

Synthese von 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyden

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

6-Chlor-7-aminosulfonyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde, die in 3-Stellung verschiedene Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl-, Halogenalkyl- oder Pyridyl-Substituenten tragen, werden durch Acylierung von 5-Chlor-anilin-disulfonsäure-(2,4)-diamiden mit Carbonsäuren in Gegenwart von Phosphoroxychlorid und nachfolgendem Ringschluß der entstandenen 5-Chlor-acylanilin-Derivate mit Hilfe von konz. Schwefelsäure erhalten.

Derivate des 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyds haben als stark wirksame Diuretika in der Therapie Bedeutung erlangt.

6-Chlor-7-aminosulfonyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd wird durch Erwärmen von 5-Chlor-anilin-disulfonsäure-(2,4)-diamid mit Ameisensäure erhalten¹⁾ ²⁾. Auf diese Weise sind in 6- und 7-Stellung substituierte Derivate zugänglich. Um substituierte Derivate des 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyds zu erhalten, ist vorgeschlagen worden³⁾, die auf übliche Weise aus o-Amino-benzosulfonsäurechloriden erhaltenen N-Acylderivate mit Ammoniak bei niederen Temperaturen in die o-Acylamino-benzolsulfonamide überzuführen und den Ringschluß durch trockenes Erhitzen oder mit Hilfe von Acetanhydrid⁴⁾ zu bewirken.

Unabhängig von diesen Methoden haben wir vor längerer Zeit eine einfachere Methode zur Darstellung von Derivaten des 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyds entwickelt. Hiernach werden die aus o-Aminobenzolsulfonsäureamiden mit Carbonsäuren bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid erhaltenen o-Acylamino-benzolsulfonamide⁵⁾ durch Erwärmen in konz. Schwefelsäure auf 50 bis 60° in substituierte Derivate des 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyds übergeführt. Dabei kann der Ansatz ohne Isolierung der rohen o-Acylamino-benzolsulfonamide direkt mit konz.

1) DBP 1112522.

2) F. C. NOVELLO u. J. M. SPRAGUE, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2028 (1957).

3) DAS 1111200.

4) H. L. YALE, K. LOSEE u. J. BERNSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2042 (1960).

5) J. KLOSA, Arch. Pharmaz. dtsch. pharmaz. Ges. **286**, 253 (1953). Vgl. F. MÖLLER, in Methoden der organischen Chemie, HOUBEN-WEYL, Thieme Verlag, Stuttgart, Bd. 11/2, S. 6.

Versuche, die II-Acyle durch weiteren 2–3 molaren Zusatz von Phosphoroxchlorid und darauffolgendes mehrstündiges Kochen in III-Derivate überzuführen, führten nur zum partiellen Ringschluß. Man erhält II- und III-Derivate nebeneinander, die sich durch die leichtere Löslichkeit der II-Derivate in Alkoholen, wie Methanol oder Äthanol trennen lassen.

Die III-Derivate wurden pharmakologisch auf Diurese geprüft. Es zeigt sich zwar, daß die Derivate oft eine stärkere Diurese-Wirkung besitzen als 6-Chlor-7-aminosulfonyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd; sie erreichen aber nicht die Wirkung der entspr. 3,4-Dihydro-Derivate.

Beschreibung der Versuche

1. 5-Chlor-2,4-bis-aminosulfonyl-acetanilid (II, R = Acyl)

a) 6 g 5-Chlor-anilin-disulfonsäure-(2,4)-diamid (I) werden im Mörser mit 3 ml Eisessig und dann in einem Rundkolben mit 6 ml Phosphoroxchlorid gut verrieben und auf dem Wasserbade auf 60–70° erhitzt. Dabei setzt unter Erwärmung auf 100–120° eine lebhaftere Reaktion ein. Die Masse wird dünnflüssig, erstarrt aber nach 10–20 Minuten. Nach Beendigung der Salzsäureentwicklung läßt man erkalten, kocht mit 200 ml Wasser auf, saugt den dicken farblosen Kristallbrei ab, wäscht gut mit Wasser und kristallisiert nach Trocknen aus 80proz. Methanol (etwa 300 ml) um; farblore Nadeln, Schmp. 282 bis 284°. Ausbeute 6,2 g.

$C_8H_{10}ClN_3O_5S_2$ (327,6)	ber. C 28,69	H 3,05	N 12,81
	gef. C 28,63	H 3,11	N 12,89.

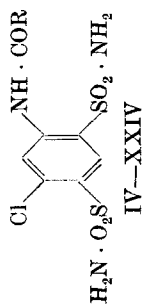
b) 6 g I werden in 50 ml Toluol (oder Benzol) unter Zusatz von 3 ml Eisessig zum Sieden erhitzt. Dann gibt man tropfenweise unter Rühren 6 ml Phosphoroxchlorid innerhalb von 15 Min. zu, kocht noch 1 Std. unter Rückfluß, läßt erkalten, dekantiert das Toluol und arbeitet den farblosen Kristallbrei auf, wie unter a) beschrieben. Ausbeute 6,9 g. Analog werden die in Tab. 1 aufgeführten Acylderivate II hergestellt. Die Ausbeuten betragen 80–95%; die neuen Verbindungen sind in heißem Wasser schwer löslich, in Alkoholen schwer löslich, unlöslich in Benzol, Toluol und Äther. Für die Umkristallisation eignen sich am besten 60–80proz. Alkohole.

2. 3-Methyl-6-chlor-7-aminosulfonyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd

a) 6 g II (R = COCH₃) werden in 20–30 ml konz. Schwefelsäure eingetragen. Die dicke, farblose Suspension wird auf dem Wasserbade 2–3 Std. auf 50–60° erhitzt. Man überläßt das gewöhnlich farblose Reaktionsgut einige Stunden sich selbst und bringt es dann in 100 ml Wasser, welches mit Eisstücken vermischt ist. Es fällt sofort ein dicker Kristallbrei aus; man filtriert, wäscht mehrmals mit Wasser und trocknet auf Ton oder bei 40–60° im Trockenschrank, Roh-Schmp. 330–333° (Zers.), aus 60proz. Methanol, farblose Nadeln, Schmp. 335–337° (Zers.). Ausbeute etwa 5 g.

$C_8H_9ClN_3O_4S_2$ (309,6)	ber. C 31,02	H 2,58	N 13,57
	gef. C 31,13	H 2,60	N 13,70.

Tabelle 1
 5-Chlor-2,4-bis-aminosulfonyl-acylanilide (IV-XXIV)



Nr.	R	Summenformel	Mol-Gew.	N-Analyse in %		Schmp. °C	Bemerkung
				ber.	gef.		
IV	-C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₂ ClN ₃ O ₅ S ₂	342,6	12,26	12,29	292-292	ab 215 °C Veränderung bzw. Sinterung, ohne zu schmelzen
V	-C ₃ H ₇ (n)	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₅ S ₂	358,7	11,71	11,60	286-288	
VI	-C ₄ H ₉ (iso)	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₅ S ₂	372,7	11,27	11,85	248-250	wird bei 245 °C wieder fest und zersetzt sich ab 300 °C
VII	-CH ₂ Cl	C ₈ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₅ S ₂	361,1	11,63	11,69	235-237	
VIII	-CHCl ₂	C ₈ H ₈ Cl ₂ N ₃ O ₅ S ₂	395,5	10,62	10,74	243-245	235-240 °C wird wieder fest ab 280 °C Zersetzung
IX	-CCl ₃	C ₈ H ₇ Cl ₃ N ₃ O ₅ S ₂	429,9	9,79	9,90	230-232	
X	-CH ₂ Br	C ₈ H ₉ ClBrN ₃ O ₅ S ₂	407,5	10,25	10,31	275-277	ab 190 °C Braunfärbung
XI	-CHBr ₂	C ₈ H ₈ ClBr ₂ N ₃ O ₅ S ₂	486,4	8,63	8,72	244-246	
XII	-CHBr · CH ₃	C ₉ H ₁₁ ClBrN ₃ O ₅ S ₂	422,5	9,72	9,69	232-234	ab 215 °C Dunkelfärbung
XIII	-CHBr · CH ₂ · CH ₃	C ₁₀ H ₁₃ ClBrN ₃ O ₅ S ₂	438,4	9,58	9,62	238-240	
XIV	-CH : CH · CH ₃	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ O ₅ S ₂	356,6	11,75	11,72	158-160	ab 215 °C Dunkelfärbung
XVI	-CH ₂ · CH ₂ · CO · CH ₃	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₅ S ₂	386,7	10,86	10,97	153-155	
XVII	-C ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₅ S ₂	389,6	10,83	10,78	308-310	ab 260 °C Dunkelfärbung
XVIII	-C ₆ H ₄ · OCH ₃ (p)	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₆ S ₂	419,6	10,01	10,07	290-292	
XIX	-C ₆ H ₄ · CH ₃ (p)	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₅ S ₂	403,6	10,40	10,23	299-301	ab 280 °C Dunkelfärbung aus 80proz. Methanol
XX	-CH ₂ · C ₆ H ₅	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₅ S ₂	403,6	10,40	10,36	198-200	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

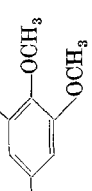
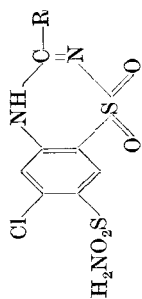
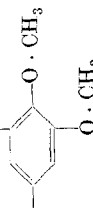
Nr.	R	Summenformel	Mol-Gew.	N-Analyse in % ber.	N-Analyse in % gef.	Schmp. °C	Bemerkung
XXI		$C_{16}H_{18}ClN_3O_5S_2$	479,8	8,75	8,82	282—284	sintern bei 224—226°C
XXII	Pyridyl-(4)	$C_{12}H_{11}ClN_4O_3S_2$	378,6	14,79	14,58	302—304 (Zers.)	aus Eisessig + H ₂ O
XXIII	Pyridyl-(2)	$C_{12}H_{11}ClN_4O_3S_2$	378,6	14,79	14,60	296—298	
XXIV	Pyridyl-(3)	$C_{12}H_{11}ClN_4O_3S_2$	378,6	14,79	14,83	208—210	aus Eisessig und Wasser

Tabelle 2
3-Substituierte 6-Chlor-7-aminosulfonyl-1,2,4-benzothiazin-1,1-dioxyde (XXV—XLIV)



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	N-Analyse in % gef.	Schmp. °C	Bemerkung
XXXV	—C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ O ₄ S ₂	324,6	12,94	13,02	305—307	
XXXVI	—C ₃ H ₇ (n)	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ O ₄ S ₂	340,7	12,33	12,41	298—300	
XXXVII	—C ₄ H ₉ (iso)	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₄ S ₂	354,7	11,83	11,78	284—286	aus 80proz. Methanol
XXXVIII	—CH ₂ Cl	C ₈ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	343,1	12,23	12,40	304—306	aus 80proz. Methanol
XXXIX	—CHCl ₂	C ₈ H ₆ Cl ₃ N ₃ O ₄ S ₂	377,5	11,13	11,25	310—312	aus 80proz. Methanol
XXX	—CCl ₂	C ₈ H ₅ Cl ₄ N ₃ O ₄ S ₂	411,9	10,20	10,33	310—315	ab 270 °C Dunkelfärbung, aus Äther
XXXI	—CH ₂ Br	C ₈ H ₇ ClBrN ₃ O ₄ S ₂	389,5	10,78	10,89	296—298	aus Methanol
XXXII	—CHBr ₂	C ₈ H ₆ ClBr ₂ N ₃ O ₄ S ₂	468,4	8,96	9,05	320—322	ab 225 °C Dunkelfärbung, 320 bis 322 °C total zersetzt
XXXIII	—CHBr · CH ₃	C ₉ H ₉ ClBrN ₃ O ₄ S ₂	404,5	10,38	10,47	288—290	aus 80proz. Methanol
XXXIV	—CHBr · CH ₂ · CH ₃	C ₁₀ H ₁₁ ClBrN ₃ O ₄ S ₂	420,0	10,00	10,15	240—242	aus 80proz. Methanol
XXXV	—CH · CH · CH ₃	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O ₄ S ₂	338,6	12,40	12,32	268—270	aus 80proz. Methanol
XXXVI	—CH ₂ · CH ₂ · CO · CH ₃	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ O ₅ S ₂	386,7	10,86	11,05	256—258	aus 80proz. Methanol
XXXVII	—C ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O ₄ S ₂	371,6	11,30	11,38	354—356	aus verdünntem Ammoniak und Salzsäure
XXXVIII	—C ₆ H ₄ · OCH ₃ (p)	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₅ S ₂	401,6	10,45	10,49	348—350	aus viel Alkohol
XXXIX	—C ₆ H ₄ · CH ₂ (p)	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₄ S ₂	385,6	10,89	10,70	356—358	aus viel 80proz. Methanol
XL	—CH ₂ —C ₆ H ₅	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₄ S ₂	385,6	10,89	10,96	284—286	ab 270 °C Dunkelfärbung

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	gef.	Schmp. °C	Bemerkung
XXI	$\text{O} \cdot \text{CH}_3$  $\text{O} \cdot \text{CH}_3$	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{S}_2$	461,8	9,09	10,11	312–314	aus schwachem Ammoniak und Fällern mit Salzsäure
XXII	Pyridyl-(4)	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$	360,6	15,53	15,70	375–377	farblose Nadeln aus 80proz. Methanol
XXIII	Pyridyl-(2)	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$	360,6	15,53	15,48	338–340	ab 280°C Dunkelfärbung
XXIV	Pyridyl-(3)	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$	360,6	15,53	15,59	354–356	farblose Nadeln aus 80proz. Methanol

b) Das nach 1a) erhaltene Reaktionsgut wird nach Abkühlen auf 30–40° sofort mit 30 ml konz. Schwefelsäure übergossen und auf dem Wasserbade 2–3 Std. auf 50–60° erhitzt; hierbei entweicht Salzsäure. Nach Erkalten wird in Eiswasser gegossen und wie oben aufgearbeitet. Ausbeute 5,2 g.

Tab. 2 zeigt die Eigenschaften der neu dargestellten III-Derivate, die man gewöhnlich aus verd. Alkoholen (60–80proz.) umkristallisiert. Ist dies wegen der schlechten Löslichkeit nicht möglich, so kocht man das Rohprodukt mit wenig Methanol aus, löst den Rückstand in heißem Wasser unter Zusatz von Ammoniak (schwacher Ammoniakgeruch), filtriert und bringt das Filtrat mittels Salzsäure auf pH 3–4. Die neuen III-Derivate kristallisieren entweder langsam in schönen farblosen Nadeln aus oder fallen sofort als farbloses Kristalmehl aus. Aus heißem Wasser und wenig Ammoniak, lassen sich praktisch alle dargestellten III-Derivate umkristallisieren. Sie sind unlöslich in Benzol, Toluol und Äther.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor, Jänickestr. 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. März 1962.