

Tetracyclische 1,2,4-Benzothiadiazine, 2. Mitt.:

Nitro- und Cl-Derivate

Von

K. Kratzl, R. Weinstok und H. Ruis

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 7. April 1965)

Es wurden neue Derivate des 11-Oxo-11*H*-isoindolo[1,2-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxids (I) dargestellt, über dessen Synthese in unserer 1. Mitt.¹ berichtet worden war. Ausgehend von *o*-Aminobenzolsulfonamid und substituierten Phthalsäuren wurden das 8-Cl- und das 9-Nitroderivat des Ringsystems erhalten. Weiters wurde bei der NaBH₄-Hydrierung neben dem Hauptprodukt II eine bisher unbekannte Verbindung III erhalten, bei der die CO-Gruppe des Ringsystems zur CHOH-Gruppe reduziert wurde.

New derivatives of 11-Oxo-11*H*-isoindolo[1,2-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazine-5,5-dioxide (I), the synthesis of which had been reported in the preceding paper¹, have been prepared. Starting from orthanilamide and substituted phthalic acids, the 8-chloro- and 9-nitro-derivatives of the ring system were obtained. Further, NaBH₄-hydrogenation yielded, in addition to the main product II, a so far unknown byproduct III, the CO-group of which was reduced to the CHOH-group.

Nachdem in unserer 1. Mitt.¹ die Synthese des 11-Oxo-11*H*-isoindolo [1,2-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxids (I), die Hydrierung des Ringsystems und die Darstellung verschiedener Derivate beschrieben wurden, soll hier über die Synthese weiterer Derivate berichtet werden. Ebenso wie in der voranstehenden Arbeit¹ werden für diese Strukturformeln angegeben, deren Richtigkeit erst im Rahmen einer weiteren Mitteilung² bewiesen werden soll.

¹ R. Weinstok und K. Kratzl, 1. Mitt., Mh. Chem. **96**, 1586 (1965).

² K. Kratzl und H. Ruis, Mh. Chem. **96**, 1596 (1965).

Zunächst ein Nachtrag zur Hydrierung des Grundkörpers I mit $\text{NaBH}_4^{1, 3}$: Außer dem erwarteten 6,6a-Dihydroprodukt II konnte in 17% Ausbeute ein Nebenprodukt isoliert werden, bei dem es sich nach Analyse und IR-Spektrum um die Verbindung III* handelt, bei deren Bildung außer der $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung auch die CO -Gruppe reduziert wurde, und zwar zur CHOH -Gruppe.

Nachdem zunächst Versuche zur Synthese von Derivaten des Ringsystems durch Verwendung von substituiertem o-Aminobenzolsulfonamid gemacht worden waren¹, sollten nun in den Stellen 7 bis 10 substituierte Verbindungen aus entsprechend substituierten Phthalsäuren dargestellt werden. Dabei ergab sich allerdings, daß durch Substituenten die Bildung des Ringsystems wesentlich erschwert und seine Stabilität gegen Alkalien verringert wird.

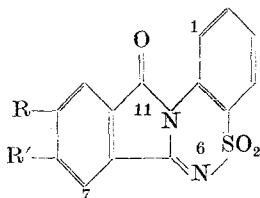
Bei der Kondensation von o-Aminobenzolsulfonamid mit 4-Nitrophthalsäure in Pyridin (*Py*) kam es zunächst nicht zur Bildung des 9-Nitroderivats IV, sondern es entstand ein stabiler *Py*-Komplex (V). Dieser spaltete beim Erhitzen auf 210° *Py* und H_2O ab und ergab nun die Verbindung IV. V zersetzt sich in 0,2*n*-NaOH sehr schnell zu *Py* und nicht näher untersuchten, wahrscheinlich niedrigermolekularen Hydrolyseprodukten. IV ergibt unter den gleichen Bedingungen die Carbonsäure VI, die beim Erhitzen auf 210° unter Wasserabspaltung wieder in IV übergeht. Vergleich der IR-Spektren von V und VI zeigt, daß in V das *Py* nur solvatartig an das Benzothiadiazinmolekül gebunden ist. Bei der Kondensation von 4-Cl-Phthalsäure mit o-Aminobenzolsulfonamid wurden auch bei erheblicher Verlängerung der Reaktionszeit und bei Reaktion in siedendem *Py* nur Spuren des 8-Cl-Derivats des Ringsystems (VII) erhalten. Erst bei der Durchführung der Reaktion ohne Lösungsmittel bei 190° gelang es, die Verbindung in wesentlich besserer Ausbeute zu erhalten. VII ist in seinen Eigenschaften dem Grundkörper des Ringsystems sehr ähnlich und wesentlich weniger laugeempfindlich als das Nitroderivat IV.

Die Formeln der Verbindungen IV, V, VI und VII ergeben sich aus der Synthese nicht eindeutig. Abgesehen von der bereits früher¹ erwähnten Möglichkeit der Schließung des Isoindolinonringes in zwei verschiedenen Richtungen (Bildung des Ringsystems I oder VIII) gibt es auch bei Annahme der Formel I für den Grundkörper des Ringsystems für die Position der Substituenten zwei Möglichkeiten. Sie können sich, bedingt durch die Verwendung von 4-substituierten Phthalsäuren als Ausgangssubstanzen, bei den Verbindungen IV und VII in Stellung 8 oder 9 befinden. Genauso

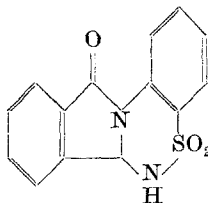
* Nomenklatur der Verbindungen siehe im Exper. Teil.

³ G. de Stevens, L. H. Werner, A. Halamandaris und S. Ricca, Exper. [Basel] 14, 463 (1958); Schw. P. Nr. 337 205.

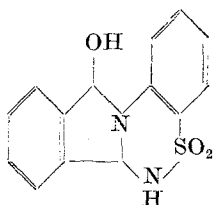
ist natürlich auch die Struktur der Verbindungen V und VI nicht eindeutig. Die Richtigkeit der hier angegebenen Formeln soll später bewiesen werden².



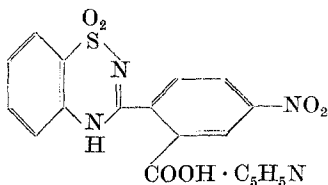
- I: R = R' = H
 IV: R = NO₂, R' = H
 VII: R = H, R' = Cl



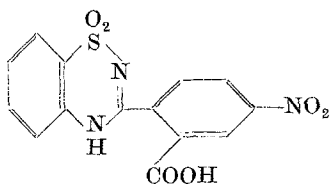
II



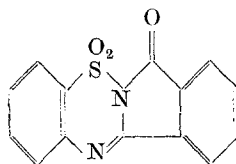
III



V



VI



VIII

Der Heilmittelwerke GmbH, Wien, danken die Autoren für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil*

6,6a-Dihydro-11-hydroxy-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (III)

2,3 g I¹ in 15 ml Dimethylformamid werden mit 0,7 g NaBH₄ versetzt. Nach 5 Stdn. gibt man langsam 0,2n-NaOH zu, bis sich alles gelöst hat. Nun wird vorsichtig mit verd. HCl angesäuert und der weiße Niederschlag (II)

* Nähere experimentelle Angaben siehe Dissertat. H. Ruis, Universität Wien, 1964.

sofort abgesaugt. Man läßt nun die Lösung über Nacht stehen, saugt die ausgefallenen weißen Kristalle ab und kristallisiert aus 1-Butanol um. Ausb. 0,4 g (17% d. Th.). Schmp. 212—215°.

$C_{14}H_{12}N_2O_3S$ (288,32). Ber. C 58,32, H 4,16. Gef. C 58,59, H 4,19.

Pyridinkomplex des 3-(2'-Carboxy-4'-nitro-phenyl)-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxids (V)

1 g o-Aminobenzolsulfonamid⁴ und 10 g 4-Nitrophthalsäure⁵ werden in 40 ml absol. Py über Nacht auf dem Wasserbad erhitzt. Das überschüssige Py wird zuerst an der Wasserstrahlpumpe, dann im Hochvak. abdestilliert, die 4-Nitrophthalsäure durch Behandeln mit Wasser entfernt und das zurückbleibende Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle, Ausb. 0,5 g (20% d. Th.). Schmp. 315—318° (Zers.).

$C_{14}H_9N_3O_6S \cdot C_5H_5N$. Ber. C 53,52, H 3,29. Gef. C 53,42, H 3,41.

9-Nitro-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (IV)

a) 0,5 g V werden auf dem Ölbad bei einer Badtemp. von 200—210° 5 Min. erhitzt. Ausb. 0,4 g an gelbem Produkt (100% d. Th.). Schmp. 315—318° (Zers.).

b) 1 g VI wird wie unter a) behandelt. Ausb. 0,95 g (100% d. Th.). Schmp. 315—318° (Zers.).

$C_{14}H_7N_3O_5S$ (329,29). Ber. C 51,06, H 2,14, O 24,29.
Gef. C 51,54, H 2,10, O 23,99.

3-(2'-Carboxy-4'-nitro-phenyl)-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid (VI)

0,6 g IV werden bei Zimmertemp. in 30 ml 0,2*n*-NaOH gelöst. Beim Ansäuern mit verd. HCl fällt ein weißes Produkt aus, das noch 2mal aus NaOH—HCl umgefällt und gut mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 0,4 g (63% d. Th.). Schmp. 315—318° (Zers.).

$C_{14}H_9N_3O_6S$ (347,30). Ber. C 48,42, H 2,61. Gef. C 48,81, H 2,32.

8-Cl-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (VII)

1 g o-Aminobenzolsulfonamid⁴ und 5 g 4-Cl-Phthalsäure^{6,7} werden zusammen geschmolzen und 30 Min. auf 190° (Ölbadtemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit warmem Wasser ausgelaugt und das zurückbleibende Produkt aus Aceton umkristallisiert. Ausb. an gelben Kristallen 1,1 g (54% d. Th.). Schmp. 300—307°.

$C_{14}H_7ClN_2O_3S$ (318,74). Ber. C 52,78, H 2,22. Gef. C 52,95, H 2,17.

⁴ M. J. Taglianetti, Anais facultade farm odontol., univ. Sao Paulo 5, 17 (1947); ref. Chem. Abstr. 42, 2587 g (1948).

⁵ E. H. Huntress, E. L. Shloss jr. und P. Ehrlich, Org. Synth., Coll. Vol. II, 457.

⁶ M. T. Bogert und R. R. Renshaw, J. Amer. Chem. Soc. 28, 618 (1906).

⁷ F. F. Blicke und F. D. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 51, 1869 (1929).