

**Darstellung neuer Indandion-Analoga, 6. Mitt.:**  
Sulfonierung des Indandion-Analogons  
aus Diphensäureanhydrid und Phenyllessigsäure\*

Von

**M. Milošev und B. Aleksiev**

Aus dem Lehrstuhl für organische Chemie  
des Höheren Chemisch-technologischen Instituts, Sofia 56

(Eingegangen am 11. April 1970)

Durch Behandlung des aus Phenyllessigsäure und Diphensäureanhydrid synthetisierten Indandion-Analogons **1** mit Oleum wurden Salze von zwei Monosulfosäuren (**4 a** und **5 a**) hergestellt. Die IR- und UV-Spektralanalyse sowie einige chemische Umwandlungen deuten darauf hin, daß die Sulfogruppe in **4 a** die 6- und in **5 a** die 6'''-Stellung einnimmt. Aus der Sulfosäure **4** erhielt man nach Behandlung mit  $\text{SOCl}_2$  das Sulfochlorid (**7**), das mit Ammoniak leicht in das entsprechende Sulfonamid (**8**) übergeht.

*Preparation of New Indandione Analogues, VI.: Sulfonation of the Indandione Analogue from Diphenic Anhydride and Phenylacetic Acid*

After treatment with oleum of the indandione analogues **1** obtained from phenylacetic acid and diphenic anhydride, the salts of two monosulfo derivatives (**4 a** and **5 a**) were isolated. The UV and IR spectra, as well as some chemical conversions point out that the sulfo group in **4 a** is at the 6 position and at 6''' position in **5 a**.

From the sulfonic acid **4** and  $\text{SOCl}_2$  the sulfochloride **7** was obtained, which at the action of  $\text{NH}_3$  gave easily the corresponding sulfonamide (**8**).

In vorausgegangenen Mitteilungen<sup>1, 2</sup> wiesen wir nach, daß das Indandion-Analogon **1** (5,7-Dioxo-6-phenyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo-[a,c]cyclohepten), erhalten aus Diphensäureanhydrid und Phenyllessigsäure<sup>3</sup>, sein bewegliches Wasserstoffatom in 6-Stellung gegen unterschiedliche Substituenten (Cl, Br, SCN,  $\text{NO}_2$ ) leicht austauscht. Zwecks

\* 5. Mitt.: Mh. Chem. **100**, 2024 (1969).

<sup>1</sup> B. Aleksiev und M. Milošev, Mh. Chem. **100**, 1401 (1969).

<sup>2</sup> B. Aleksiev und M. Milošev, Mh. Chem. **100**, 2024 (1969).

<sup>3</sup> B. Aleksiev und M. Milošev, Chem. Ber. **100**, 701 (1967).

Darstellung weiterer Derivate von **4** mit vermutlicher pharmakologischer Wirkung untersuchten wir die Umsetzungen des Indandion-Analogons mit sulfurierenden Agentien.

Die 1,3-Indandione (ausgenommen 1,3-Perinaphthindandion) werden bei Raumtemperatur mit Dioxan-Schwefeltrioxid oder einem Gemisch aus Schwefel- und Essigsäure sulfoniert, wobei die Sulfogruppe das bewegliche Wasserstoffatom der Methylengruppe ersetzt<sup>4, 5</sup>. Die 2-Arylindan-1,3-dione werden auch mit Chlorsulfonsäure sulfoniert, indem die Sulfogruppe je nach dem Lösungsmittel das Methinwasserstoffatom oder ein aromatisches Wasserstoffatom im Substituenten in 2-Stellung verdrängt<sup>6-8</sup>.

Im Unterschied zu den bislang erforschten Substitutionsreaktionen des Diketons **1** findet mit Schwefel- oder Chlorsulfonsäure unter den oben angegebenen Bedingungen überhaupt keine Sulfonierung statt; Variieren des Molverhältnisses Diketon/sulfonierendes Agens (von 1 : 1 bis 1 : 10) änderte daran nichts. Weder Wechsel des Lösungsmittels (Dioxan, Äther,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ , 1,2-Dichloräthan) noch dessen vollständige Entfernung aus dem Reaktionsgemisch, noch beliebig langes Erhitzen auf  $140^\circ$  führte zu einer Veränderung von **1**.

Bei der Umsetzung von **1** mit Schwefelsäure in Abwesenheit von Lösungsmittel fiel im Temperaturbereich  $170\text{--}200^\circ$  ein schwefelhaltiger harziger Stoff an, aus dem wir kein bestimmtes Produkt isolieren konnten.

Das Erhitzen von **1** mit Chlorsulfonsäure führte zum bereits beschriebenen Triketon **2**. Im Hinblick auf die Tatsache, daß das dem Produkt **1** ähnliche Perinaphthindan-1,3-dion sich erst unter härteren Bedingungen (Temperaturerhöhung auf  $70\text{--}80^\circ$ ) mit Dioxan-Schwefeltrioxid sulfonieren läßt, versuchten wir die Sulfonierung von **1** mit Oleum. Bei Raumtemperatur führten alle Versuche unabhängig von der Oleumkonzentration selbst nach 48 Stdn. zu keinem schwefelhaltigen Produkt — **1** blieb stets unverändert. Erst der Einsatz von 22%igem Oleum in Abwesenheit eines Lösungsmittels bei  $70\text{--}80^\circ$  bei dem Molverhältnis Diketon/Oleum 1 : 10 führte zu einem wasserlöslichen Produkt, aus dem wir durch Ausfällen die Sulfonsäure erhielten. Wird die Konzentration des Oleums von 22 auf 13% herabgesetzt, dann ist die Temperatur auf  $115\text{--}120^\circ$

<sup>4</sup> E. Gudriniece, E. Dreimanis und G. Vanag, Dokl. Akad. Nauk SSSR **110**, 786 (1956).

<sup>5</sup> E. Gudriniece, A. Jevinsh und G. Vanag, J. obschtsch. Chim. **28**, 95 (1958).

<sup>6</sup> A. Strakov, E. Gudriniece, A. Jevinsh und G. Vanag, J. obschtsch. Chim. **30**, 3987 (1960).

<sup>7</sup> A. Strakov, G. Vanag und E. Gudriniece, J. obschtsch. Chim. **31**, 906 (1961).

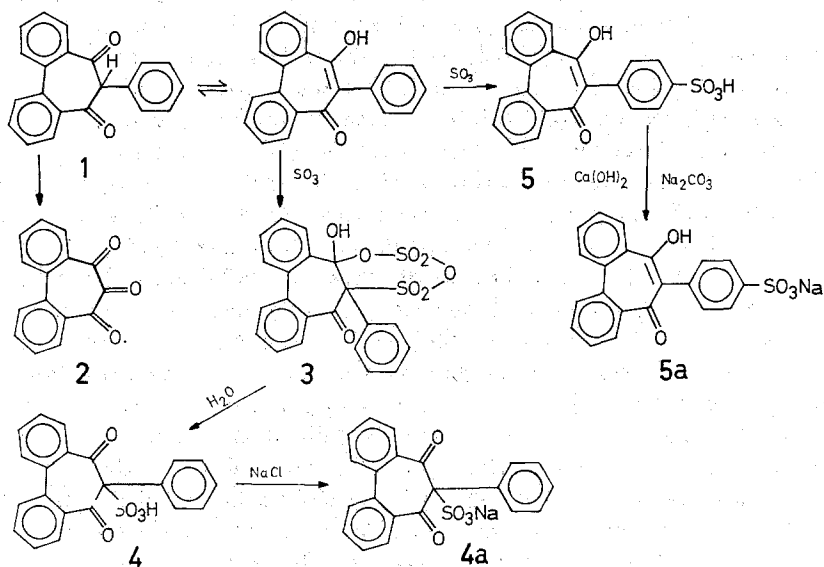
<sup>8</sup> A. Strakov, J. Lineberg, O. Neiland, E. Gudriniece, A. Veis und G. Vanag, Izv. Akad. Nauk Latv. SSR **1963**, 50.

zu erhöhen und das Erhitzen auf 3 Stdn. zu verlängern, um ein wasserlösliches Produkt erhalten zu können.

Je nach Art der Abtrennung des Natriumsalzes der gebildeten Sulfosäure erhielten wir zwei Produkte: ein hellgelbes, hochschmelzendes, kristallines Produkt (**4a**) und ein rotgefärbtes, hochschmelzendes Produkt (**5a**). Die Struktur der beiden Produkte wurde IR- und UV-spektroskopisch sowie durch Abbaureaktionen nachgewiesen.

Wie wir in vorausgegangenen Mitteilungen<sup>1,2</sup> zeigten, wird die Dicarboxylform von **1** bei der Substitution des Wasserstoffatoms in 6-Stellung stabilisiert, was sich durch das Auftreten von zwei entsprechenden Banden im IR-Spektralbereich über 1700/cm kundgibt.

Für das nichtsubstituierte Diketon in Lösung ist die Enolform kennzeichnend, in Kristallzustand stellt es ein konjugiertes Anion dar (vgl. untenstehendes Schema).



Im IR-Spektrum von **4a** erscheinen neben den für die Sulfogruppe charakteristischen Banden bei 1700–1705/cm auch solche, die der Dicarboxylform von **1** entsprechen, was zeigt, daß die Sulfogruppe dieses Abkömmlings das Wasserstoffatom in 6-Stellung ersetzt.

Das IR-Spektrum von **5a** berechtigt wohl zur Annahme, daß das bewegliche Wasserstoffatom in 6-Stellung nicht substituiert ist. In diesem Fall muß also die Sulfonierung im Phenyl- oder Diphenylrest stattgefunden haben. Da im Bereich über 1700/cm keine Absorptionsbande für eine Carbonylgruppe zu beobachten ist, und das Gesamtbild

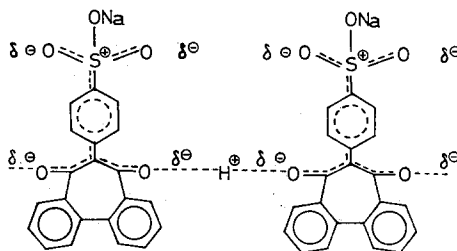
des Spektrums im Bereich 1600—1500/cm mit dem entsprechenden Spektralbereich von **1** im kristallinen Zustand übereinstimmt, muß auch **5 a** als konjugiertes Anion vorliegen. Daß **5 a** im Bereich 3200—3400/cm intensiv absorbiert, läßt sich durch das Vorliegen von Kristallwasser in dieser Verbindung erklären, das auch die Elementaranalyse anzeigt.

Die Stellung der Sulfo-Gruppe in **5 a** bestimmten wir auch durch Abbaureaktionen. Beim Abbau von **5 a** mit Alkalien entstehen Diphen-säure (auch als Anhydrid nachgewiesen) und p-Toluolsulfonsäure (als Anilid nachgewiesen).

Aus den vorstehenden Ausführungen folgt, daß beim Sulfonieren von **1** mit Oleum der Austausch des beweglichen Wasserstoffatoms gegen eine Sulfo-Gruppe mit der Sulfonierung des Phenylrestes einhergeht. Die Abtrennung der beiden Produkte ist dank der unterschiedlichen Wasser-löslichkeit der Na- und Ca-Salze von **4** und **5** leicht möglich. Bei allen Versuchen zur Darstellung von **4 a** wurde das Vorliegen von **5 a** nach Eindampfen der Mutterlauge zur Trockne und Behandlung des trockenen Rückstandes mit absolutem Alkohol IR-spektroskopisch sowie auf Grund der Produkte der alkalischen Zersetzung nachgewiesen und umgekehrt — nach Extraktion der getrockneten Calciumsulfat- und Calciumcarbonat-niederschläge mit absolutem Alkohol bei der Darstellung von **5 a** wurde **4 a** nachgewiesen.

Die für **4** und **5** vorgeschlagenen Strukturen stimmen mit den Aus-sagen der UV-spektroskopischen Analyse überein. Während **4 a** eine Absorptionsbande bei 235 m $\mu$ , d. h. in dem für die Carbonylform von 1,3-Indandion charakteristischen Bereich zeigt, absorbiert **5 a** ähnlich den Enol- und Anionenformen von 1,3-Indandionen bei 255 m $\mu$ <sup>8</sup>.

Die Übereinstimmung der Spektren von **5 a** und **1** in kristallinem Zustand legt die Vermutung nahe, daß im Kristallgitter von **5 a** im elektrischen Feld der Carbonylgruppen von zwei benachbarten Molekeln ein Proton zurückgehalten wird, wobei sich am Ausgleich der Elektronen-



dichte nicht nur die Carbonylgruppen beteiligen, sondern auch die Sulfo-Gruppe. Bei solchen Systemen ist man wohl kaum berechtigt, von

charakteristischen Gruppenfrequenzen zu sprechen<sup>9, 10</sup>. Die Einbeziehung der Sulfogruppe in den Bereich intensiver Konjugation erklärt den tiefen Farbton von **4 a** im Vergleich zu **1**.

Der Mechanismus der Sulfonierung von **1** mit Oleum wurde in der vorliegenden Arbeit keiner besonderen Untersuchung unterzogen. Die  $\beta$ -Diketone werden bekanntlich in der Enolform über ein intermediäres Anlagerungsprodukt sulfoniert<sup>11</sup>.

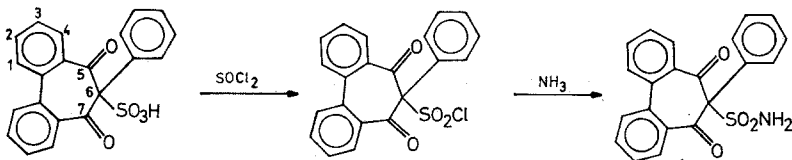
Da die Enolform des untersuchten Diketons zum größten Teil in Lösung auftritt, liegt es nahe, daß sie auch an der Sulfonierung teilnehmen muß.

Die Bildung des intermediären Anlagerungsproduktes **3** ist aber vermutlich sterisch gehindert. Die Reaktionstemperatur muß daher gesteigert werden, was jedoch das Übergreifen der Sulfonierung auf den aromatischen Kern begünstigt. Für diesen Ablauf der Umsetzung dürfte auch die viel stärkere Raumbeanspruchung durch die Sulfogruppe im Vergleich zu den übrigen Substituenten, die in den bisher erforschten Derivaten von **1** vertreten sind, verantwortlich sein.

Beim Erhitzen von **4 a** mit  $\text{PCl}_5$  auf  $60\text{--}70^\circ$  vollzieht sich neben der Umwandlung der Sulfonsäure in Sulfochlorid auch der Austausch der beiden Sauerstoffatome der Carbonylgruppe durch Chloratome unter Bildung des Pentachlorderivats **6**. Einen ähnlichen Angriff auf die Carbonylgruppe beobachtet man auch bei der Umsetzung der 6-Halogen-derivate von **1** mit Ammoniak unter Bildung des jeweiligen Ketamins<sup>2</sup>.

Die Umsetzung von **1** mit  $\text{PCl}_5$  führte hingegen zu dem früher<sup>1</sup> beschriebenen Monohalogenderivat 5,7-Dioxo-6-phenyl-6-chlor-dibenzo- $[a,c]$ cycloheptan.

Beim Erhitzen von **4** (erhalten durch Umkristallisation von **4 a** mit konz. Salzsäure) mit überschüssigem  $\text{SOCl}_2$  auf etwa  $100^\circ$  fiel das Sulfochlorid **7** an, das nach Versetzen mit Ammoniak in das Sulfonamid **8** überging. (Die pharmakologische Erforschung von **8** und anderen Indandionsulfonamid-Derivaten soll Gegenstand unserer nächsten Mitteilung dieser Reihe sein.)



Für die spektroskopischen Aufnahmen und ihre Auswertung schulden die Verfasser den Herrn *M. Arnaudov* und *I. Juchnovsky* Dank und Anerkennung.

<sup>9</sup> *A. Aren, O. Neiland und G. Vanag, Dokl. Akad. Nauk SSSR* **132**, 115 (1960).

<sup>10</sup> *R. Mecke und E. Funck, Z. Elektrochem.* **60**, Nr. 9/10, 1124 (1956).

<sup>11</sup> *W. Truce und C. Alfieri, J. Chem. Soc.* **72**, 2740 (1950).

### Experimenteller Teil

#### 1. Darstellung des Natriumsalzes der 5,7-Dioxo-6-phenyl-dibenzo[a,c]-cycloheptan-6-sulfonsäure (4 a)

Nach Versetzen von 9 g 22proz. Oleum mit 0,89 g (0,003 Mol) **1** wird das Gemisch 15 Min. auf 80° erhitzt und dann in 150 ml Wasser vergossen. Nach Abfiltrieren der wäßr. Lösung werden dem Filtrat 37 g NaCl zugesetzt. Der schlammige Niederschlag wird filtriert und getrocknet (Ausb. 0,76 g [63,3%]). Nach Umkristallisation aus absol. Äther fallen hellgelbe, bis 350° nicht schmelzende Kristalle an. IR-Banden (cm<sup>-1</sup>): 1200 (SO<sub>3</sub>H), 1700 und 1705 (C=O).

C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>SNa. Ber. S 8,01. Gef. S 8,00.

#### 2. Darstellung von 5,7-Dioxo-6-phenyl-dibenzo[a,c]-cycloheptan-6-sulfonsäure (4)

Nach Umkristallisation von **4 a** aus konz. HCl und 48stdg. Trocknen im Vakuumexsiccator fallen gelbe, bei 131—133° schmelzende Kristalle an.

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>S. Ber. S 8,47. Gef. S 8,80.

#### 3. Darstellung des Natriumsalzes der 5,7-Dioxo-6-phenyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[a,c]cyclohepten-6''-sulfonsäure (5 a)

Das Gemisch aus 9 g 22proz. Oleum und 0,89 g (0,003 Mol) **1** wird 15 Min. auf 80° erhitzt und dann in 150 ml Wasser eingegossen. Die abfiltrierte wäßr. Lösung wird mit einer Suspension von Calciumhydroxid auf pH 8,0 eingestellt (Farbumschlag nach Orangerot!). Das CaSO<sub>4</sub> wird abfiltriert und das Filtrat mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bis zum Aufhören der CaCO<sub>3</sub>-Abscheidung behandelt. Das rotgefärbte Filtrat wird im Wasserbad zur Trockne eingedampft (Ausb. 0,37 g, 31,0%); aus absolut. Äthanol hygroskopische, unterhalb 350° nicht schmelzbare Kristalle.

IR-Banden (cm<sup>-1</sup>): 1220 (SO<sub>3</sub>H), 1530, 1570, 1600 (ein System mit ausgeglichener Elektronendichte) und 3200—3450 (Kristallwasser-Molekül).

C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>SNa · H<sub>2</sub>O. Ber. S 7,66. Gef. S 7,73.

#### Alkalischemelze von 5 a

1,0 g **5 a**, 1,0 g NaOH und einige Tropfen Wasser werden im Probierringlas zum Schmelzen erhitzt, mit 5 ml Wasser versetzt und mit HCl angesäuert. Aus dem äther. Auszug der wäßr. Schicht fällt Diphensäure, Schmp. 228 bis 229°, an, die auch als Anhydrid durch Umsetzen mit Essigsäureanhydrid nachgewiesen wurde. Nach Abtrennen der Diphensäure wird die wäßr. Schicht zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit PCl<sub>5</sub> auf 50° erhitzt, das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit CCl<sub>4</sub> extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Anilin behandelt. Der Schmp. des erhaltenen p-Toluolsulfonsäure-anhydrids (100—103°) stimmt mit Literaturangaben überein.

#### 4. Darstellung des Sulfochlorids der 5,5,7,7-Tetrachlor-6-phenyl-dibenzo[a,c]cycloheptan-6-sulfonsäure (6)

0,40 g (0,001 Mol) **4 a** werden mit PCl<sub>5</sub> 30 Min. auf 70° erhitzt, auf Eis vergossen, abfiltriert und getrocknet. Nach Umkristallisation aus CHCl<sub>3</sub> fallen 0,24 g (80%) hellgelbe Kristalle, Schmp. 158—160°, an.

IR-Banden ( $\text{cm}^{-1}$ ): 890 (C—Cl-Bindung), 1180 ( $\text{SO}_3\text{H}$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_5\text{O}_2\text{S}$ . Ber. Cl 34,98, S 6,30. Gef. Cl 33,70, S 6,30.

5. *Darstellung des Sulfochlorids der 5,7-Dioxo-6-phenyl-dibenzo[a,c]-cycloheptan-6-sulfonsäure (7)*

Ein Gemisch aus 0,38 g (0,001 Mol) **4**, 5 ml  $\text{SOCl}_2$  und 2–3 Tropfen Dimethylformamid wird 3 Stdn. auf  $100^\circ$  erhitzt, das überschüss.  $\text{SOCl}_2$  im Vak. verdampft, der Rückstand einmal mit Wasser gewaschen und im Vak. getrocknet. Das wasserfr. Produkt (0,37 g, 96%) liefert aus  $\text{CHCl}_3$ /Petroläther gelbe Kristalle, Schmp.  $69\text{--}71^\circ$ .

IR-Banden ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1185 ( $\text{SO}_3\text{H}$ ), 1710 und 1715 (C=O).

$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClO}_4\text{S}$ . Ber. Cl 9,00, S 8,12. Gef. Cl 9,30, S 7,93.

6. *Darstellung von 5,7-Dioxo-6-phenyl-6-sulfanylamido-dibenzo[a,c]-cycloheptan (8)*

0,40 g (0,001 Mol) **7** werden in 40 ml Aceton gelöst und bei etwa  $0^\circ$  mit  $\text{NH}_3$  gesättigt. Man läßt die rote Lösung 24 Stdn. stehen und engt dann ein. Der Niederschlag (0,30 g, 80,0%) liefert nach Umkristallisation aus verd. Äthanol braunrote Kristalle, Schmp.  $175\text{--}177^\circ$ .

IR-Banden ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1170 ( $\text{SO}_3\text{H}$ ), 1670 (C=O), 3200–3360 ( $\text{NH}_2$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ . Ber. N 3,71, S 8,49. Gef. N 3,97, S 8,12.

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte mit dem *Kofler*-Heizmikroskop. Die IR-Spektren wurden mit UR-10, Zeiss, Jena (1 mm KBr-Küvette) in Nujol, die UV-Spektren mit dem Perkin-Elmer PE 137 in Äthanol aufgenommen.