

SUMMARY

1. The synthesis of several new aromatic, sulfur containing epoxides *via* the equally unknown corresponding chlorohydrins is described.

2. Some properties and the stability of the new compounds have been investigated.

3. 4-Epoxyethyl-phenyl phenyl sulfide has been transformed into the diacetate of the corresponding glycol. Treated with hot diluted sulfuric acid this same epoxide gives rise to a mixture from which a dimerisation product – probably a dioxane derivative – has been isolated. With hexamethylene-1,6-diamine and phthalic anhydride, respectively, di-(4-epoxyethyl-phenyl) sulfide yields clear yellowish resins.

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

112. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

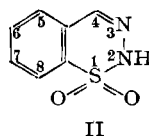
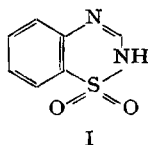
31. Mitteilung¹⁾

Benzo-1,2,3-thiadiazine mit hypotensiver und diuretischer Wirkung

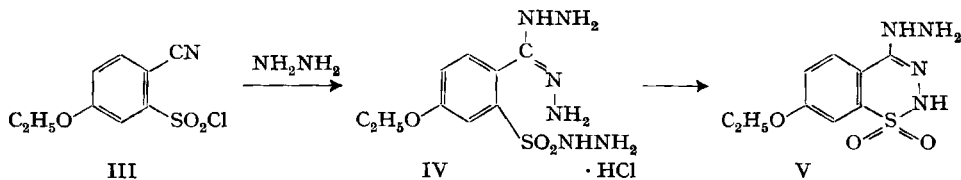
von P. Schmidt, K. Eichenberger und M. Wilhelm

(7. III. 62)

In den letzten Jahren ist das Benzo-1,2,4-thiadiazin-1,1-dioxid-Ringsystem I im Zusammenhang mit der salidiuretischen Wirkung, die verschiedene Vertreter dieser Klasse aufweisen²⁾, intensiv bearbeitet worden. Im Gegensatz dazu sind die schwerer zugänglichen Benzo-1,2,3-thiadiazin-1,1-dioxide II bis jetzt erst einmal



in der Literatur erwähnt worden³⁾. Wir haben deshalb die Synthese und die Eigenschaften des Ringsystems II näher untersucht. Dabei sind wir auf Derivate gestossen, die sich durch hohe hypotensive und zugleich diuretische Eigenschaften auszeichnen.



¹⁾ 30. Mitteilung, s. A. F. THOMAS & A. MARXER, *Helv.* 43, 469 (1960).

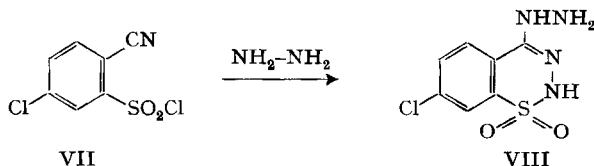
²⁾ L. H. WERNER, A. HALAMANDARIS, S. RICCA, L. DORFMAN & G. DE STEVENS, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1161 (1960); W. E. BARRETT, J. J. CHART & A. A. RENZI, *Arch. int. pharmacodynamie* 137, 325 (1961).

³⁾ E. SCHRADER, *J. prakt. Chem.* [2] 96, 183 (1917).

Als Ausgangsprodukt für ihre Synthese benützten wir *o*-Cyano-benzolsulfosäurechlorid-Derivate, die mit Hydrazin umgesetzt wurden.

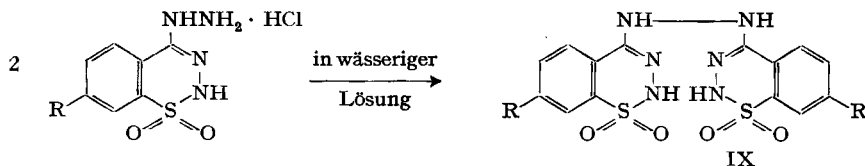
So behandelten wir 2-Cyano-5-äthoxy-benzolsulfosäurechlorid (III) mit einem Überschuss Hydrazin. Dabei reagierten sowohl die Cyano- als auch die Sulfosäure-Gruppierung unter Bildung des Hydrazidin-Derivates IV, das nachträglich leicht mit Salzsäure unter Abspaltung von Hydrazin zum 4-Hydrazino-7-äthoxy-benzo-1,2,3-thiadiazin-1,1-dioxid (V) ringgeschlossen werden konnte.

Setzte man aber 2-Cyano-5-chlor-benzolsulfosäurechlorid (VII) mit Hydrazin um, so gelangte man direkt zum ringgeschlossenen 4-Hydrazino-benzothiadiazin VIII.

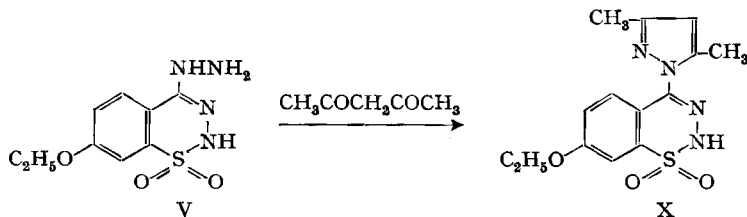


Die Synthese des Benzo-1,2,3-thiadiazin-Ringsystems scheint also über ein Hydrazidin IV zu verlaufen, das dann unter Abspaltung von Hydrazin in ein Benzo-1,2,3-thiadiazin übergeht.

Die oben beschriebenen 4-Hydrazino-benzo-1,2,3-thiadiazin-1,1-dioxide zeigen interessante Eigenschaften. Als freie Basen sind sie bei Raumtemperatur beständig, beim Erhitzen zersetzen sie sich aber plötzlich unter Verpuffung. Ihre Hydrochloride sind in Wasser löslich, gehen aber dabei allmählich unter Abspaltung von Hydrazin-dihydrochlorid in die Di-(benzo-thiadiazinyl)-hydrazine IX über.

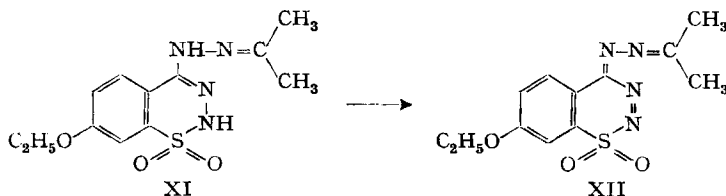


Die 4-Hydrazino-benzo-1,2,3-thiadiazin-1,1-dioxide zeigen die normalen Reaktionen von monosubstituierten Hydrazinen. So erhält man durch Umsetzung mit Acetylaceton 4-Pyrazolyl-(1)-Derivate X:



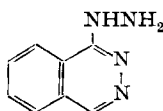
Die Umsetzung von 4-Hydrazino-7-äthoxy-benzo-1,2,3-thiadiazin-1,1-dioxid (V) mit Aceton führte, wie erwartet, zum entsprechenden Isopropyliden-Derivat XI, einer farblosen kristallinen Verbindung. Diese liess sich interessanterweise unter Verlust von 2 H-Atomen (davon das am N in 2-Stellung) in ein gelbgefärbtes Azin XII umwandeln. XII bildete sich schon bei längerem Kochen von XI in einem Lösungsmittel

in Anwesenheit von Luftsauerstoff, besser aber bei der Behandlung der Hydrazonlösung mit der berechneten Menge Wasserstoffsuperoxid.

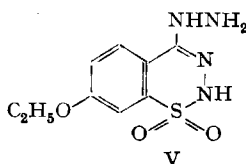


Das so erhaltene 4-(Isopropylidenamino-imino)-7-äthoxy-4*H*-benzo-1,2,3-thiadiazin-1,1-dioxid (XII) ist eine beständige Verbindung im Gegensatz zum Phtalazindion, das von CLEMENT⁴⁾ aus Phtalsäurehydrazid durch Oxydation mit Bleitetraacetat gewonnen wurde und das nur als 1,4-Dihydro-pyridazino[1,2-*b*]phtalazin-6,11-dion gefasst werden konnte.

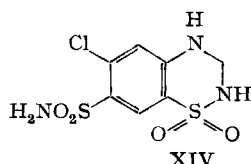
Abschliessend mag noch erwähnt werden, dass in V ein seltenes Beispiel dafür vorliegt, dass bei der Kombination zweier pharmakophorer Systeme in einer Molekel die Wirkungen beider erhalten bleiben: in diesem sowohl diuretisch als auch hypotensiv wirkenden 4-Hydrazino-7-äthoxy-benzo-1,2,3-thiadiazin-1,1-dioxid (V) ist sowohl eine dem bekanntesten, blutdrucksenkenden Apresolin® (XIII)⁵⁾ als auch eine dem diuretisch wirksamen Esidrex® (XIV)⁶⁾ ähnliche Struktur enthalten.



XIII



V



XIV

Experimentelles⁷⁾. - 2-Hydrazinosulfonyl-4-äthoxy-benzhydrazidin-hydrochlorid (IV): In eine Lösung von 2,5 g (0,05 Mol) Hydrazinhydrat in 20 ml wasserfreiem Äthanol wurden langsam 2,45 g (0,01 Mol) 2-Cyano-5-äthoxy-benzolsulfosäurechlorid eingetragen. Man erhitze dann 5 Min. auf 60°, wobei zuerst ein Öl ausfiel, das aber wieder in Lösung ging. Die Lösung wurde beim Abkühlen trüb; beim Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur fiel ein kristalliner Niederschlag aus, der abgenutscht und aus Äthanol umgelöst wurde; Smp. 145° (Zers.). Ausbeute: 2,4 g.

$C_9H_{17}O_3N_4ClS$ Ber. C 33,38 H 5,28 N 25,88 Cl 10,92%
 Gef. „ 33,46 „ 5,16 „ 26,19 „ 11,19%

4-Hydrazino-7-äthoxy-2*H*-1,2,3-benzothiadiazin-1,1-dioxid-hydrochlorid (V): 5 g 2-Hydrazinosulfonyl-4-äthoxy-benzolhydrazidin-hydrochlorid wurden mit 50 ml 7*N* äthanolischer Salzsäure und 250 ml wasserfreiem Äthanol auf 60° erhitzt. Man nutschte hierauf von ausgefallenem Hydrazin-dihydrochlorid ab, dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus Äthanol um; Smp. 191–192° (Zers.). Ausbeute: 4,5 g.

$C_9H_{13}O_3N_4ClS$ Ber. C 36,92 H 4,48 N 19,14 Cl 12,11 S 10,95%
 Gef. „ 36,99 „ 4,57 „ 19,40 „ 11,97 „ 10,80%

4-Hydrazino-7-chlor-2*H*-1,2,3-benzothiadiazin-1,1-dioxid (VIII): In eine Lösung von 2,5 ml (0,05 Mol) Hydrazinhydrat in 20 ml wasserfreiem Äthanol wurden langsam 2,35 g (0,01 Mol)

⁴⁾ R. A. CLEMENT, J. org. Chemistry 25, 1724 (1960).

⁵⁾ J. DRUEY & B. H. RINGIER, Helv. 34, 204 (1951).

⁶⁾ Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden in unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Dr. H. J. BEIN) durchgeführt.

⁷⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert.

2-Cyan-5-chlor-benzolsulfosäurechlorid eingetragen. Man erhitzte dann 5 Min. zum Sieden, liess erkalten und nutschte den ausgefallenen kristallinen Niederschlag ab. Letzterer wurde aus Äthanol umkristallisiert; Smp. 159° (Verpuffung). Ausbeute: 1,9 g.

$C_7H_7O_2N_2ClS$ Ber. N 22,71% Gef. N 22,59%

N, N'-Di-(7-äthoxy-1,1-dioxid-2H-1,2,3-benzothiadiazinyl-4)-hydrazin (IX): Eine Lösung von 20 g 4-Hydrazino-7-äthoxy-2H-1,2,3-benzothiadiazin-1,1-dioxid-hydrochlorid wurde 14 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei sich allmählich ein festes Produkt abschied. Man nutschte es ab, löste es in 2N Natronlauge, stellte mit 6N Salzsäure auf pH = 1 und nutschte von dem ausgefallenen Produkt ab; Smp. 195° (Zers.). Ausbeute: 4,5 g.

$C_{18}H_{20}O_6N_6S_2$ Ber. C 45,27 H 4,22 N 17,60 S 12,80%
Gef. „ 45,21 „ 3,99 „ 17,14 „ 13,24%

4-(3,5-Dimethylpyrazolyl-1)-7-äthoxy-2H-1,2,3-benzothiadiazin-1,1-dioxid (X): Eine Lösung von 8,4 g (0,033 Mol) 4-Hydrazino-7-äthoxy-2H-1,2,3-benzothiadiazin-1,1-dioxid und 3,4 g (0,034 Mol) Acetylaceton in 500 ml Äthanol wurde 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampfte dann im Vakuum zur Trockne ein und kristallisierte aus sehr wenig Äthanol um; Smp. 163–164°. Ausbeute: 6,2 g.

$C_{14}H_{18}O_3N_4S$ Ber. N 17,49% Gef. N 17,65%

4-*N'*-Isopropylidenhydrazino-7-äthoxy-2H-1,2,3-benzothiadiazin-1,1-dioxid (XI): 1 g 4-Hydrazino-7-äthoxy-2H-1,2,3-benzothiadiazin-1,1-dioxid wurde in 15 ml Aceton bei Zimmertemperatur gelöst, anschliessend wurde langsam im Vakuum das überschüssige Aceton abgedampft. Den Rückstand kristallisierte man aus wenig Äthanol um: 1 g weisse Kristalle, Smp. 150–152°.

$C_{12}H_{16}O_3N_4S$ Ber. C 48,63 H 5,44 S 10,82% Gef. C 48,62 H 5,46 S 10,65%

4-(Isopropylidenamino-imino)-7-äthoxy-4H-1,2,3-benzothiadiazin-1,1-dioxid (XII): Eine Lösung von 2,5 g (0,01 Mol) 4-Hydrazino-7-äthoxy-2H-1,2,3-benzothiadiazin-1,1-dioxid in 100 ml Aceton wurde mit 1,1 ml 30-proz. wässriger Wasserstoffsuperoxid-Lösung versetzt. Man liess 3 Std. bei Zimmertemperatur stehen, dampfte im Vakuum zur Trockne ein und kristallisierte aus Äthanol um; 1,5 g gelbe Kristalle, Smp. 161° (Zers.).

$C_{12}H_{14}O_3N_4S$ Ber. C 48,97 H 4,79 S 10,89% Gef. C 49,06 H 4,61 S 10,96%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. W. PADOWETZ ausgeführt.

SUMMARY

The synthesis of 4-hydrazino-benzo-1,2,3-thiadiazine 1,1-dioxides is described. Chemical reactions and properties of these compounds are discussed. Some of the derivatives show hypotensive as well as diuretic activity.

Forschungslaboratorien der
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung