

Über tricyclische 1,2,4-Benzothiadiazine

Von

K. Kratzl und H. Ruis

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 7. April 1965)

Durch Kondensation von *o*-Aminobenzolsulfonamid mit Maleinsäureanhydrid wurde das 1-Oxo-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (I) erhalten. Es wird die Synthese verschiedener Derivate des neuen Ringsystems beschrieben, die zum Teil auch als potentielle Diuretica interessant sind. Die Konstitution des Ringsystems, die aus der Synthese nicht eindeutig hervorgeht, wurde aufgeklärt. Weiters wurden verschiedene C-3-substituierte Benzothiadiazine dargestellt, und die IR-Spektren der Carbonsäuren genauer untersucht.

1-Oxo-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazine-5,5-dioxide (I) was prepared by condensation of orthanilamide with maleic anhydride. The preparation of a number of derivatives of the new ring system is described. These are partly interesting as potential diuretics. The structure of the ring system being not totally clear from the synthesis was elucidated. Further, a number of C-3 substituted benzothiadiazines were synthesized, and the IR-spectra of their carboxylic acids were studied.

Im Rahmen der Veröffentlichungen über 1,2,4-Benzothiadiazinderivate¹⁻³ soll hier über die Synthese eines neuen tricyclischen Benzothiadiazinringsystems berichtet werden, das man als 1-Oxo-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (I) bezeichnen kann. Tricyclische Benzothiadiazine sind bisher von *Jackman* et al.⁴ und von

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

² *K. Kratzl*, *R. Weinstok* und *H. Ruis*, 2. Mitt. l. c. S. 1592.

³ *K. Kratzl* und *H. Ruis*, l. c. S. 1596.

⁴ *G. B. Jackman*, *V. Petrow*, *O. Stephenson* und *A. M. Wild*, *J. Pharm. Pharmacol.* **12**, 648 (1960).

Durch Unterbrechen der Reaktion nach kurzer Zeit gelang es, eine Substanz zu isolieren, bei der es sich nach Elementaranalyse und IR-Spektrum um das N-(2-Sulfamyl-phenyl)-maleimid (IV) handelt. Diese Verbindung dürfte ein Zwischenprodukt bei der Ringschlußreaktion darstellen.

Bei der Kondensation mit Bernsteinsäureanhydrid wurde unter ähnlichen Bedingungen die 2,3-Dihydroverbindung (Va) des neuen Ringsystems erhalten. Auch hier konnte durch Unterbrechen der Reaktion das IV entsprechende N-(2-Sulfamyl-phenyl)-succinimid (VI) isoliert werden. Die IR-Spektren der Imide IV und VI sind einander sehr ähnlich.

Va konnte durch Hydrierung mit NaBH_4 in 0,1*n*-NaOH in das 2,3,3a,4-Tetrahydroderivat VII übergeführt werden, das sich, der angenommenen Konstitution entsprechend, als bicarbonat-unlöslich und laugelöslich erwies.

VII wurde mit Dimethylsulfat methyliert. Das dabei entstehende N-Methylderivat (VIII) wurde zur Bestimmung der Struktur des neuen Ringsystems herangezogen. Wie bei den Produkten der Kondensation mit Phthalsäuren^{1, 3} gibt es auch bei den tricyclischen Verbindungen auf Grund der Synthese zwei Konstitutionsmöglichkeiten, da sich der Pyrrolidonring zum Amino- oder zum Sulfonamidstickstoff schließen kann, woraus die Verbindungen I bzw. IX resultieren. Die Laugelöslichkeit des Hydrierungsproduktes spricht für die oben angegebene Konstitution VII, da sie von der Verbindung mit dem sekundären Sulfonamidstickstoff zu erwarten ist, nicht aber von der mit einem sekundären Aminstickstoff (X).

Den Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme lieferte, wie schon bei den tetracyclischen Verbindungen, das Kernresonanzspektrum* des Methylderivates. Vom Methylderivat der Verbindung VII war zu erwarten, daß analog zur Verbindung XI³ eines der aromatischen Protonen — bedingt durch die räumliche Nähe der CO-Gruppe zum Proton am C-9 — eine von der der anderen abweichende Resonanzfrequenz aufweisen würde, während dies beim Methylierungsprodukt der Verbindung X ausgeschlossen war, da bei diesem eine Beeinflussung eines aromatischen Protons durch die CO-Gruppe nicht möglich ist. Tatsächlich erwies sich das Kernresonanzspektrum des Methylderivats dem von XI als analog, die am tiefsten liegende Resonanzfrequenz befindet sich wie bei dieser Verbindung bei 1,1 τ , während die Frequenzen der übrigen aromatischen Protonen bei ungefähr 2 τ liegen. Daraus kann mit Sicherheit geschlossen werden, daß es sich bei dem Methylderivat um die Verbindung VIII handelt.

Durch Verseifen von Va in 0,2*n*-NaOH wurde die schon früher von *Raffa*⁶ dargestellte 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxid-3-propansäure (XIIa)

* Herrn Dr. *E. Zbiral* danken wir für die Vermittlung der Aufnahme des NMR-Spektrums.

⁶ *L. Raffa*, *Il Farmaco* [Pavia], Ed. sci. **12**, 279 (1957).

erhalten. Dies stellt einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der für V angenommenen Struktur dar. Ähnlich wie V a wurde auch das 2,3-Dihydro-7-sulfamyl-8-Cl-Derivat (V b) des Ringsystems dargestellt, und zwar aus 4-Cl-6-Amino-benzol-1,3-disulfonamid und Bernsteinsäureanhydrid. Diese Verbindung war vor allem als potentiell Diureticum interessant. Auch V b wurde verseift und ergab dabei die möglicherweise ebenfalls diuretisch wirksame 6-Cl-7-Sulfamyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid-3-propansäure (XII b). Eine ähnliche Verbindung, nämlich das 6-Trifluoro-methyl-7-sulfamyl-Derivat von XII a, wurde schon von *Yale*⁷ auf anderem Weg dargestellt

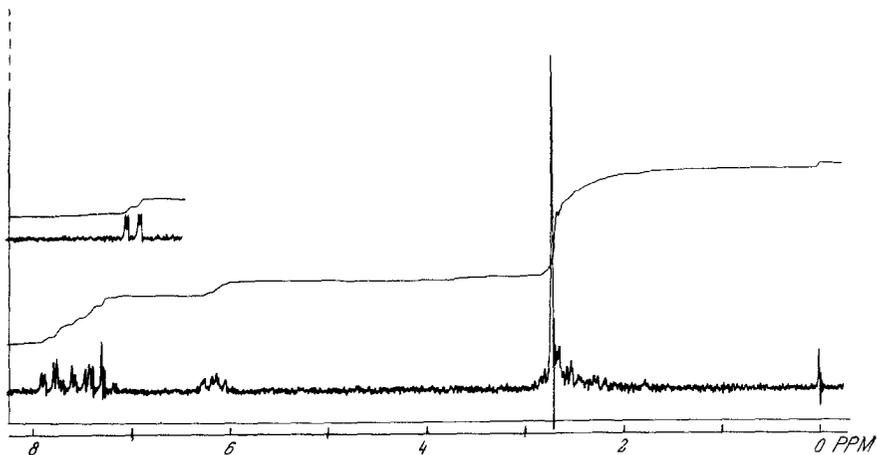


Abb. 1. NMR-Spektrum von VIII

Bei der Kondensation von *o*-Aminobenzolsulfonamid mit Glutarsäureanhydrid war es nicht möglich, ein tricyclisches Produkt zu erhalten, obwohl die Reaktion unter verschiedenen Bedingungen versucht wurde. In absol. Pyridin bei 100° wurde das den Verbindungen IV und VI entsprechende *N*-(2-Sulfamyl-phenyl)-glutarimid (XIII) in schlechter Ausbeute erhalten. Reaktion bei 170–180° ohne Lösungsmittel ergab die 1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxid-3-butansäure XIV a; XIII und XIV a ergeben bei der Elementaranalyse die gleichen Analysenwerte. Aus den IR- und UV-Spektren, die im Anschluß noch etwas genauer besprochen werden, ergibt sich aber eindeutig, daß es sich bei XIII um das Imid und bei XIV a um die Carbonsäure handelt.

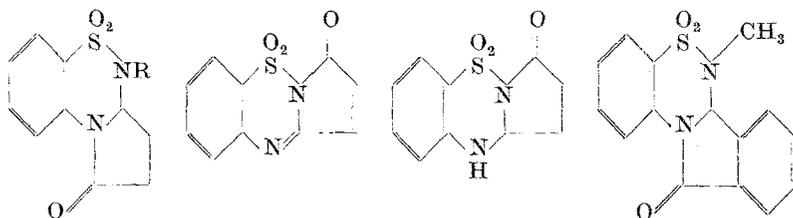
Versuche, XIV a durch weitere Wasserabspaltung in ein tricyclisches Produkt überzuführen, schlugen fehl. Das tricyclische Kondensationsprodukt von *o*-Aminobenzolsulfonamid mit Glutarsäureanhydrid bildet sich wesentlich schwerer und scheint viel hydrolyseempfindlicher zu sein als die Kondensationsprodukte mit Bernsteinsäure- und Maleinsäureanhydrid.

Beim Studium der IR-Spektren** der Carbonsäuren XV², XII a, XII b und XIV a fiel auf, daß sie sich — mit einer Ausnahme (XII a) —

** Herrn Doz. Dr. *J. Derkosch* danken wir für Aufnahme und Diskussion von IR-Spektren.

⁷ *H. L. Yale*, U.S. Pat. 3 057 862 (1962).

durch eine außergewöhnliche CO-Frequenz auszeichnen. Bei Aufnahmen in KBr wurden für die CO-Bande folgende Wellenzahlen erhalten: XV: 1740 cm^{-1} , XIIa: 1725 cm^{-1} , XIIb: 1745 cm^{-1} , XIVa: 1738 cm^{-1} . Von allen bis jetzt bekannten Carbonsäuren haben nur α -Halogen-carbonsäuren ähnlich hohe CO-Frequenzen wie die Verbindungen XV, XIIb und

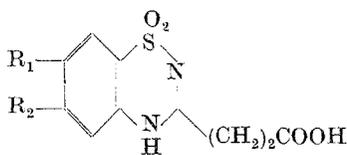


VII: R = H
VIII: R = CH₃

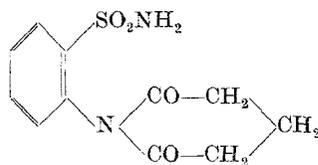
IX

X

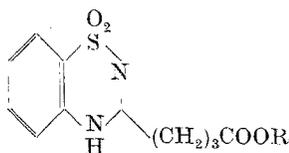
XI



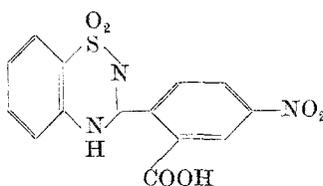
XII a: R₁ = R₂ = H
XII b: R₁ = -SO₂NH₂
R₂ = -Cl



XIII



XIV a: R = H
XIV b: R = CH₃



XV

XIV a. Bei den angeführten Verbindungen trat dieser Effekt vollkommen unerwartet auf, so daß wir uns zunächst die Frage stellten, ob die angenommenen Strukturformeln überhaupt korrekt seien. Von den bis dahin erhaltenen Befunden sprach die Löslichkeit der Verbindungen in wäßr. NaHCO₃ unter CO₂-Entwicklung für die angenommenen Strukturen. Auch die IR-Spektren schienen, abgesehen von der anomalen Lage der CO-Bande, diese zu bestätigen. Um nun über die Konstitution der Verbindungen Sicherheit zu erhalten, sollte eine der Substanzen einer genaueren Prüfung unterzogen werden. Dazu wurde die Verbindung XIV a ausgewählt, weil bei ihr die Carboxylgruppe am weitesten vom Benzothiadiazinring entfernt ist und gerade von ihr das Verhalten einer gewöhnlichen aliphatischen Carbonsäure zu erwarten war.

Vergleich des UV-Spektrums der Verbindung mit dem anderer Benzothiadiazine⁸ bestätigte das Vorhandensein des Benzothiadiazinring-systems. Durch Methylierung mit Diazomethan wurde der Methylester (XIV b) der Säure XIV a erhalten. Die CO-Bande des Methylesters liegt bei 1730 cm^{-1} , ist also im Vergleich zur Säure kaum verschoben. Die Lage der CO-Bande des Esters ist als durchaus normal zu bezeichnen und es kommt beim Übergang von der Säure zum Ester nicht zu der üblichen Erhöhung der Wellenzahl um ungefähr 20 cm^{-1} , die sich durch Aufhebung der Assoziation an der Carboxylgruppe durch die Veresterung ergibt.

Daraus könnte man den Schluß ziehen, daß es sich bei den untersuchten Verbindungen um Carbonsäuren handelt (die Carbonsäurestruktur steht nach den erhaltenen Ergebnissen außer Zweifel), die aus irgendeinem Grund an der Carboxylgruppe praktisch nicht assoziiert sind. Das Fehlen einer Assoziation würde sowohl die hohe Lage der CO-Frequenz als auch das Nichtvorhandensein einer Verschiebung beim Vergleich der Säure mit dem Ester erklären. Dieser neuartige Effekt konnte leider im Rahmen dieser Arbeit nicht genauer untersucht werden. Hier soll nur noch eine rein hypothetische Deutungsmöglichkeit angeführt werden: die Assoziation an der Carboxylgruppe könnte möglicherweise durch irgendeine andersartige Assoziation der Moleküle sterisch unmöglich gemacht werden.

Experimenteller Teil

1-Oxo-1H-pyrrolo[2,1-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxyd (I)

2 g o-Aminobenzolsulfonamid⁹ und 6 g Maleinsäureanhydrid werden 20 Min. (Ölbad, $175\text{--}185^\circ$ Badtemp.) erhitzt. Dann läßt man die Schmelze erkalten und extrahiert sie zur Zerstörung des überschüssigen Anhydrids mit 40 ml warmem Wasser. Der Rückstand wird abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen und durch Hochvakuumsublimation und anschließendes Umkristallisieren aus Methanol gereinigt. Ausb. an gelben Kristallen 0,6 g (22% d. Th.). Schmp. $249\text{--}253^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (234,23). Ber. C 51,28, H 2,58, N 11,97, S 13,68.
Gef. C 51,13, H 2,31, N 11,99, S 13,69.

Beim Unterbrechen der Reaktion nach kurzer Zeit wurde bei der Aufarbeitung die *Verbindung IV* erhalten; nach Umkristallisieren aus Äthanol 0,2 g (7% d. Th.) eines weißen Produkts. Schmp. $249\text{--}253^\circ$, Mischschmp. mit I: $160\text{--}230^\circ$.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (252,24). Ber. C 47,61, H 3,20, N 11,11, S 12,71.
Gef. C 48,04, H 3,13, N 11,04, S 12,90.

⁸ F. C. Novello, S. C. Bell, E. L. A. Abrams, C. Ziegler und J. M. Sprague, J. Org. Chem. **25**, 970 (1960).

⁹ M. J. Taglianetti, Anais faculd. farm. odontol., univ. Sao Paulo **5**, 17 (1947); ref. Chem. Abstr. **42**, 2587 g (1948).

1-Oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (Va)

2 g o-Aminobenzolsulfonamid⁹ und 6 g Bernsteinsäureanhydrid werden 1 Stde. (Ölbad, 160—170° Badtemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wird die erstarrte Schmelze mit 50 ml heißem Wasser extrahiert, der Rückstand abgesaugt und mit Wasser gut gewaschen. Dann kristallisiert man aus Äthanol (mit Aktivkohle) um und erhält dabei 1,6 g weiße blättchenförmige Kristalle (59% d. Th.). Schmp. 235—239° (Zers.).

$C_{10}H_8N_2O_3S$ (236,24). Ber. C 50,84, H 3,41. Gef. C 50,92, H 3,20.

Beim Unterbrechen der Reaktion nach 15 Min. (und Aufarbeitung wie oben) erhält man nach dem Umkristallisieren aus Äthanol 0,4 g VI (weiße Blättchen, 14% d. Th.). Schmp. 245—255° (Zers.). Mischschmp. mit Va: 170—220°.

$C_{10}H_{10}N_2O_4S$ (254,26). Ber. C 47,23, H 3,93, S 12,62.
Gef. C 47,09, H 4,02, S 12,63.

1-Oxo-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (VII)

1,1 g Va werden in 20 ml 0,1*n*-NaOH suspendiert, mit 0,4 g fein gepulv. $NaBH_4$ versetzt und unter gelegentlichem Umschütteln 5 Stdn. stehen gelassen. Dann wird filtriert und die Lösung mit verd. HCl angesäuert. Der Niederschlag wird mit $NaHCO_3$ -Lösung behandelt und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0,3 g (27% d. Th.). Schmp. 218—220°.

$C_{10}H_{10}N_2O_3S$ (238,26). Ber. C 50,41, H 4,23. Gef. C 50,58, H 4,07.

1-Oxo-2,3,3a,4-tetrahydro-4-methyl-1H-pyrrolo[2,1-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (VIII)

0,3 g VII werden in 20 ml 0,2*n*-NaOH gelöst und mit Dimethylsulfat methyliert. Das Methylierungsprodukt wird mehrmals aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0,1 g (31% d. Th.). Schmp. 165—168°.

$C_{11}H_{12}N_2O_3S$ (252,29). Ber. C 52,36, H 4,80. Gef. C 52,18, H 4,94.

1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxid-3-propansäure (XIIa)⁶

XIIa wurde nach zwei verschiedenen Methoden hergestellt:

1. nach *Raffa*⁶ über das o-Succinylaminobenzolsulfonamid.

2. Aus Va: 1 g Va wird in 60 ml 0,2*n*-NaOH suspendiert und 4 Stdn. gerührt, bis die Ausgangssubstanz ganz gelöst ist. Dann säuert man mit verd. HCl an. Über Nacht fällt ein weißer kristalliner Niederschlag aus, der aus Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 0,6 g (56% d. Th.), Schmp. 217—220° (Lit. 218—219°); Mischschmp. mit Produkt aus 1. 216—219°.

$C_{10}H_{10}N_2O_4S$ (254,26). Ber. C 47,23, H 3,93. Gef. C 47,32, H 4,02.

1-Oxo-2,3-dihydro-7-sulfamyl-8-Cl-1H-pyrrolo[2,1-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (Vb)

5 g 4-Cl-6-Amino-benzol-1,3-disulfonamid^{10, 11} und 15 g Bernsteinsäureanhydrid werden vermischt und 30 Min. auf 185—195° (Badtemp.) gehalten.

¹⁰ *F. C. Novello, S. C. Bell, E. L. A. Abrams, C. Ziegler und J. M. Sprague, J. Org. Chem.* **25**, 965 (1960).

¹¹ *W. J. Close, L. R. Swett, L. E. Brady, J. H. Short und M. Vernsten, J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 1132 (1960).

Die erkaltete Schmelze wird mit warmem Wasser ausgelaugt, der Rückstand abgesaugt und mit Wasser gut gewaschen. Man kristallisiert aus Dimethylformamid—H₂O um und trocknet zur vollständigen Entfernung des Dimethylformamids bei 120° im Hochvak. Ausb. 1,5 g (25% d. Th.) an grauweißen Kristallen, Schmp. > 350° (Zers.).

C₁₀H₈ClN₃O₅S₂ (349,76). Ber. C 34,34, H 2,30. Gef. C 34,44, H 2,47.

6-Cl-7-sulfonyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid-3-propansäure (XII b)

1 g V b wird in 40 ml 0,2 n-NaOH unter gelegentlichem Umschütteln 75 Min. bei Zimmertemp. stehengelassen. Dann filtriert man und säuert das Filtrat mit verd. HCl an. Der weiße Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0,5 g (48% d. Th.), Schmp. > 350° (Zers.).

C₁₀H₁₀ClN₃O₆S₂ (367,78). Ber. C 32,65, H 2,74. Gef. C 32,73, H 3,11.

1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxid-3-butansäure (XIV a)

2 g o-Aminobenzolsulfonamid⁹ und 4 g Glutarsäureanhydrid werden 30 Min. auf 170—180° Badtemp. erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird mit 50 ml Wasser aufgeköcht, die Lösung filtriert und über Nacht im Eiskasten stehengelassen. Dann saugt man die bräunlichen Kristalle ab und kristallisiert aus Wasser um. Ausb. 1,4 g (45% d. Th.), Schmp. 182—186°.

C₁₁H₁₂N₂O₄S (268,29). Ber. C 49,26, H 4,51, O 23,85.
Gef. C 49,13, H 4,40, O 23,68.

Bei Durchführung der Reaktion in absol. Pyridin wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Äthanol die *Verbindung XIII* vom Schmp. 236—239° erhalten. Ausb. 8% d. Th.

C₁₁H₁₂N₂O₄S (268,29). Ber. C 49,26, H 4,51. Gef. C 49,52, H 4,36.

1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-dioxyd-3-butansäuremethylester (XIV b)

0,8 g XIV a werden in 100 ml Äther suspendiert und unter Rühren mit äther. Diazomethanlösung versetzt, bis die Lösung leicht gelb bleibt. Dann wird unter gelegentlicher Zugabe von Diazomethanlösung noch 30 Min. weitergerührt. Man destilliert den Äther ab, behandelt den Rückstand mit NaHCO₃-Lösung und kristallisiert das zurückbleibende Rohprodukt aus Wasser um. Ausb. 0,6 g (71% d. Th.), Schmp. 140—143°.

C₁₂H₁₄N₂O₄S (282,31). Ber. C 51,05, H 4,99. Gef. C 50,87, H 4,73.

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