in 15 ml absol. Benzol, wurden aus zwei Tropftrichtern innerhalb 45 Min. unter Rühren in 20 ml absol. Pyridin eingetropft, wobei die Temp. bei -40° gehalten wurde. Es wurde mit 10 ml flüss. NH_3 versetzt und 2 Tage im geschlossenen Rohr bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Eindampfen wurde in Äther und Wasser aufgenommen und die Ätherphase mehrmals mit verd. NaOH ausgeschüttelt. Durch Ansäuern des NaOH-Extraktes und Extrahieren mit Äther wurden 1,7 g **12** erhalten. Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 206—208°. Der Mischschmp. mit den nach a) und b) erhaltenen Produkten zeigte keine Depression.

Durch Eindampfen der Ätherphase und Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol wurden 0,43 g gelbe Kristalle erhalten, die laut DC (Äther/ $P\dot{A}$ = 1:1) aus 3 Substanzen bestanden. Die Trennung erfolgte durch Säulenchromatographie an Al_2O_3 mit Benzol als Elutionsmittel. Es bildeten sich 3 Zonen, von denen die erste 0,22 g **16** lieferte; aus Methanol blaßgelbe Kristalle, Schmp. 214—216°.

$C_{26}H_{19}Cl_2N_3$ (444,36). Ber. C 70,28, H 4,31, Cl 15,86, N 9,46.

Gef. C 70,12, H 4,38, Cl 16,28, N 9,31.

Molgew. (massenspektrometrisch): 444.

Die zweite Zone gab 0,02 g Eindampfrückstand, der nicht näher untersucht wurde, und die dritte Zone lieferte 0,18 g Ausgangsprodukt.

Bei einem anderen Ansatz wurden die Lösungen von 4,63 g **9** in 80 ml absol. CCl_4 bzw. von 2,70 g SO_2Cl_2 in 30 ml absol. CCl_4 gleichzeitig unter Rühren in 50 ml absol. CCl_4 eingetropft, wobei die Temp. unter 2° gehalten wurde. Nach Zugabe der ersten Hälfte wurden 3 ml absol. Pyridin zugesetzt. Nach beendeter Zugabe (90 Min.) wurde über Nacht stehengelassen, vom Niederschlag abgesaugt und eingedampft: 4,78 g 2-Amino-3,5-dichlorbenzophenon (**15**). Aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 97—97,5°. Der Mischschmp. mit einer authentischen Probe¹⁶ zeigte keine Depression.

Für die Aufnahmen der NMR-Spektren danke ich Herrn Dr. *W. Silhan* vom Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien.

Für die Aufnahmen der Massenspektren der Verbindungen **5 b** und **12** danke ich Herrn Dr. *H. Egger* vom Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien, für die Aufnahme der Verbindungen **13** und **14** Herrn Dipl.-Ing. *K. Varmuza* vom Institut für Allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien.

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