

Synthese von in 3-Stellung durch Xanthine substituierte Dihydrobenzothiadiazinderivate

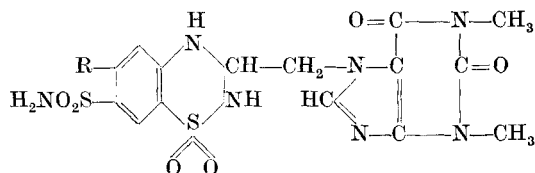
Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von in 3-Stellung durch Xanthinreste substituierte Dihydrobenzothiadiazinderivate beschrieben.

Seit der Entdeckung der hervorragenden diuretischen Wirkung von 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyden¹⁾ sowie deren Hydrierungsprodukten²⁾, den Hydrochlorthiaziden, ist eine große Reihe von Derivaten³⁾ beschrieben worden, unter denen vor allem solche sich durch starke diuretische Eigenschaften auszeichneten, welche in der 3-Stellung ein substituiertes oder unsubstituiertes Methylalkyl, dessen Alkylrest auch einen heterocyclischen Rest, wie Pentyl usw., oder Methyl-aryl-gruppen tragen. Es war daher von Interesse, solche Derivate aufzubauen, welche in der 3-Stellung eine Methylxanthyl-gruppierung tragen, zumal den Methylxanthinen, wie Theophyllin oder Theobromin, bereits eine diuretische Wirkung zukommt.

Wir synthetisierten folglich Verbindungen folgenden Typs:



R=H oder Halogen oder Methyl (XVII—XXIV)

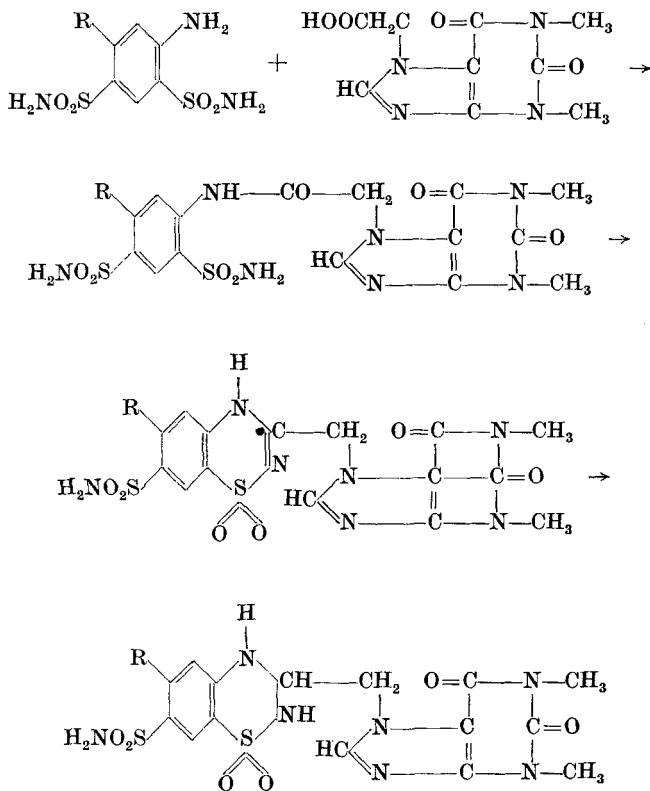
An Stelle des Theophyllins ließ sich Theobromin setzen. Wir gelangten zu dieser Verbindungsgruppe auf zwei Synthesewegen.

¹⁾ F. C. NOVELLO u. J. M. SPRAGUE, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2028 (1957); USA-Pat. 2809194/1957.

²⁾ G. DE STEVENS, L. H. WERNER, A. HALAMANDARIS u. S. RICCA, Experientia (Basel) **14**, 463 (1958).

³⁾ Vgl. Übersichten: K. W. BEYER u. J. E. BAER, in E. JUCKER: Fortschritte der Arzneimittelforschung, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart, 1960, Bd. 2, S.9; E. SCHLITTLER, G. DE STEVENS u. L. WERNER, Angew. Chemie **74**, 317 (1962).

1. Geeignete *o*-Sulfonamidoaniline wurden nach einer von uns beschriebenen Methode⁴⁾ mit Theophyllin-7-essigsäure bzw. mit Theobromin-1-essigsäure mit Hilfe von Phosphoroxychlorid in die entsprechenden Amide (II bis VIII) überführt, die mit Hilfe von konzentrierter Schwefelsäure in 3-Xanthinmethyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde überführt wurden (IX bis XVI), daraufhin mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Dihydro-Verbindungen reduziert wurden (XVII—XXIV). Das nachfolgende Bild 1 gibt den Gang der Synthese an:

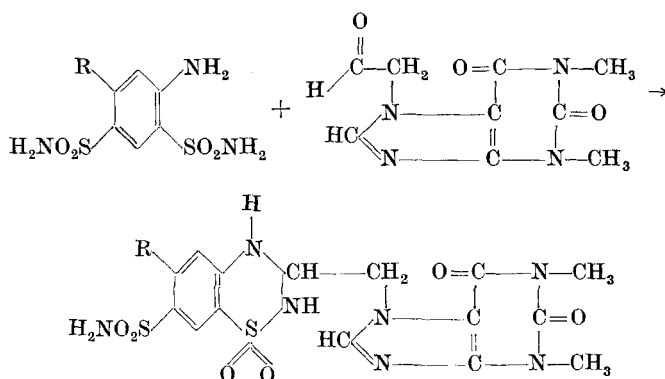


Die Ausbeuten nach diesem Wege betragen — berechnet vom Ausgangsmaterial, den *o*-Sulfonamidoanilinen aus — etwa 60%.

2. Geeignete *o*-Sulfonamidoaniline wurden mit Theophyllino-7-acetaldehyd bzw. Theobromin-1-acetaldehyd unter Wasseraustritt kondensiert

⁴⁾ J. KLOSA, J. prakt. Chemie 18, 225 (1962).

(XVII—XXIV):



Nach dem zweiten Wege wurden die besten Ausbeuten von über 80% erhalten, wenn die Kondensation in Dioxan bei Gegenwart von p-Toluol-sulfonsäure durchgeführt wurde. Im wäßrigen Medium bei Gegenwart von konzentrierter Salzsäure spielte sich keine Kondensation ab⁵⁾. Die Ausgangsmaterialien wurden unverändert zurückerhalten. In Alkohol als Verdünnungsmittel und wasserfreier Salzsäure als katalytisches Agens wurden harzige, schwer zur Kristallisation zu bringende Produkte erhalten, auf deren Weiteruntersuchung verzichtet wurde. Von o-Sulfonamidoanilinen haben wir folgende Derivate verwendet: 5-Chloranilin-disulfonsäure-(2,4)-diamid; 5-Trifluormethyl-anilin-disulfonsäure(2,4)-diamid; 5-Brom-anilin-disulfonsäure-(2,4)-diamid; 5-Methyl-anilin-disulfonsäure-(2,4)-diamid sowie schließlich Anilin-disulfonsäure-(2,4)-diamid.

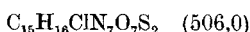
Die pharmakologische Prüfung der erhaltenen neuen Körper, welche durch eine Methyl-xanthylgruppierung in 3-Stellung charakterisiert sind, haben ergeben, daß keiner der Körper aktiver ist als die in 3-Stellung unsubstituierten, 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyde bzw. deren Hydro-derivate. Dieses Ergebnis ist insofern überraschend, als es doch zeigt, daß für Wirksamkeitssteigerung es entscheidend ist, daß die Methylgruppe in 3-Stellung, die als Brücke zwischen dem Dihydrobenzothiadiazin-1,1-dioxydring und einem Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylring steht, keineswegs an einem N-Atom stehen darf, selbst eine Aminogruppe, wie Dimethylamin, oder auch Piperidinogruppe führt zu einem Wirkungsverlust. Obwohl den Xanthinen an sich eine diuretische Wirkung zukommt, vermögen diese nicht, selbst wenn sie durch eine Methylgruppe von Dihydrobenzothiadiazin-1,1-dioxydring entfernt stehen, deren diuretische Aktivität zu steigern, sondern es kommt vielfach zu einer Wirkungseinbuße.

⁵⁾ Vgl. J. KLOSA u. H. VOIGT, J. prakt. Chemie 16, 264 (1962).

Beschreibung der Versuche

5-Chlor-2,4-bis-aminosulfonyl-(theophyllino-7-acet)-anilid (I)

5,6 g 5-Chlor-anilin-disulfonsäure-(2,4)-diamid wurden mit 4,6 g Theophyllin-7-essigsäure miteinander verrieben. Man fügte 8 ml Phosphoroxychlorid hinzu und erhitzte eine Stunde auf dem Wasserbade. Unter Salzsäureentwicklung bildete sich eine körnige Kristallmasse. Diese wurde mit Wasser auf dem Wasserbade aufgeköcht. Es wurde heiß filtriert. Der Rückstand wurde mit etwa 30 ml Isopropanol ausgeköcht, erneut heiß filtriert. Der Filtrückstand stellte eine farblose, mikrokristalline Masse dar, Ausbeute etwa 8 g, Smp.: 286—288 °C, aus Eisessig umkristallisiert, Smp.: 310—312 °C, kann auch durch Lösen in verdünnter Natronlauge und Fällen mit Salzsäure gereinigt werden.



ber.: C 35,57; N 3,18; N 19,37;

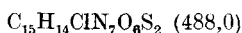
gef.: C 35,61; H 3,30; N 19,50.

Analog wurden die Anilide der Tab. 1 dargestellt.

3-[Theophyllino-(7)]-methyl-6-chlor-7-aminosulfonyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (IX)

5 g I wurden fein gepulvert in 20 ml konz. Schwefelsäure eingetragen. Es wurde 2 bis 3 Stunden auf dem Wasserbade auf 80—90 °C erwärmt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgut in Eiswasser gegossen. Der dicke, farblose Kristallbrei wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 80proz. Isopropanol, dem einige Tropfen Ammoniak beigelegt waren, umkristallisiert, nach Stehen farblose Kristalle, Smp.: ab 310—320 °C Dunkelfärbung, bei 350 °C noch nicht geschmolzen, jedoch tief dunkelgefärbt.

Ausbeute 4 g.

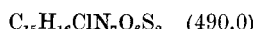


ber.: C 36,88; H 2,87; N 20,07;

gef.: C 36,64; H 3,00; N 20,11.

3-[Theophyllino-(7)]-methyl-6-chlor-7-aminosulfonyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (XVII)

a) 28,4 g 5-Chlor-anilin-disulfonsäure-(2,4)-diamid wurden in 300 ml Dioxan suspendiert. Dazu wurden 22,5 g Theophyllin-7-acetaldehyd und 5 g p-Toluol-sulfonsäure zugefügt und das Ganze 6—8 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten derbe Kristallmasse, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Daraufhin wurde mit 80proz. Isopropanol ausgeköcht, ohne daß Lösung eintrat. Isopropanol wurde verworfen. Kristallmasse etwa 43 g. Smp.: 280 °C braun, bei 293—295 °C geschmolzen. Umkristallisiert wurde aus 80proz. Isopropanol, dem wenig Ammoniak beigelegt war. Smp.: 298—300 °C.



ber.: C 36,73; H 3,26; N 20,00;

gef.: C 36,61; H 3,30; N 20,22.

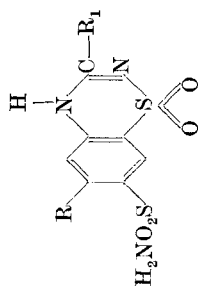
b) 5 g IX wurden in etwa 60 ml Wasser suspendiert. Dann wurde 1 ml 50proz. Natronlauge zugesetzt, so daß sich alles löste. Daraufhin wurden unter Rühren portionsweise 2 g Natriumborhydrid eingetragen. Es wurde zwei Stunden gerührt und das Reaktionsgut über Nacht sich selbst überlassen, wobei bereits einige Kristalle ausgefallen waren. Es wurde an-

Tabelle 1
2,4-Bis-aminosulfonyl-acylanilide (II—VIII)



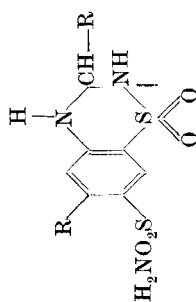
Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber. C			Analyse in %			Smp.: °C	
					H	N	gef. C	H	N	H	N	
II	Cl	Theobromin	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₇ O ₇ S ₂	506,0	35,57	3,18	19,37	35,64	3,20	19,12	280/82	
III	CF ₃	Theophyllin	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₇ S ₂	539,3	35,62	2,96	18,18	35,48	3,02	18,30	328/30	
IV	CF ₃	Theobromin	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₇ S ₂	539,3	35,62	2,96	18,18	35,54	3,00	18,04	336/38	
V	Br	Theophyllin	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₇ O ₇ S ₂	550,2	32,73	2,91	17,82	32,86	3,01	18,00	320/23	
VI	Br	Theobromin	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₇ O ₇ S ₂	550,2	32,73	2,91	17,82	32,91	3,04	17,95	330/32	
VII	CH ₃	Theophyllin	C ₁₆ H ₁₆ N ₇ O ₇ S ₂	483,3	39,75	3,93	20,30	40,00	4,02	20,18	310/12	
VIII	H	Theophyllin	C ₁₅ H ₁₇ N ₇ O ₇ S ₂	469,3	38,37	3,62	20,90	38,31	3,70	21,02	308/10	

Tabelle 2
1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyde (X—XVI)



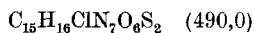
Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol-Gew.	Ber. C			Analyse in %			H	N	Smp.: °C
					H	S	O	N	gef. C	N			
X	Cl	Theobromin	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₇ O ₆ S ₂	488,0	36,88	2,87	20,07	36,91	20,14	2,94	20,14	340/42	
XI	CF ₃	Theophyllin	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₇ O ₆ S ₂	521,3	38,85	2,96	18,81	37,00	19,01	2,71	19,01	346/48	
XII	CF ₃	Theobromin	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₇ O ₆ S ₂	521,3	36,85	2,69	18,81	36,81	18,95	2,60	18,95	> 350	
XIII	Br	Theophyllin	C ₁₅ H ₁₄ BrN ₇ O ₆ S ₂	532,2	33,83	2,63	18,42	34,02	18,64	2,60	18,64	345/47	
XIV	Br	Theobromin	C ₁₅ H ₁₄ BrN ₇ O ₆ S ₂	534,2	33,83	2,63	18,42	34,00	18,62	2,71	18,62	> 350	
XV	CH ₃	Theophyllin	C ₁₆ H ₁₇ N ₇ O ₆ S ₂	465,3	41,29	3,66	21,07	41,35	21,21	3,70	21,21	330/32	
XVI	H	Theophyllin	C ₁₅ H ₁₅ N ₇ O ₆ S ₂	451,3	39,91	3,32	21,71	40,03	21,79	3,35	21,79	345/47	

Tabelle 3
Dihydro-benzothiadiazindioxyde (XVIII—XXIV)



Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	ber. C			Analyse in %			H	N	Smp.: °C
					ber. C	H	N	N	gef. C				
XVIII	Cl	Theobromin	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₇ O ₆ S ₂	490,0	36,73	3,26	20,00	36,68	3,19	19,87	290/92		
XIX	CF ₃	Theophyllin	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₆ S ₂	523,3	36,71	3,07	18,74	36,62	3,00	18,85	278/80		
XX	CF ₃	Theobromin	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₆ S ₂	523,3	36,71	3,07	18,74	36,85	2,98	18,71	286/88		
XXI	Br	Theophyllin	C ₁₅ H ₁₆ BrN ₇ O ₆ S ₂	534,2	33,71	3,00	18,35	33,78	2,95	18,57	298/300		
XXII	Br	Theobromin	C ₁₅ H ₁₆ BrN ₇ O ₆ S ₂	534,2	33,71	3,00	18,35	33,95	2,98	18,38	294/96		
XXIII	CH ₃	Theophyllin	C ₁₆ H ₁₉ N ₇ O ₆ S ₂	467,3	41,11	4,07	20,98	41,08	4,01	21,05	302/04		
XXIV	H	Theophyllin	C ₁₅ H ₁₇ N ₇ O ₆ S ₂	453,3	39,73	3,75	21,63	39,91	3,80	21,74	305/07		

gesäuert, dicker Kristallbrei, Smp.: 294—296 °C. Es wurde gereinigt wie unter a). Ausbeute 3,5 g.



ber.: C 36,73; H 3,26; N 20,00;

gef.: C 36,44; H 3,18; N 20,16.

Analog wurden die in Tab. 3 erhaltenen Körper erhalten. Die Ausbeuten nach a) betragen an die 80%, nach b) waren sie niemals über 65%.

In allen drei Tabellen sind die Schmelzpunkte nicht korrigiert. Die Amide in Tab. 1 zeigen keinen konstanten Schmelzpunkt, sondern sie gehen bereits bei Erhitzen über 250 °C unter Wasserabspaltung in die 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyden der Tab. 2 über.

Berlin-Zehlendorf, Privat-Labor.

Bei der Redaktion eingegangen am 15. Januar 1963.