

# Zum Strukturbeweis des 11-Oxo-11*H*-isoindolo [1,2-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxids und seiner Derivate

Von

**K. Kratzl** und **H. Ruis\***

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 7. April 1965)

Es wurde der Strukturbeweis für das aus Phthalsäure bzw. Phthalaldehydsäure und *o*-Aminobenzolsulfonamid erhaltene Ringsystem geführt. Derivate dieses Ringsystems sind potentielle Diuretica. Der Strukturbeweis stützt sich auf das Kernresonanzspektrum des *N*-Methylderivats IV und auf die Synthese dieser Verbindung aus *o*-*N*-Methylsulfamylanilin und Phthalaldehydsäure.

Weiters konnte die Stellung der Substituenten in den aus 4-Nitro- bzw. 4-Cl-Phthalsäure und *o*-Aminobenzolsulfonamid erhaltenen Derivaten durch eindeutig verlaufende Synthese der entsprechenden Dihydroverbindungen geklärt werden, die durch Oxydation in Benzothiadiazinderivate mit CN-Doppelbindung übergeführt und mit den ausgehend von Phthalsäuren erhaltenen Verbindungen verglichen wurden.

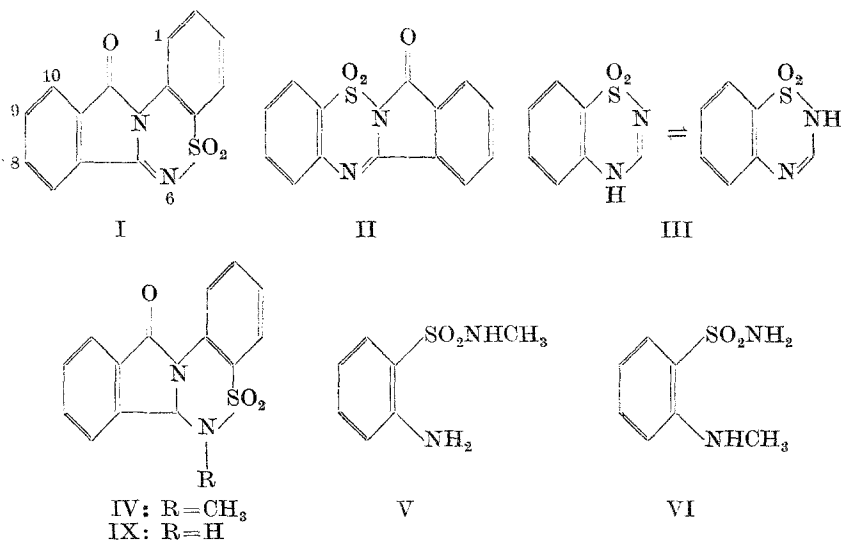
The structure of the ring system synthesized out of phthalic or phthalaldehydic acid and orthanilamide was elucidated. Derivatives of this ring system are potential diuretics. Structure was determined by means of the NMR-spectrum of the *N*-methyl derivative IV and the preparation of this compound out of *o*-*N*-methylsulfamylaniline and phthalaldehydic acid.

Further, the positions of substituents in the derivatives prepared out of 4-nitro- and 4-chloro-phthalic acid were clarified. Starting from phthalaldehydic acids the corresponding dihydro-compounds with obvious positions of substituents were synthesized, oxidized to the benzothiadiazine derivatives with C=N-double bonds and compared with the compounds prepared out of phthalic acids.

---

\* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka in Freundschaft zum 60. Geburtstag gewidmet.

Nachdem in zwei vorangegangenen Arbeiten<sup>1, 2</sup> über die Synthese von tetracyclischen Benzothiadiazinen des Formeltyps I berichtet worden ist, soll hier zunächst die endgültige Klärung der Konstitution des in diesen Arbeiten behandelten Ringsystems besprochen werden, die bisher noch ausständig war, da die bis zu Beginn dieser Arbeit bekannten Eigenschaften keine eindeutige Entscheidung zwischen den beiden möglichen Formeln (I und II) erlaubten. Auch über die in der vorangegangenen Mitteilung<sup>2</sup> angekündigte Bestimmung der Positionen der Substituenten



der dort beschriebenen Nitro- bzw. Cl-Derivate soll hier berichtet werden. Im Zusammenhang damit steht auch die Darstellung von neuen Derivaten. Diese wurden aus o-Aminobenzolsulfonamiden und Phthalaldehydsäuren dargestellt, nach einer Methode, die erstmalig von *R. Selleri* und *O. Caldini*<sup>3</sup> für die Synthese des Ringsystems angewendet wurde.

Wie bereits oben erwähnt, bestehen auf Grund der Synthese für das tetracyclische Ringsystem zwei Formelmöglichkeiten (I und II). Das 1,2,4-Benzothiadiazinringsystem ist ein tautomeres System (III), Substitution ist sowohl am Amin- als auch am Sulfonamidstickstoff möglich<sup>4, 5</sup>. Daher kann sich prinzipiell auch bei der Synthese der hier behandelten Verbindungen aus o-Aminobenzolsulfonamid und Phthalsäure der Amin- oder der Sulfonamidstickstoff am Aufbau der Isoindolinon-

<sup>1</sup> *R. Weinstok* und *K. Kratzl*, 1. Mitt.: *Mh. Chem.* **96**, 1586 (1965).

<sup>2</sup> *K. Kratzl*, *R. Weinstok* und *H. Ruis*, 2. Mitt.: *Mh. Chem.* **96**, 1592 (1965)

<sup>3</sup> *R. Selleri* und *O. Caldini*, *Boll. chim. farm.* **100**, 323 (1961).

<sup>4</sup> *F. C. Novello*, *S. C. Bell*, *E. L. A. Abrams*, *C. Ziegler* und *J. M. Sprague*, *J. Org. Chem.* **25**, 970 (1960).

<sup>5</sup> *H. L. Yale* und *J. T. Sheehan*, *J. Org. Chem.* **26**, 4315 (1961).

gruppierung beteiligen. Wenn man von Phthalaldehydsäure ausgeht, sind die Verhältnisse analog. Daher sind auch in der Arbeit von *Selleri* und *Caldini*<sup>3</sup> die beiden Formelmöglichkeiten offengelassen.

Durch das Kernresonanzspektrum\* (Abb. 1) wurde für ein N-Methyl-derivat, das durch NaBH<sub>4</sub>-Hydrierung des Grundkörpers und anschließende Methylierung erhalten worden war, die Formel IV sehr wahrscheinlich gemacht. Die Resonanzfrequenz eines der aromatischen Protonen liegt nämlich bei 1,1  $\tau$ , die der übrigen bei ungefähr 2  $\tau$ . Dieser

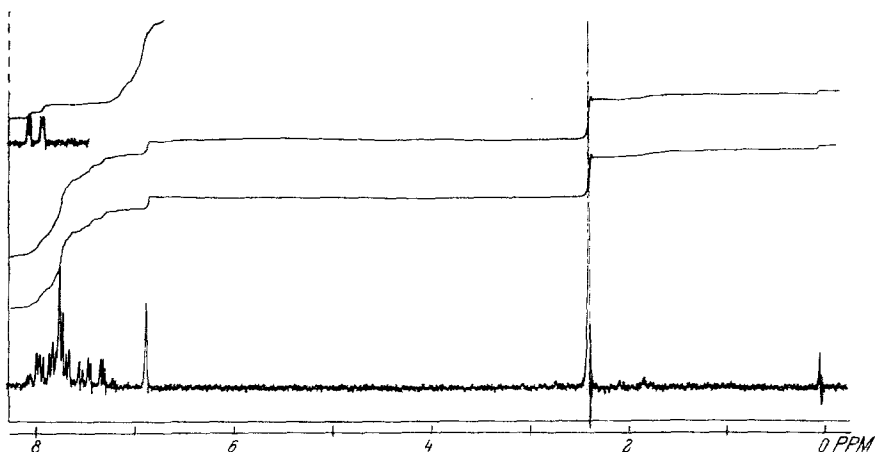


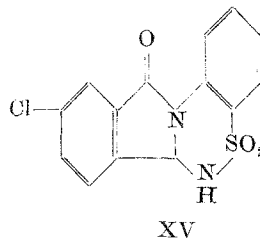
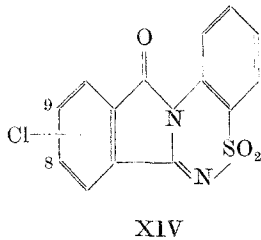
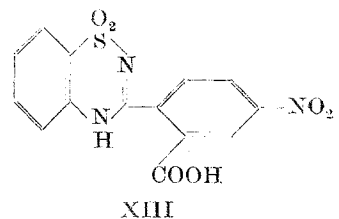
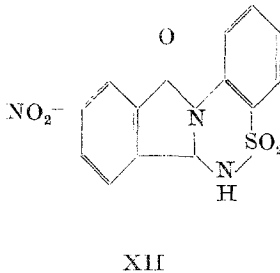
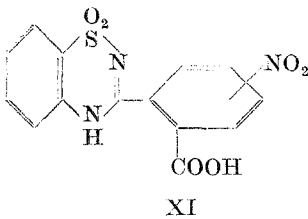
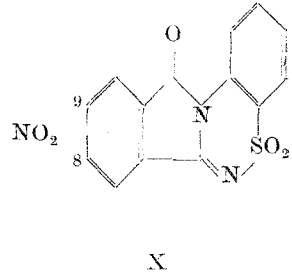
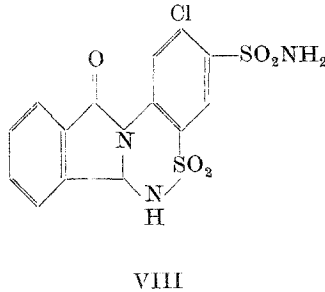
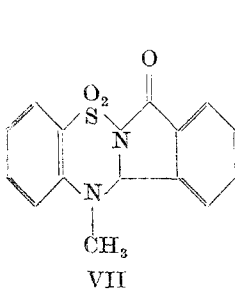
Abb. 1. NMR-Spektrum von IV

Effekt läßt sich, wie das Studium von Molekülmodellen zeigt, nur beim Vorliegen der Konstitution I des Ringsystems erklären, weil sich nur hier die dem Proton in Stellung 1 benachbarte CO-Gruppe infolge ihrer räumlichen Nähe mit einem ausgeprägten „deshielding“ bemerkbar macht.

Eine Bestätigung dieser Erklärung und der endgültige Beweis für das Vorliegen der Struktur I konnte jedoch noch auf einem anderen Weg erhalten werden. Kondensation von o-N-Methylsulfamylanilin (V) bzw. o-Methylaminobenzolsulfonamid (VI) mit Phthalaldehydsäure mußte, wenn es zur Reaktion kam, im einen Fall die Verbindung IV, im anderen die Verbindung VII ergeben. Während es nun mit o-Methylaminobenzolsulfonamid zu keiner Reaktion kam, wurde bei der Kondensation mit o-N-Methylsulfamylanilin ein Produkt erhalten, das mit der aus dem Grundkörper des Ringsystems durch Hydrierung und Methylierung gewonnenen Substanz identisch ist. Daher kommt dem Methylderivat die Formel IV zu, woraus sich die Richtigkeit der schon früher<sup>1, 2</sup> verwendeten Formeln ergibt.

\* Herrn Dr. E. Zbiral danken wir für die Vermittlung der Aufnahme, Herrn Pd. Dr. W. Simon (ETH Zürich) für die Diskussion des NMR-Spektrums.

Durch Kondensation von 4-Cl-6-Aminobenzol-1,3-disulfonamid mit Phthalaldehydsäure konnte auch das schon bekannte und wegen seiner potentiellen diuretischen Wirkung interessante 2-Cl-3-sulfamyl-Derivat VIII des hydrierten Ringsystems IX leichter und in größerer Menge erhalten werden als nach der früher<sup>1</sup> veröffentlichten Darstellungsmethode.



Auch die Position der Substituenten in den durch Kondensation mit 4-Nitrophthalsäure bzw. 4-Cl-Phthalsäure erhaltenen Derivaten<sup>2</sup> konnte festgelegt werden. Bei den Kondensationsversuchen mit 4-Nitrophthalsäure war das 8- oder 9-Nitroderivat X des Ringsystems, die durch Hydrolyse der Amidbindung daraus entstehende Carbonsäure XI und ein Pyridinkomplex dieser Verbindung erhalten worden. Durch Ringschluß von *o*-Aminobenzolsulfonamid mit 2-Formyl-5-nitro-benzoesäure wurde nun das Dihydroderivat des Ringsystems mit der Nitrogruppe in Stellung 9 erhalten (XII). Dieses konnte durch Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  in alkalischer Lösung, bei der es gleichzeitig auch zu einer Aufspaltung der Säureamidbindung kam, in die Carbonsäure XIII übergeführt werden, die sich

durch ihre Eigenschaften, vor allem das IR-Spektrum, mit der von der 4-Nitrophthalsäure aus erhaltenen Substanz XI als identisch erwies. Daraus ergab sich natürlich auch, daß sich bei der Verbindung X die Nitrogruppe in Stellung 9 befindet.

Auch bei dem aus o-Aminobenzolsulfonamid und 4-Cl-Phthalsäure dargestellten Cl-Derivat (XIV) sollte die Stellung des Substituenten (8 oder 9) auf analogem Weg festgestellt werden. Aus 2-Formyl-5-Cl-benzoesäure und o-Aminobenzolsulfonamid wurde das Dihydrobenzothiadiazinderivat XV (mit Chlor in Position 9) erhalten. Dieses sollte nun ähnlich wie XII in alkalischer Lösung mit  $\text{KMnO}_4$  oxydiert werden. Bei dieser Oxydation kam es aber unerwartet — durch Hydrolyse — nicht nur zur Öffnung des 5-Ringes, sondern im Gegensatz zur Oxydation des Nitroproduktes auch zur Öffnung des Thiadiazinringes, und zwar auch dann, wenn das Erhitzen des alkalischen Reaktionsgemisches vermieden wurde. Für das so gewonnene Zwischenprodukt (XVI) kommen je nach der Aufspaltungsrichtung auf Grund der Elementaranalyse, der Bicarbonatlöslichkeit und des IR-Spektrums drei isomere Formeln in Betracht; da es nicht gelang, die Struktur der Verbindung auf einfache Weise zu bestimmen, und diese für die Lösung des vorliegenden Problems auch nur von sekundärem Interesse ist, wie noch gezeigt werden wird, wurde XVI nicht weiter untersucht. XVI ergab bei der Sublimation im Hochvakuum eine neue Substanz XVII, die die gleichen Analysenwerte ergab wie XIV, ein sehr ähnliches, aber eindeutig verschiedenes IR-Spektrum und einen um  $40^\circ$  höheren Schmelzpunkt sowie etwas andere Löslichkeitseigenschaften als dieses hatte. Daraus ergibt sich, daß es sich bei XIV und XVII um die beiden Verbindungen mit dem Halogen in Stellung 8 bzw. 9 handelt, wobei aber noch offen ist, welcher der beiden Substanzen welche Struktur zukommt. Nach den bis jetzt angeführten Ergebnissen hätte es nämlich bei der Ringaufspaltung und dem erneuten Ringschluß zu einer Änderung der in XV fixierten Stellung des Chlors kommen können.

Daher wurde XIV unter den gleichen Bedingungen wie bei der Oxydation der Verbindung XV hydrolysiert. Dabei wurde ein Produkt XVIII erhalten, das isomer mit XVI und ebenfalls bicarbonatlöslich ist, aber verschiedene Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, einen anderen Schmelzpunkt und ein sehr ähnliches, aber von XVI verschiedenes IR-Spektrum besitzt.

Aus XVIII erhält man aber beim Erhitzen wieder das ursprüngliche XIV zurück. Es kommt also bei der zweifachen Umsetzung entweder zu keiner oder zu einer zweifachen Änderung der Stellung des Halogens, die sich im Endeffekt wieder aufhebt. Daher muß XIV tatsächlich das 8-Cl-Derivat sein, XVII sein 9-Cl-Isomeres\*.

\* Nähere Angaben siehe Dissertation *H. Ruis* (Universität Wien, 1964).

### Experimenteller Teil

#### *6-Methyl-6,6α-dihydro-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (IV)*

1. 0,5 g *o*-Methylaminobenzolsulfonamid<sup>6</sup> und 0,5 g Phthalaldehydsäure werden in 20 ml Dioxan mit einem Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und unter Rückfluß 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Versetzen der erkalteten Reaktionslösung mit Wasser fällt nichts aus, Abdestillieren des Lösungsmittels ergibt nur ein Gemisch der Ausgangssubstanzen.

2. 1,5 g *o*-*N*-Methylsulfamylanilin<sup>7, 8</sup> und 1,3 g Phthalaldehydsäure in 30 ml Dioxan werden nach Zugabe eines Tropfens konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wie oben 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Versetzen des Reaktionsgemisches mit Wasser fällt ein Öl aus, das sehr rasch erstarrt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser wird IV getrocknet und aus *n*-Butanol umkristallisiert. Ausb. 1,6 g, weiße Nadeln (66% d. Th.), Schmp. 192—193° (Schmp. von IV aus IX<sup>1</sup>: 193—194°).

Mischschmp. der beiden Produkte 192—194°.

#### *2-Cl-3-sulfamyl-6,6α-dihydro-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)benzothiadiazin-5,5-dioxid (VIII)*

3,8 g 4-Cl-6-amino-benzol-1,3-disulfonamid<sup>9, 10</sup> und 2 g Phthalaldehydsäure werden nach Zugabe eines Tropfens konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wie oben 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch solange mit Wasser versetzt, bis kein Produkt mehr ausfällt. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1,4 g (25% d. Th.), Schmp. 330—345° (Zers.).

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Ber. C 42,06, H 2,52. Gef. C 41,79, H 2,81.

#### *6,6α-Dihydro-9-nitro-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (XII)*

2 g 2-Formyl-5-nitro-benzoesäure<sup>11, 12</sup> und 1,8 g *o*-Aminobenzolsulfonamid<sup>13</sup> in 20 ml Dioxan werden, wie bei IV beschrieben, behandelt und das Rohprodukt aus Dimethylformamid—H<sub>2</sub>O umkristallisiert. Ausb. 3 g (88% d. Th.). Schmp. > 300° (Zers.).

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Ber. C 50,75, H 2,74. Gef. C 50,73, H 2,81.

<sup>6</sup> L. Raffa, *Il Farmaco*, Ed. sci. **12**, 887 (1957).

<sup>7</sup> L. Raffa, *Il Farmaco*, Ed. sci. **9**, 678 (1954).

<sup>8</sup> L. Demény, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **48**, 1145 (1929).

<sup>9</sup> F. C. Novello, S. C. Bell, E. L. A. Abrams, C. Ziegler und J. M. Sprague, *J. Org. Chem.* **25**, 965 (1960).

<sup>10</sup> W. J. Close, L. R. Swett, L. E. Brady, J. H. Short und M. Vernsten, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 1132 (1960).

<sup>11</sup> W. Borsche, K. Diacont und H. Hanau, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, I B, 675 (1934).

<sup>12</sup> C. M. Atkinson, C. W. Brown und J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc. [London]* **1956**, 1081.

<sup>13</sup> M. J. Taglianetti, *Anais facultade farm. odontol., univ. Sao Paulo*, **5**, 17 (1947); *ref. Chem. Abstr.* **42**, 2587 g (1948).

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

1,5 g XII in 50 ml 1,25proz. NaOH werden unter Rühren portionenweise mit 0,65 g  $\text{KMnO}_4$  versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 15 Min. weitergerührt und dann 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch ab und zerstört den Überschuß an  $\text{KMnO}_4$  mit ca. 2 ml Äthanol. Ausgefallenes  $\text{MnO}_2$  wird abfiltriert, und die Lösung mit verd. HCl angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mehrere Male aus NaOH/HCl umgefällt und schließlich mit Wasser gut gewaschen. Ausb. 0,9 g (57% d. Th.). Schmp. 314—318° (Zers.).

Das IR-Spektrum ergab Identität mit XI<sup>2</sup>.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ . Ber. C 48,42, H 2,61. Gef. C 48,23, H 2,52.

*6,6a-Dihydro-9-Cl-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (XV)*

2 g 2-Formyl-5-Cl-benzoessäure<sup>14, 15</sup> und 1,9 g o-Aminobenzolsulfonamid<sup>13</sup> in 30 ml Dioxan werden, wie bei IV angegeben, behandelt und das Rohprodukt aus Dimethylformamid— $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert. Ausb. 2,3 g (66% d. Th.). Schmp. 320—328° (Zers.).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ . Ber. C 52,42, H 2,83. Gef. C 52,40, H 2,71.

*Oxydation und Hydrolyse von XV (Darstellung von XVI)*

Zu 1,6 g XV in 30 ml 1,25proz. NaOH werden unter Rühren 0,7 g  $\text{KMnO}_4$  portionenweise zugegeben. Dann wird weiter wie bei XIII verfahren. Das Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert. Ausb. an weißen Kristallen 0,4 g (23% d. Th.). Schmp. 340—345° (Zers.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ . Ber. C 47,40, H 3,13. Gef. C 47,62, H 3,11.

*9-Cl-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (XVII)*

0,3 g XVI werden bei 250—260° Badtemp. im Hochvak. sublimiert. Unter Wasserabspaltung bildet sich dabei XVII. Ausb. 0,2 g (gelbe Kristalle) (74% d. Th.). Schmp. 340—345°.

$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ . Ber. C 52,78, H 2,22. Gef. C 53,04, H 2,21.

*Hydrolyse von XIV (Darstellung von XVIII)*

0,5 g XIV<sup>2</sup> werden in 30 ml 1,25proz. NaOH 10 Min. bei Zimmertemp. gerührt und dann weitere 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Man filtriert die ungelöste Ausgangssubstanz ab, kühlt die Lösung auf Zimmertemp. und säuert vorsichtig mit verd. HCl an. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und durch mehrmaliges Lösen in  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Ausfällen mit HCl gereinigt. Ausb. 0,4 g (72% d. Th.). Schmp. 293—300° (Zers.).

Beim Erhitzen wandelt sich XVIII bei ungefähr 160° unter Abgabe von Wasser wieder in XIV um. Mischschmp. mit XIV ergibt keine Depression.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ . Ber. C 47,40, H 3,13. Gef. C 47,81, H 3,05.

Der Heilmittelwerke G. m. b. H., Wien, danken die Autoren für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>14</sup> W. R. Vaughan und S. L. Baird jr., J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1314 (1946).

<sup>15</sup> R. L. Shriner und F. J. Wolf, Org. Synth., Coll. Vol. III, 737.