

Über 1*H*-2,1,5-Benzothiadiazocine, 2. Mitt.

Von

O. Hromatka, M. Knollmüller, D. Binder,
H. Deschler und G. Schöllnhammer

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien *

(Eingegangen am 16. Februar 1968)

Es wird über die Synthese von trifluormethylsubstituierten 2-Vinylsulfonylaminobenzophenonen und deren Cyclisierung zu den entsprechenden 1*H*-2,1,5-Benzothiadiazocinderivaten berichtet.

The synthesis of trifluoromethyl substituted 2-vinylsulfonylaminobenzophenones and their cyclization to derivatives of 1*H*-2,1,5-benzothiadiazocine are reported.

In der 1. Mitteilung dieser Reihe¹ wurde berichtet, daß beim Umsetzen von 2-Aminobenzophenon mit β -Chloräthansulfochlorid in Gegenwart von Triäthylamin in guter Ausbeute das N-Vinylsulfonylderivat entsteht, während aus 5-Chlor-2-aminobenzophenon unter den gleichen Bedingungen überwiegend das N,N-Divinylsulfonylderivat gebildet wird. Es konnte gezeigt werden, daß dieses unterschiedliche Verhalten auf den —I-Effekt des Chlors zurückzuführen ist.

Da die CF₃-Gruppe sowohl in der m- wie in der p-Stellung einen wesentlich stärkeren elektronenanziehenden Effekt ausübt als das Chlor in der p-Stellung ($\sigma_m\text{CF}_3 = +0,42^2$, $\sigma_p\text{CF}_3 = +0,55^2$, $\sigma_p\text{Cl} = +0,227^3$), war zu erwarten, daß beim Umsetzen des 4- bzw. 5-Trifluormethyl-2-aminobenzophenons mit β -Chloräthansulfochlorid das Verhältnis Mono- : Divinylsulfonylderivat noch weiter zugunsten des letzteren verschoben

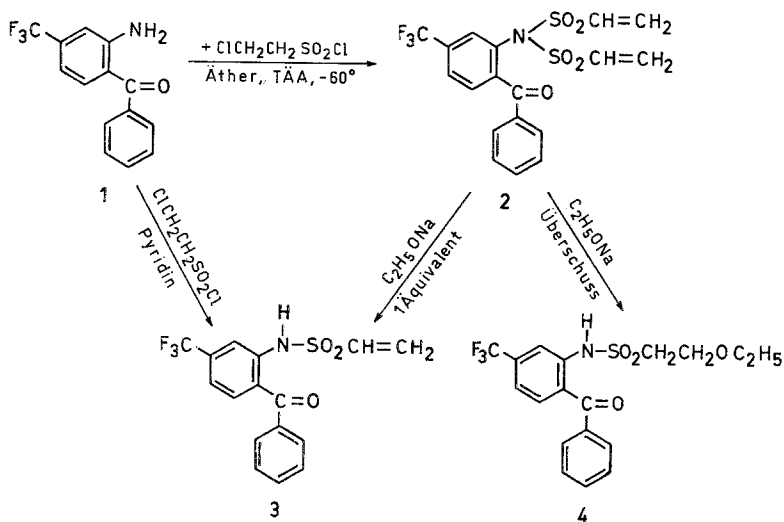
* A-1060 Wien VI, Getreidemarkt 9.

¹ O. Hromatka, D. Binder und M. Knollmüller, *Mh. Chem.* **99**, 1062 (1968).

² L. P. Hammett, *Physical Org. Chemistry*, McGraw Hill, New York 1940, 184—199.

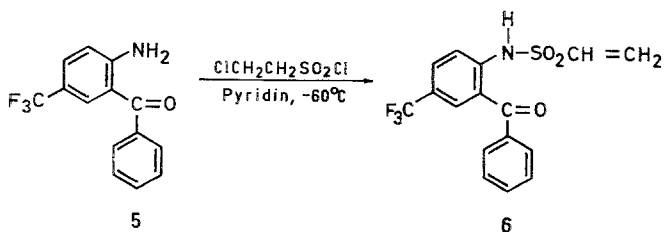
³ H. H. Jaffé, *Chem. Reviews* **53**, 191 (1953).

sein würde. Tatsächlich erhielten wir im Falle des 4-Trifluormethyl-2-aminobenzophenons (**1**) überhaupt kein Monoderivat, sondern ausschließlich 4-Trifluormethyl-2-divinylsulfonylaminobenzophenon (**2**).

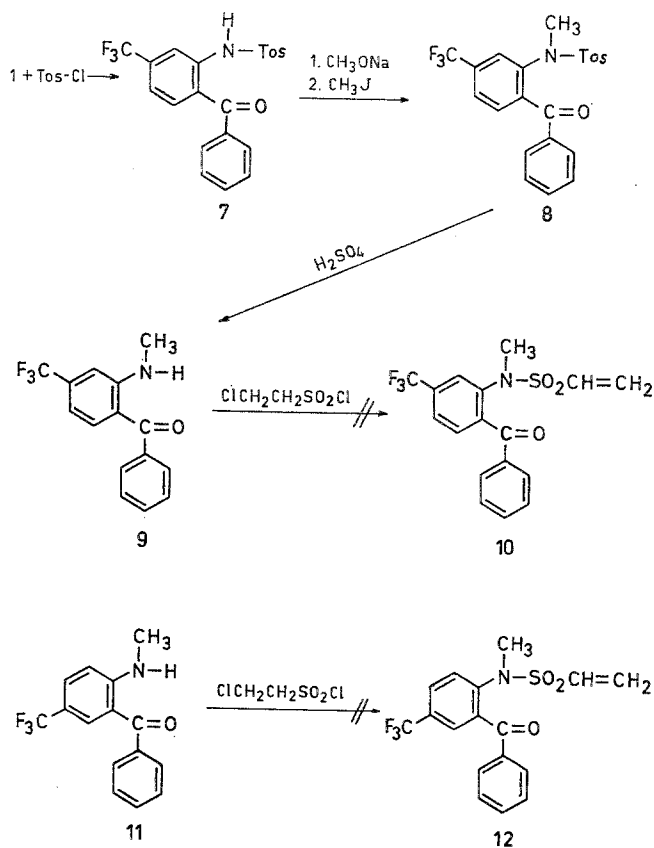


Es wurde nun versucht, durch Spaltung von **2** zum gewünschten **3** zu gelangen. In üblicher Weise werden Disulfonylamine durch Einwirken von überschüssiger Natriumalkohollösung gespalten. Diese Methode versagte jedoch im vorliegenden Fall, weil neben der Spaltung auch Addition eines Moleküls Äthanol an die Vinylgruppe von **3** erfolgt und sich quantitativ **4** bildet. Arbeitet man jedoch mit der äquimolaren Menge Natriumalkoholat, erhält man **3** in 53% Ausbeute.

Um das Entstehen der Divinylsulfonylverbindung zu vermeiden, wurde die Reaktion in Pyridin bei tiefer Temperatur durchgeführt. Diese Methode hatte sich schon bei der Umsetzung des 5-Chlor-2-aminobenzophenons bewährt¹ und sie lieferte auch im vorliegenden Fall die gewünschte Verbindung **3** und im Falle der Verwendung von 5-Trifluormethyl-2-aminobenzophenon (**5**) die Verbindung **6**.

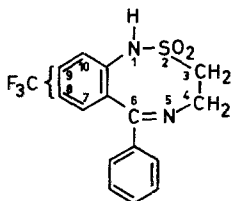


Die N-Methylderivate von **1** und **5** lassen sich mit β -Chloräthansulfochlorid nicht umsetzen. Weder aus 4-Trifluormethyl-2-methylaminobenzophenon (**9**), das nach Reaktionsschema B hergestellt wurde, noch aus 5-Trifluormethyl-2-methylaminobenzophenon (**11**) — zugänglich nach ⁴ — konnten die Vinylsulfonylderivate **10** bzw. **12** erhalten werden. Es wurden bei verschiedenen Reaktionsbedingungen (bei Anwesenheit von Triäthylamin in absol. Äther bei -60° , in absol. Pyridin bei -60° oder bei *Schotten—Baumann*-Bedingungen) immer die Ausgangsverbindungen zurückgewonnen.



Die Cyclisierung der Verbindungen **3** und **6** zu den 1*H*-2,1,5-Benzothiadiazocinen **13** und **14** erfolgte in der schon in der 1. Mitt. beschriebenen Weise durch längeres Einwirken von absol. alkohol. Ammoniak:

⁴ G. Saucy und L. H. Sternbach, *Helv. Chim. Acta* **45**, 2226 (1962).

13 : 9-CF₃14 : 8-CF₃

Experimenteller Teil

4-Trifluormethyl-2-divinylsulfonylaminobenzophenon (2)

2,65 g 4-Trifluormethyl-2-aminobenzophenon (1) wurden in 40 ml absol. Äther und 4,04 g Triäthylamin gelöst und bei -60° unter Rühren mit 3,24 g β -Chloräthansulfochlorid in 30 ml absol. Äther tropfenweise versetzt. Dann wurde 30 Min. weitergerührt, auf -20° erwärmen gelassen und mit 30 ml 6*n*-HCl versetzt. Nach Trennen der Schichten wurde die Ätherlösung mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Einengen schieden sich 2,15 g 2 in farblosen Kristallen aus; Schmp. $181-182^{\circ}$.

C₁₈H₁₄F₃NO₃S₂. Ber. C 48,54, H 3,17, N 3,14, S 14,40.

Gef. C 48,56, H 3,35, N 3,47, S 14,16.

4-Trifluormethyl-2-vinylsulfonylaminobenzophenon (3)

a) Aus 4-Trifluormethyl-2-aminobenzophenon (1)

Zu einer Lösung von 9,23 g 1 in 35 ml absol. Pyridin wurden bei -55 bis -60° 5,6 g β -Chloräthansulfochlorid unter Rühren im Verlauf von 30 Min. tropfenweise zugegeben, 30 Min. bei der gleichen Temp. weitergerührt, auf -20° erwärmen gelassen, 30 ml 6*n*-HCl zugegeben, gut durchgerührt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit 0,5*n*-NaOH ausgeschüttelt. Durch Ansäuern der vereinigten alkal. Extrakte und Ausschütteln mit Äther wurden 4,33 g 3 als gelbliches, rasch kristallisierendes Öl erhalten. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. $100-101^{\circ}$.

C₁₆H₁₂F₃NO₃S. Ber. C 54,08, H 3,40, N 3,94, S 9,02.

Gef. C 54,01, H 3,67, N 3,95, S 9,01.

b) Aus 4-Trifluormethyl-2-divinylsulfonylaminobenzophenon (2)

1,78 g (4 mMol) 2 wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst, 4 ml 1*n*-NaOCH₃-Lösung zugegeben und 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Versetzen mit 40 ml Wasser wurde der Alkohol abdestilliert, filtriert, mit 6*n*-HCl angesäuert und durch Extrahieren mit Äther 0,75 g 3 vom Schmp. $99-101^{\circ}$ erhalten. Der Mischschmp. mit dem unter a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

4-Trifluormethyl-2-(β -äthoxy)äthansulfonylaminobenzophenon (4)

1,1 g **2** wurden in einer Natriumalkoholatlösung — hergestellt aus 0,5 g Na und 40 ml absol. Äthanol — 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit 40 ml Wasser wurde der Alkohol abdestilliert, filtriert, mit 6*n*-HCl angesäuert und ausgeäthert. Durch Eindampfen der getrockneten Ätherlösung wurden 0,80 g **4** erhalten. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 66—67°.

$C_{18}H_{18}F_3NO_4S$. Ber. C 53,86, H 4,52, N 3,49, S 7,99.
Gef. C 53,70, H 4,58, N 3,39, S 7,92.

5-Trifluormethyl-2-vinylsulfonylaminobenzophenon (6)

45,0 g **5** wurden in 200 ml absol. Pyridin und 30 ml absol. Äther gelöst, bei — 50 bis — 40° 35,0 g β -Chloräthansulfochlorid in 20 Min. zugetropft und 1 Stde. bei — 30° weitergerührt. Nach Versetzen mit 500 ml 6*n*-HCl wurde mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit verd. NaOH ausgeschüttelt und die alkal. Lösung mit konz. HCl angesäuert. Dabei schied sich **6** als gelbliches Öl ab, das rasch kristallisierte: 28,19 g **6**; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 83—84°.

$C_{16}H_{12}F_3NO_3S$. Ber. C 54,08, H 3,40, N 3,94, S 9,02.
Gef. C 54,07, H 3,52, N 3,22, S 8,95.

*4-Trifluormethyl-2-(*p*-toluolsulfonyl)aminobenzophenon (7)*

2,65 g **1** und 1,9 g *p*-Toluolsulfochlorid wurden in 50 ml absol. Pyridin 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen auf das halbe Volumen wurde in Wasser gegossen und das ausgeschiedene Öl solange gerührt, bis es erstarrte. Es wurde abgesaugt, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert: 3,8 g **7**, farblose Kristalle, Schmp. 113,5—114,5°.

$C_{21}H_{16}F_3NO_3S$. Ber. C 60,14, H 3,84, N 3,34, S 7,64.
Gef. C 60,07, H 4,08, N 3,41, S 7,77.

*4-Trifluormethyl-2-(*N*-methyl-*N*-[*p*-toluolsulfonyl])aminobenzophenon (8)*

Die Lösung von 1,35 g **7** in 10 ml absol. Äthanol wurde mit 3,2 ml 1*n*-NaOCH₃-Lösung versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in DMF gelöst, CH₃J im Überschuß zugegeben und 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Eindampfen bei vermind. Druck wurde in CHCl₃ aufgenommen und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Durch Eindampfen der getrockneten CHCl₃-Lösung wurde **8** in praktisch quantit. Ausb. erhalten: farblose Kristalle, Schmp. 126—128°.

4-Trifluormethyl-2-methylaminobenzophenon (9)

Das bei vorstehendem Versuch erhaltene **8** wurde bei 105° in 50 ml 50proz. H₂SO₄ eingetragen und unter Rühren auf 145—150° erhitzt bis eine klare Lösung entstanden war (etwa 10 Min.). Sie wurde auf Eis gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Durch Säulenchromatographie (Al₂O₃, Petroläther/Benzol = 2 : 1) wurden 0,55 g **9** erhalten: gelbe Kristalle, Schmp. 100—102°.

$C_{15}H_{12}F_3NO$. Ber. C 64,51, H 4,33, N 5,02.
Gef. C 64,44, H 4,58, N 5,04.

6-Phenyl-9-trifluormethyl-3,4-dihydro-1H-2,1,5-benzothiadiazocin-2,2-dioxid (13)

3,55 g **3** in 100 ml absol. Äthanol wurden zu 200 ml gesätt. absol. alkohol. NH₃-Lösung getropft und 4 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das verbleibende Öl durch Behandeln mit absol. Äther zum Kristallisieren gebracht, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: 0,75 g farblose Kristalle, Schmp. 208—209°.

C₁₆H₁₃F₃N₂O₂S. Ber. C 54,23, H 3,70, N 7,91, S 9,05.
Gef. C 54,12, H 3,75, N 7,71, S 8,98.

6-Phenyl-8-trifluormethyl-3,4-dihydro-1H-2,1,5-benzothiadiazocin-2,2-dioxid (14)

Eine Lösung von 30,0 g **6** in 300 ml absol. Äthanol wurde innerhalb 30 Min. bei — 25 bis — 15° zu 310 g NH₃ in 1300 ml absol. Äthanol getropft. Nach achttäg. Stehen bei Raumtemp. wurde bei vermind. Druck auf etwa 100 ml eingengt und nach längerem Stehen abgesaugt: 21,2 g farblose Nadeln. Für die Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 243—244°.

C₁₆H₁₃F₃N₂O₂S. Ber. C 54,23, H 3,70, N 7,91, S 9,05.
Gef. C 54,24, H 4,01, N 7,53, S 9,28.

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