

1,3,2-Benzodioxathiine aus aromatischen Enaminonen

Werner Löwe* und Thomas Braden

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 18. Oktober 1990

Die bisher unbekannten 1,3,2-Benzodioxathiine **5**, **6** werden aus den Enaminonen **1**, **2** durch Reaktion mit Chlorsulfonsäure oder Oleum erhalten. Die Verbindungen **5**, **6** lassen sich in die Oxime **7**, **8**, in die Oximester **11**, **12**, in die 2,4-Dinitrophenylhydrazone **13**, **14** und in die Alkohole **15**, **16** überführen.

1,3,2-Benzodioxathilines from Aromatic Enaminones

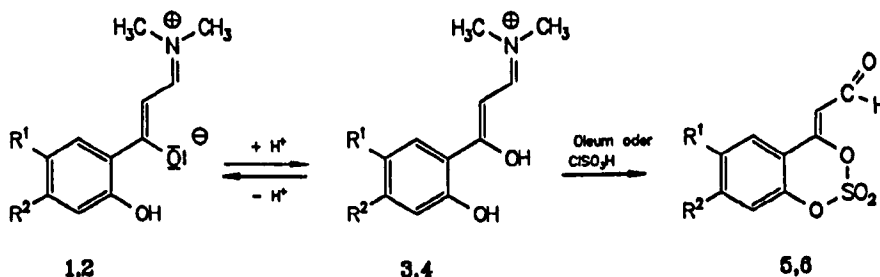
The hitherto unknown 1,3,2-benzodioxathiines **5**, **6** were synthesized from the enaminones **1**, **2** by reaction with chlorosulfuric acid or oleum. From the compounds **5**, **6** the oximes **7**, **8**, the oxime esters **11**, **12**, the 2,4-dinitrophenylhydrazones **13**, **14**, and the alcohols **15**, **16** were prepared.

Die Umsetzung aromatischer Enaminone mit Chlorsulfonsäure bewirkt bei Raumtemp. eine Chlorsulfonierung am Aromaten; bei höherer Temp. entstehen 1,2-Benzoxathiine mit einer Chlorsulfonylfunktion¹⁾. Diese Reaktionen laufen jedoch nur ab, wenn das Sulfonierungsmittel im Überschuß vorgelegt wird.

Wird dieses Verfahren umgekehrt, d.h. wird Chlorsulfonsäure zu den vorgelegten Enaminonen **1**²⁾ und **2**³⁾ hinzugegeben, so entstehen die bisher unbekannten bicyclischen Sulfate **5** und **6**.

auf tretenden SO₂-Banden. Die ¹H-NMR-Spektren von **5** und **6** zeigen Signale für die Aldehydprotonen als Dubletts bei 10.15 bzw. 10.14 ppm. Diese Protonen koppeln jeweils mit einem Methinproton, das bei 6.99 bzw. 6.87 ppm erscheint.

Die neuen Verbindungen **5** und **6** zeigen typische Carbonylreaktionen; so lassen sich die Oxime **7** und **8** sowie die 2,4-Dinitrophenylhydrazone **13** und **14** ohne Schwierigkeiten herstellen. Auch die Reduktion der Aldehydfunktion zu den Alkoholen **15** und **16** gelingt mit NaBH₄ problemlos.



	1,3,5	2,4,6
R ¹	H	CH ₃
R ²	Cl	H

Voraussetzung für die Bildung der Verbindungen **5** und **6** ist ein Angriff der Chlorsulfonsäure an beiden Hydroxylfunktionen der protonierten Enaminonform **3** und **4**. Die α,β -ungesättigte Aldehydgruppe entsteht durch Hydrolyse des Iminiumions.

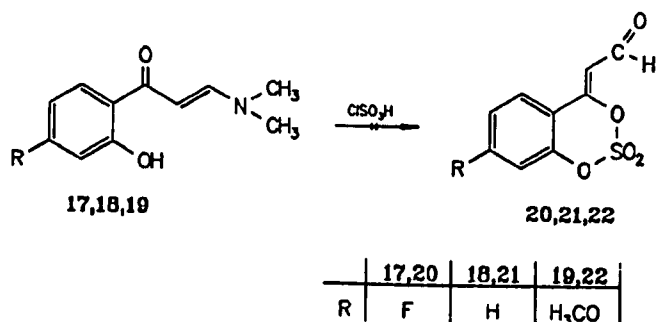
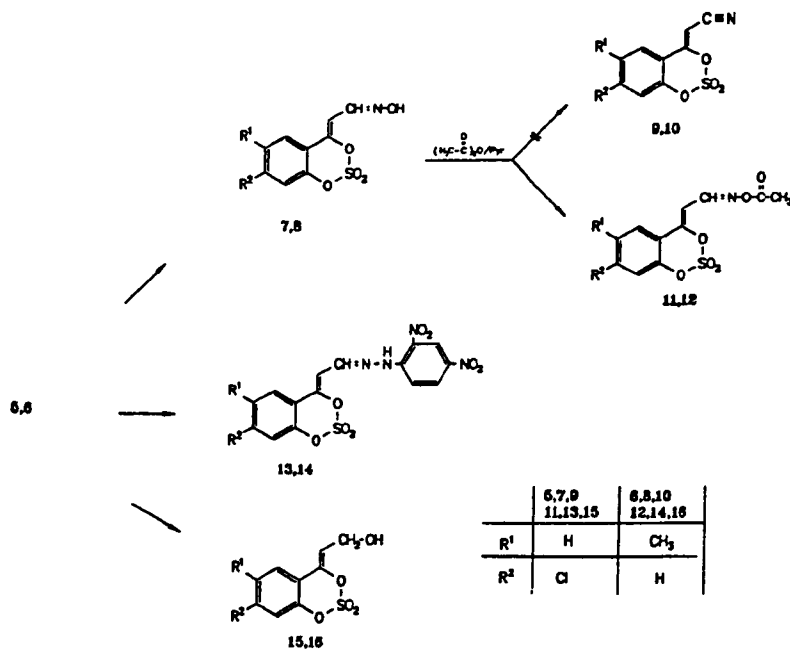
Die beschriebenen Benzodioxathiine lassen sich auch mit Oleum (65proz. SO₃) herstellen, wobei mit diesem Reagenz im Vergleich zur Verwendung von Chlorsulfonsäure bessere Ausbeuten erzielt werden. Diese Beobachtung bestätigt, daß für einen erfolgreichen Ablauf der Reaktion die Protonierung des Carbonylsauerstoffs durch das Reagenz von Bedeutung ist⁴⁻⁷⁾.

Deutlicher Hinweis auf die Existenz der Sulfate **5** und **6** sind die im IR-Spektrum bei 1440 und 1220 cm⁻¹ (**5**) bzw. bei 1435 und 1215 cm⁻¹ (**6**)

Hingegen ist es nicht möglich, die Oxime **7** und **8** mit Acetanhydrid/Pyridin zu den Nitrilen **9** und **10** umzusetzen; bei dieser Reaktion entstehen ausschließlich die Oximacetate **11** und **12**. Ebenso wenig lassen sich die Aldehydfunktionen zu Carbonsäuren oxidieren.

Beim Versuch, die exocyclische Doppelbindung der Verbindungen **5** und **6** sowie **15** und **16** zu hydrieren (H₂/Pd), konnten keine identifizierbaren Produkte mehr isoliert werden. Diese Beobachtung spricht für eine Stabilisierung des Sulfatringes durch die konjugierte Seitenkette.

Nicht alle untersuchten aromatischen Enaminone ließen sich zu Benzodioxathiinen umsetzen; aus den Verbindungen **17**⁸⁾, **18** und **19**⁹⁾ konnten keine cyclischen Sulfate **20-22** hergestellt werden.



Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korrigiert): Linström-Gerät.- Elementaranalysen: Perkin-Elmer 240 B und 240 C Elementar Analyser.- ¹H-NMR-Spektren: Bruker WM 250 und AC 300.- IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 197.- MS: Kratos MS 25 RF.

7-Chlor-4H-1,3,2-benzodioxathiin-4-ethenal-2,2-dioxid(5) und 6-Methyl-4H-1,3,2-benzodioxathiin-4-ethenal-2,2-dioxid(6)

a) 1.0 g (4.4 mmol) Enaminon 1² bzw. 1.0 g (4.9 mmol) Enaminon 2³ werden mit 4 ml Chlorsulfonsäure 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird auf zerstoßenes Eis gegossen, wobei ein Niederschlag anfällt. Die Suspension aus Wasserphase und Niederschlag wird nach 30 min vom Eis abgetrennt und filtriert. Aus dem Filtrat fällt die jeweilige Verbindung in feinen, nadelförmigen Kristallen an.

b) 1.0 g (4.4 mmol) 1 bzw. 1.0 g (4.9 mmol) 2 werden mit 6 ml Oleum (65% SO₃) versetzt und 1 h im geschlossenen Gefäß geführt. Aufarbeitung wie unter a), Umkristallisation aus Ethanol/Wasser.

5: Farblose Kristallnadeln, Schmp. 103°C, Ausb.: a) 320 mg (28%), b) 490 mg (43%).- C₉H₅ClO₃S (260.7) Ber. C 41.5 H 1.93 Gef. C 41.1 H 1.87.- IR (KBr): 1660 (CO); 1440, 1220 (SO₂) cm⁻¹.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 6.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H, =CH-); 7.68 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, arom. H-6); 7.90 (d, 1H, J = 1.8 Hz, arom. H-8); 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H, arom. H-5); 10.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H, -CHO).- ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 111.5 (d, 1C, =CH-); 112.7 (s, 1C, arom.); 119.8 (d, 1C, arom.); 126.7 (d, 1C, arom.); 128.0

(d, 1C, arom.); 140.9 (s, 1C, arom.); 149.6 (s, 1C, arom.); 157.0 (s, 1C, C-4); 186.8 (d, 1C, -CHO).- MS: m/z = 260 (100%, M⁺, ³⁵Cl).

6: Farblose Kristallnadeln, Schmp. 104°C, Ausb.: a) 223 mg (19%), b) 741 mg (63%).- C₁₀H₈O₃S (240.2) Ber. C 50.0 H 3.36 Gef. C 49.9 H 3.36.- IR (KBr): 1675 (CO); 1435, 1215 (SO₂) cm⁻¹.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 2.39 (s, 3H, CH₃); 6.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H, =CH-); 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H, arom. H-8); 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H, arom. H-7); 8.08 (s, 1H, arom. H-5); 10.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H, -CHO).- ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 20.9 (q, 1C, CH₃); 110.9 (d, 1C, =CH-); 113.8 (s, 1C, arom.); 119.1 (d, 1C, arom.); 125.9 (d, 1C, arom.); 135.9 (d, 1C, arom.); 137.7 (s, 1C, arom.); 147.8 (s, 1C, arom.); 158.3 (s, 1C, C-4); 187.2 (d, 1C, -CHO).- MS: m/z = 240 (29%, M⁺).

7-Chlor-4H-1,3,2-benzodioxathiin-4-ethenaldoxim-2,2-dioxid(7) und 6-Methyl-4H-1,3,2-benzodioxathiin-4-ethenaldoxim-2,2-dioxid(8)

200 mg (0.80 mmol) 5 bzw. 200 mg (0.85 mmol) 6 werden mit 400 mg Hydroxylammoniumchlorid in 10 ml Ethanol und 2.5 ml Wasser gelöst und 15 min rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen fallen farblose Niederschläge an, die aus Ethanol umkristallisiert werden.

7: Farblose Kristalle, Schmp. 178°C, Ausb.: 160 mg (76%).- C₉H₆ClNO₃S (275.7) Ber. C 39.2 H 2.19 N 5.1 Gef. C 38.7 H 2.07 N 5.0.- IR (KBr): 3315 (OH); 1650 (C=N); 1420, 1210 (SO₂) cm⁻¹.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 250 MHz): δ (ppm) = 7.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H, =CH-); 7.54 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, arom. H-6); 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H-8); 8.11 (d, J = 9.7 Hz, 1H, -CH=N); 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H, arom. H-5); 11.98 (s, 1H, OH, austauschb.).- MS: m/z = 275 (41%, M⁺, ³⁵Cl).

8: Farblose Kristalle, Schmp. 158°C, Ausb. 100 mg (47%).- C₁₀H₈NOS (255.3) Ber. C 47.1 H 3.55 N 5.5 Gef. C 46.9 H 3.46 N 5.5.- IR (KBr): 3315 (OH); 1650 (C=N); 1415, 1210 (SO₂) cm⁻¹.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 2.36 (s, 3H, CH₃); 7.14 (d, J = 9.8 Hz, 1H, =CH-); 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H, arom. H-8); 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H, arom. H-7); 8.02 (s, 1H, arom. H-5); 8.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H, -CH=N); 11.91 (s, 1H, OH, austauschb.).- MS: m/z = 255 (31%, M⁺).

Oximacetate 11 und 12, ausgehend von 7 und 8

50 mg (0.2 mmol) 7 bzw. 50 mg (0.2 mmol) 8 werden mit 0.5 ml Pyridin und 0.6 ml Acetanhydrid versetzt und 30 min bei 50°C erwärmt. Nach Ausgießen auf Eiswasser/Salzsäure fällt ein beige gefärbtes Produkt an, das aus Ethanol umkristallisiert wird.

11: Farblose Kristalle, Schmp. 153°C, Ausb. 31 mg (54%).- $C_{11}H_8ClNO_6S$ (317.7) Ber. C 41.6 H 2.54 N 4.4 Gef. C 41.3 H 2.43 N 4.4.- IR (KBr): 1760 (CO); 1650 (C=N); 1425, 1220 (SO_2) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 2.23 (s, 3H, CH_3); 6.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H, =CH-); 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H-8); 7.39 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, arom. H-6); 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H, arom. H-5); 8.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H, -CH=N).- MS: m/z = 317 (4%, M^+ , ^{35}Cl).

12: Farblose Kristalle, Schmp. 126°C, Ausb. 40 mg (69%).- $C_{12}H_{11}NO_6S$ (297.3) Ber. C 48.5 H 3.73 N 4.7 Gef. 48.5 H 3.68 N 4.8.- IR (KBr): 1765 (CO); 1645 (C=N); 1430, 1210 (SO_2) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.42 (s, 3H, CH_3); 6.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H, =CH-); 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H, arom. H-8); 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H, arom. H-7); 7.42 (s, 1H, arom. H-5); 8.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H, -CH=N).- MS: m/z = 297 (2.5%, M^+).

2,4-Dinitrophenylhydrazon 13 und 14, ausgehend von 5 und 6

400 mg (2 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin werden mit 2 ml konz. H_2SO_4 und 3 ml Wasser versetzt. Zu dieser Lösung werden 10 ml Ethanol zugesetzt und 100 mg (0.4 mmol) 5 bzw. 100 mg (0.4 mmol) 6 hinzugefügt. Die jeweils anfallenden orangefarbenen Niederschläge werden aus Essigester umkristallisiert.

13: Kristallnadeln, Schmp. 147°C, Ausb. 61 mg (36%).- $C_{15}H_9ClN_4O_8S$ (440.8) Ber. C 40.9 H 2.06 N 12.7 Gef. C 40.5 H 1.95 N 12.6.- IR (KBr): 3280 (NH); 1610 (C=N); 1430, 1215 (SO_2) cm^{-1} .- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H, =CH-); 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H, arom. H-6); 7.79 (s, 1H, arom. H-8); 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H, arom. H-6'); 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H, arom. H-5); 8.47 (d, J = 9.5 Hz, 1H, arom. H-5'); 8.87 (s, 1H, arom. H-3'); 8.96 (d, J = 9.3 Hz, -CH=N); 11.40-12.20 (s, br., 1H, NH, austauschb.).- MS: m/z = 440 (100%, M^+ , ^{35}Cl).

14: Kristallnadeln, Schmp. 244°C (Zers.), Ausb. 25 mg (26%).- $C_{16}H_{12}N_4O_8S$ (420.4) Ber. C 45.7 H 2.88 N 13.3 Gef. C 45.2 H 2.78 N 13.0.- IR (KBr): 3275 (NH); 1615 (C=N); 1420, 1215 (SO_2) cm^{-1} .- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$, 300 MHz): δ (ppm) = 2.38 (s, 3H, CH_3); 7.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H, =CH-); 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H, arom. H-8); 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H, arom. H-7); 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H, arom. H-6'); 8.08 (s, 1H, arom. H-5); 8.47 (dd, J = 2.3 Hz, J = 9.6 Hz, 1H, arom. H-5'); 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H, arom. H-3'); 8.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H, -CH=N); 11.88 (s, 1H, NH, austauschb.).- MS: m/z = 420 (96%, M^+).

7-Chlor-4H-1,3,2-benzodioxathiin-4-ethylidenol-2,2-dioxid(15) und 6-Methyl-4H-1,3,2-benzodioxathiin-4-ethylidenol-2,2-dioxid(16)

100 mg (0.4 mmol) 5 bzw. 100 mg (0.4 mmol) 6 werden in eine Lösung von 10 mg (0.25 mmol) $NaBH_4$ in 5 ml Isopropanol eingetragen und 1 h

bei Raumtemp. gerührt. Nach 24 h wird mit 6N HCl bis zur Beendigung der Gasentwicklung angesäuert und fünfmal mit je 10 ml Ether extrahiert. Der nach Vertreiben des Ethers anfallende Rückstand wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

15: Farblose Kristallnadeln, Schmp. 76°C, Ausb. 35 mg (33%).- $C_9H_7ClO_5S$ (262.7) Ber. C 41.2 H 2.69 Gef. C 40.9 H 2.55.- IR (KBr): 3296 (OH); 1415, 1215 (SO_2) cm^{-1} .- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$, 300 MHz): δ (ppm) = 4.27 (t, J = 6.48 Hz, 2H, CH_2); 5.21 (t, br., 1H, OH, austauschb.); 6.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H, =CH); 7.53 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.6 Hz, 1H, arom. H-6); 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H-8); 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H, arom. H-5).- MS: m/z = 262 (12%, M^+ , ^{35}Cl).

16: Farblose Kristallnadeln, Schmp. 87°C (Zers.), Ausb. 60 mg (35%).- $C_{10}H_{10}O_5S$ (242.3) Ber. C 49.6 H 4.16 Gef. C 49.5 H 4.22.- IR (KBr): 3575 (OH); 1420, 1200 (SO_2) cm^{-1} .- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$, 300 MHz): δ (ppm) = 2.35 (s, 3H, CH_3); 4.26 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH_2); 4.80-5.20 (br., 1H, OH, austauschb.); 6.48 (t, J = 6.4 Hz, 1H, =CH-); 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H, arom. H-8); 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H, arom. H-7); 7.85 (s, 1H, arom. H-5).- MS: m/z = 242 (15%, M^+).

1-(4-Fluor-2-hydroxyphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-ol(17)

15.0 g (0.1 mol) 4-Fluor-2-hydroxy-phenylethanon¹⁰⁾ werden mit 18.0 g (0.15 mol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal 1 h rückfließend erhitzt. Der verfestigte Ansatz wird in 50 ml Xylol aufgenommen. Die anfallende Festsubstanz wird aus Ethanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 136°C, Ausb. 24.0 g (77%).- $C_{11}H_{12}FNO_2$ (209.2) Ber. 63.2 H 5.78 N 6.7 Gef. C 63.1 H 5.77 N 6.7.- IR (KBr): 1630 (CO) cm^{-1} .- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$, 300 MHz): δ (ppm) = 3.00 (s, 3H, NCH_3); 3.22 (s, 3H, NCH_3); 5.93 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-2); 6.62-6.69 (m, 2H, arom. H-5, H-6); 7.93 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-3); 8.06 (s, 1H, arom. H-3); 15.20 (s, 1H, OH, austauschb.).- MS: m/z = 209 (42%, M^+).

Literatur

- 1 W. Löwe und Th. Braden, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 385 (1991).
- 2 R.B. Gammill, Synthesis 1979, 901.
- 3 W. Löwe und A. Kennemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 372 (1984).
- 4 H.E.A. Kramer, Liebigs Ann. Chem. 696, 28 (1966).
- 5 H.E.A. Kramer und R. Gompfer, Z. Phys. Chem. 43, 349 (1964).
- 6 G.H. Alt und A.J. Speziale, J. Org. Chem. 30, 1407 (1965).
- 7 H.E.A. Kramer und R. Gompfer, Tetrahedron Lett. 1963, 969.
- 8 B. Föhlich, Chem. Ber. 104, 348 (1971).
- 9 A. Kennemann, Dissertation, FU Berlin 1984.
- 10 C.T. Chang und F.C. Chen, J. Chem. Soc. 1961, 3155. [Ph890]