

3,4-Substituierte Hydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxide

Hans Möhrle^{*,**)}, Hans Niefenthaler und Jutta Schinke

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf

Eingegangen am 12. Oktober 1989

2-Amino-5-nitrobenzolsulfonamide **1-4** werden zu entspr. Diaminen **12-15** reduziert und anschließend durch Diazotierung und Hypophosphit-Behandlung in 5-unsubstituierte Derivate **16-19** überführt. - Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **16-18** liefert tricyclische Benzothiadiazine **22-24**, die der Pípecoline **15/19** die Sulfonylaminale **20/21**.

3,4-Substituted Hydro-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides

2-Amino-5-nitrobenzenesulfonamides **1-4** were reduced to the corresponding diamines **12-15**, which are transformed to 5-unsubstituted derivatives **16-19** by diazotation and subsequent reaction with hypophosphite. - Hg(II)-edta dehydrogenation of **16-18** yields the tricyclic benzothiadiazines **22-24**, whilst that of the pípecolines **15/19** leads to the sulfonylaminals **20/21**.

Vor kurzem konnten wir erstmals feststellen, daß die Sulfonylamid-Funktion als Nachbargruppe bei Aminoxidationen fungieren kann¹⁾. Bei den eingesetzten Modellsubstanzen **1-4** war die Basizität des aromatischenamins durch eine p-ständige Nitrogruppe stark geschwächt. Es erhob sich deshalb die Frage, ob zum einen die teilweise geringe Ausbeute an Sulfonylamidinen **8-10** und andererseits die Ringöffnung beim Pípecolin-Derivat **4** zum Aminoketon **11** auf diesen Effekt zurückzuführen waren.

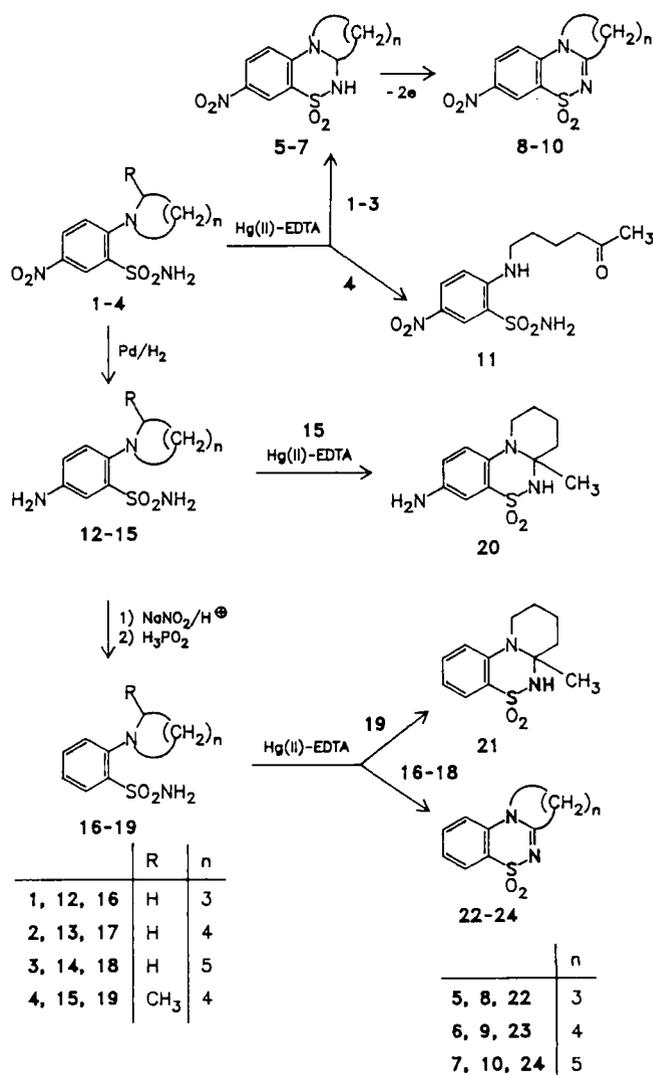
Deshalb wurden die Nitroverbindungen **1-4** unter Verwendung von Pd/C-Katalysator hydriert, woraus die entspr. Amino-Derivate **12-15** resultierten. Anschließende Diazotierung und Hypophosphit-Behandlung gab die gewünschten 5-unsubstituierten Sulfonamide **16-19**.

Die Dehydrierung der Verbindungen **16-18** mit Hg(II)-EDTA verlief zwar im Grundsatz ähnlich wie diese von **1-3** und führte zu den Tricyclen **22-24**, wobei aber die Ausbeute deutlich höher und der Umsetzungsverlauf einheitlicher war. Außerdem konnte hier in keinem Fall ein einfaches Dehydrierungsprodukt, entsprechend den Sulfonylaminalen **5-7** bei den analogen Nitroverbindungen, nachgewiesen werden. Vielmehr lief die Oxidation sofort unter 4-Elektronen-Entzug zu den cyclischen Amidinen durch.

Dies zeigte besonders der Vergleich einer Reaktion unter Standardbedingungen bei 1 h Dehydrierungszeit.

Um festzustellen, ob die hier beobachtete drastische Ausbeutedifferenz zwischen dem Nitroderivat **9** und seinem unsubstituierten Analogon **23** substanzspezifisch oder evtl. kinetisch bedingt ist, wurden die Reaktionszeiten nunmehr so verlängert, daß danach die Ausgangsstoffe nicht mehr nachweisbar waren. Die Ergebnisse sind in der Gegenüberstellung in Tab. 2 enthalten.

Daraus geht hervor, daß tatsächlich die Umsetzungsgeschwindigkeit bei den Nitro-Verbindungen sehr viel geringer ist. Dies ist besonders in der Anfangsphase d.h. nach kurzer Zeit deutlich. Durch Verlängerung der Reaktionszeit kann das hinsichtlich der Ausbeute zu einem Teil aufgeholt werden. Andererseits zeigt aber die erhöhte Rate an



Dehydrierungsreagens, daß offensichtlich dabei auch die Nebenreaktionen zunehmen.

^{**}) Herrn Prof. Dr. R. Neidlein mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Tab. 1: Vergleich der Dehydrierung von 2 und 17 (Reaktionszeit 1 h)

Ausg.-Subst.	Ausbeute einfache Dehydrierg.	Ausbeute doppelte Dehydrierg.	Rückgew. Ausg.-Subst.	Hg-Abscheidung bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.
17	-	60%	23	14%
2	3%	6	20%	9
				67%
				98%
				34%

Tab. 2: Vergleich der Dehydrierung von 1-3 und 16-18 (Reaktionszeit 3 h)

Ausg.-Subst.	Ausbeute Reakt.-Produkt	Hg-Abscheidung bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.
16	56%	22
1	5%	8
17	69%	23
2	45%	9
18	65%	24
3	52%	10
		114%
		46%
		126%
		99%
		101%
		110%

Eine Abnahme der Ausbeute bei der Oxidation von Pyrrolidin-Verbindungen im Vergleich zu 6- und 7-Ring-Analogen ist zwar allgemein zu beobachten, indessen muß aber der drastische Unterschied zwischen **1** und **16** z.T. auch auf die verminderte Löslichkeit des Nitro-Derivates zurückgeführt werden.

Die Dehydrierung der Pipecolin-Derivate **15** und **19** lieferte unter Zwei-Elektronenverlust die tricyclischen Sulfonylaminale **20** bzw. **21**.

Insgesamt lassen die Untersuchungen den Schluß zu, daß die Dehydrierung von Nitroverbindungen und 5-unsubstituierten Derivaten prinzipiell dem gleichen Mechanismus gehorcht, daß aber bei unsubstituiertem Cycloamin-Teil die zweite Dehydrierung unterschiedlich rasch erfolgt. Bei den Nitroverbindungen verläuft sie langsamer als die erste, bei den 5-unsubstituierten Verbindungen rascher als die erste.

Der Einfluß der Nitrogruppe auf die Nucleophilie des Amin-Stickstoffs zeigt sich auch deutlich bei der Oxidation des Pipecolin-Derivates **4** in der Ringöffnung des intermediären Carbinolamins zum Aminoketon **11**, während die entspr. nucleophileren Amine **15** und **19** unter Cyclodehydrierung reagieren.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben s.¹⁾. DC: Fließmittel (ml): III. Chloroform/Ethylacetat 9/1. Weitere exp. Einzelheiten und spektroskopische Daten vgl.^{2,3)}.

Katalytische Hydrierung der 2-Amino-5-nitrobenzolsulfonamide (AAV I)

30 mmol Edukt wird in der angegebenen Menge Lösungsmittel gelöst und nach Zugabe von 1 g 10proz. Pd/C hydriert. Der Wasserstoffdruck liegt bei 1-2 bar. Nach Beendigung der Reaktion wird über Filtercel abgessaugt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

5-Amino-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (12)

Nach AAV I: 8.1 g 5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (**1**)¹⁾; 300 ml DMF; 5 h. Ausb. 4.56 g (63%). Schmp. 183°C (absol. Ethanol/Et-

her). $R_f = 0.6$ (FM II). - IR (KBr): 3470, 3370, 3320, 3240, 2970, 2950, 2880, 2820, 1635, 1610, 1560, 1500, 1460, 1320, 1280, 1160, 950, 915, 850, 830, 760. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 6.7-7.4 (3H, m, 3 arom. H); 6.8 (2H, s, -SO₂NH₂-, austauschbar); 5.35 (2H, s, -NH₂, aust.); 3.0 (4H, m, br., -CH₂-N-CH₂-); 1.9 (4H, m, br., -C-(CH₂)₂-C-). - MS: m/z (rel.Int./%) = 241 (60, M⁺), 240 (18), 213 (22), 161 (22), 160 (89), 159 (89), 133 (27), 132 (100), 131 (42), 120 (33), 119 (87), 107 (33), 106 (38), 105 (36), 92 (56), 91 (42), 80 (36), 79 (33), 78 (31), 77 (27), 70 (49), 65 (84). - C₁₀H₁₅N₃O₂S (241.3) Ber. C 49.8 H 6.11 N 13.4 Gef. C 49.9 H 6.11 N 13.5.

5-Amino-2-piperidino-benzolsulfonamid (13)

Nach AAV I: 8.55 g 5-Nitro-2-piperidino-benzolsulfonamid (**2**)¹⁾; 400 ml 96proz. Ethanol; 5 h. Ausb. 6.3 g (82%). Schmp. 223°C (absol. Ethanol/Ether). $R_f = 0.5$ (FM II). - C₁₁H₁₇N₃O₂S (255.3) Ber. C 51.7 H 6.71 N 16.5 Gef. C 51.8 H 6.73 N 16.5.

5-Amino-2-(1-perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (14)

Nach AAV I: 8.97 g 5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (**3**)¹⁾; 250 ml 96proz. Ethanol; 4 h. Ausb. 7.4 g (92%). Schmp. 145°C (absol. Ethanol/Ether). $R_f = 0.2$ (FM I); 0.6 (FM II). - C₁₂H₁₉N₃O₂S (269.4) Ber. C 53.5 H 7.11 N 15.6 Gef. C 53.5 H 7.05 N 15.6.

5-Amino-2-(2-methylpiperidino)-benzolsulfonamid (15)

Nach AAV I: 8.97 g 2-(2-Methylpiperidino)-5-nitrobenzolsulfonamid (**4**)¹⁾; 400 ml 96proz. Ethanol; 4 h. Ausb. 7.8 g (97%). Schmp. 171-173°C (Isopropanol). $R_f = 0.07$ (FM III). - IR (KBr): 3440, 3350, 3220, 2980, 2940, 2860, 2820, 1620, 1330, 1160. - MS: m/z (rel.Int./%) = 269 (15; M⁺), 254 (100), 173 (61), 145 (47), 132 (45), 119 (74), 107 (48), 92 (44). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.28 (d, 1H, 6-H, ⁴J = 2.7); 7.15 (d, 1H, 3-H, ³J = 8.6); 6.81 (dd, 1H, 4-H; ³J = 8.6, ⁴J = 2.7), 5.95-5.75 ("s", 2H, SO₂-NH₂, aust.); 3.90-3.70 ("s", 2H, Phenyl-NH₂, aust.); 3.25 ("d", 1H, 6'-H_{eq}; ²J = 11.4); 3.10-2.75 (m, 1H, 2'-H); 2.65-2.25 (m, 1H, 6'-H_{ax}); 2.05-1.15 (m, 6H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂); 0.86 (d, 3H, CH₃; ³J = 6.2). Einstrahlen auf 2'-H: 0.86 (s, 3H, CH₃). - C₁₂H₁₉N₃O₂S (269.4) Ber. C 53.5 H 7.11 N 15.6 Gef. C 53.4 H 6.90 N 15.6.

Reduktive Desaminierung der aromatischen Amino-Derivate⁴⁾ (AAV II)

Das in 40 ml halbkonz. Salzsäure gelöste aromatische Amin wird unter Kühlung auf -10°C durch Zutropfen einer Lösung der 1.1fach molaren Menge an NaNO₂ in 15 ml Wasser diazotiert. Nach 0.5 h Rühren unter Kühlung wird langsam eine Lösung der 15fach molaren Menge an NaH₂PO₂·H₂O in 50 ml Wasser, die 50 mg CuSO₄ enthält, zugegeben. - Man läßt den Ansatz 24 h bei 3-8°C stehen, neutralisiert mit 20proz. NaOH und extrahiert mit dem angegebenen Lösungsmittel. Dieses wird nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Na₂SO₄ entfernt.

2-(1-Pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (16)

Nach AAV II: 3.38 g (14 mmol) **12**; Extraktion mit Ether, dann mit CHCl₃. SC: Alumina Woelm N, Aktivität Super I; CHCl₃. Umkristallisation aus Isopropanol. Ausb. 0.82 (26%). Schmp. 82°C. $R_f = 0.5$ (FM I). - IR (KBr): 3360, 3260, 3090, 3080, 2980, 2880, 2830, 1590, 1570, 1550, 1470, 1460, 1440, 1350, 1330, 1320, 1280, 1200, 1170, 1160, 1120, 1070, 965, 950, 890, 770, 740, 730, 685. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 6.8-7.85 (4H, m, 4 arom. H), 7.0 (2H, s, -NH₂, aust.); 3.0-3.35 (4H, m, -CH₂-N-CH₂); 1.7-2.0 (4H, m, -C-(CH₂)₂-C-). - MS: m/z (rel.Int./%) = 226 (30, M⁺), 225 (11), 210 (9), 198 (9), 181 (12), 146 (18), 145 (100), 144 (91), 118 (15), 117 (33), 104 (52), 91 (24), 80 (17), 77 (53), 70 (23), 65 (20). - C₁₀H₁₄N₂O₂S (226.3) Ber. C 53.1 H 6.24 N 12.4 Gef. C 52.8 H 6.28 N 12.1.

2-Piperidino-benzolsulfonamid (17)

Nach AAV II: 4.09 g (16 mmol) **13**; Aufarbeitung wie bei **16**. Ausb. 2.5 g (65%). Schmp. 111°C. $R_f = 0.8$ (FM II). - $C_{11}H_{16}N_2O_2S$ (240.3) Ber. C 55.0 H 6.71 N 11.7 Gef. C 54.7 H 6.66 N 11.5.

2-(1-Perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (18)

Nach AAV II: 3.77 (14 mmol) **14**. Aufarbeitung wie bei **16**. Ausb. 1.4 g (39%). Schmp. 95°C. $R_f = 0.8$ (FM II). - $C_{12}H_{18}N_2O_2S$ (254.4) Ber. C 56.7 H 7.13 N 11.0 Gef. C 56.8 H 7.11 N 11.1.

2-(2-Methylpiperidino)-benzolsulfonamid (19)

Nach AAV II: 3 g (11.2 mmol) **15**. Extraktion mit $CHCl_3$, sonst wie bei **16**. Ausb. 1.08 g (38%). Schmp. 128-130°C (Isopropanol/Diisopropylether). $R_f = 0.44$ (FM III). - IR (KBr): 3310, 2970, 2930, 2850, 1590, 1330, 1160. - MS: m/z (rel.Int./%) = 254 (3; M^+), 239 (83), 158 (52), 117 (58), 104 (50), 91 (33), 77 (100). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.07-7.94 (m, 1H, 6-H); 7.86-7.18 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H); 5.90-5.70 ("s", 2H, NH_2 , aust.); 3.50-3.20 ("d", 1H, 6'- H_{eq} ; $^2J = 11.6$; z.T. überlagert von 2'-H); ca. 3.30-2.95 (m, 1H, 2'-H); 2.70-2.30 (m, 1H, 6'- H_{ax}); 2.10-1.20 (m, 6H, 3'- H_2 , 4'- H_2 , 5'- H_2); 0.89 (d, 3H, CH_3 ; $^3J = 6.2$). Einstrahlen auf 2'-H: 0.89 (s, 3H, CH_3). Einstrahlen auf CH_3 : ca. 3.30-2.95 (m mit grober Dublettsstruktur, 1H, 2'-H; 3J ca. 7). - $C_{12}H_{18}N_2O_2S$ (254.3) Ber. C 56.7 H 7.13 N 11.0 Gef. C 56.6 H 7.01 N 10.9.

2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-5,5-dioxid (22)

0.8 g (3.5 mmol) **16** wurden mit 3.03 g (14 mmol) HgO und 5.5 g (14 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ umgesetzt. Reaktionszeit: 3 h. Ausb. 0.44 g (56%) **22**. Schmp. 297°C (Ethanol); Lit.⁵⁾: 287-288°C. $R_f = 0.1$ (FM I). - $C_{10}H_{10}N_2O_2S$ (222.3) Ber. C 54.0 H 4.53 N 12.6 Gef. C 54.1 H 4.65 N 12.6.

Dehydrierung von 2-Piperidino-benzolsulfonamid (17)

	1. Versuch	2. Versuch
Ausgangsmenge 17	1 g (4.2 mmol)	3.6 g (15 mmol)
HgO	3.64 g (16.8 mmol)	12.98 g (60 mmol)
$Na_2EDTA \cdot 2H_2O$	6.6 g (16.8 mmol)	22.3 g (60 mmol)
Reaktionszeit	1 h	3 h
Rückgew. 17	0.14 g (14%)	—
Hg-Abscheidung (ber. auf 4 Ox.-Äq.)	98%	126%
Ausbeute an 23	0.59 g (60%)	2.45 g (69%)

1,2,3,4-Tetrahydropyrido[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-6,6-dioxid (23)

Schmp. 198°C (Ethanol); Lit.⁵⁾: 197-198°C. $R_f = 0.2$ (FM I).

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-azepino[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7,7-dioxid (24)

1.07 g (4.2 mmol) **18** wurden umgesetzt mit 3.64 g (16.8 mmol) HgO und 6.6 g (16.8 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$. Reaktionszeit: 3 h. Ausb. 0.68 g

(65%) **24**. Schmp. 166°C (Ethanol). $R_f = 0.3$ (FM I). - IR (KBr): 3110, 3080, 2940, 2930, 2860, 1600, 1585, 1550, 1470, 1460, 1440, 1410, 1350, 1310, 1240, 1180, 1170, 1110, 1085, 910, 790, 765, 700, 620. - 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.4-8.1 (4H, m, 4 arom. H); 4.1-4.5 (2H, m, br., - $N-CH_2-$); 2.8-3.2 (2H, m, br., - $N=C-CH_2-$); 1.5-2.0 (6H, m, br., - $N=C-C-(CH_2)_3-C-$). - MS: m/z (rel.Int./%) = 250 (36, M^+), 187 (15), 186 (100), 185 (18), 168 (29), 158 (12), 157 (20), 140 (16), 104 (21), 91 (24), 78 (16), 76 (16), 64 (14), 63 (15). - $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250.3) Ber. 57.6 H 5.64 N 11.2 Gef. C 57.5 H 5.74 N 11.1.

3-Amino-6a-methyl-6,6a,7,8,9,10-hexahydropyrido[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-5,5-dioxid (20)

1.00 g (3.72 mmol) **13** wird mit 3.21 g HgO und 5.53 g $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ in 40 ml Wasser/Ethanol (1+1) umgesetzt. Reaktionszeit: 1 h. - Hg-Abscheidung: 0.827 g (111% bez. auf 2 Ox.-Äq.). - Der Rohextrakt liefert nach sc Reinigung das Dehydrierungsprodukt **20** (Aluminiumoxid, L ca. 2 cm, ϕ 2 cm; Chloroform/Ethylacetat/Methanol (1+1+1)). Ausb. 718 mg (72%). Schmp. 203-205°C (Ethanol). $R_f = 0.04$ (FM III). - IR (KBr): 3460, 3365, 3265, 2950, 2850, 1625, 1495, 1310, 1160. - MS: m/z (rel.Int./%) = 267 (21; M^+), 252 (53), 188 (39), 147 (79), 106 (100), 92 (66), 79 (68). - 1H -NMR (Pyridin- d_5): δ (ppm) = 9.12 (s, 1H, SO_2-NH , aust.); 7.69-6.79 (m, 3H, H, arom.; überlagert vom Lsgm.-signal); 5.45-5.25 ("s", 2H, NH_2 , aust.); 3.48 ("d", 1H, 10- H_{eq} ; $^2J = 11.8$); 2.85-2.45 (m, 1H, 10- H_{ax}); 2.25-1.30 (m, 6H, 7- H_2 , 8- H_2 , 9- H_2); 1.68 (s, 3H, CH_3). - $C_{12}H_{17}N_3O_2S$ (267.3) Ber. C 53.9 H 6.41 N 15.7 Gef. C 53.8 H 6.36 N 15.5.

6a-Methyl-6,6a,7,8,9,10-hexahydropyrido[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-5,5-dioxid (21)

1.00 g (3.94 mmol) **19** wird mit 3.41 g HgO und 5.86 g $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ in 40 ml Wasser/Ethanol (1+1) umgesetzt. Reaktionszeit: 2 h. - Hg-Abscheidung: 0.986 g (125% bez. auf 2 Ox.-Äq.). - Der Rohextrakt liefert nach sc Reinigung des Dehydrierungsprodukt **21** (Aluminiumoxid, L ca. 4 cm, ϕ 2 cm; Chloroform). Ausb. 661 mg (67%). Schmp. 178-180°C (Ethanol). $R_f = 0.38$ (FM III). - IR (KBr): 3250, 2990, 2950, 2830, 1595, 1310, 1165, 1155. - MS: m/z (rel.Int./%) = 252 (13; M^+), 237 (100), 196 (31), 172 (16), 132 (40), 92 (48), 77 (98). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.71 (dd, 1H, 4-H; $^3J = 7.9$, $^4J = 1.8$); 7.48-7.20 (m, 1H, 2-H; überlagert vom Lsgm.); 6.99-6.80 (m, 2H, 1-H, 3-H); 4.95-4.75 ("s", 1H, NH ; aust.); 3.66 ("d", 1H, 10- H_{eq} ; $^2J = 10.8$); 2.95-2.55 (m, 1H, 10- H_{ax}); 2.15-1.95 (m, 6H, 7- H_2 , 8- H_2 , 9- H_2); 1.54 (s, 3H, CH_3). - $C_{12}H_{16}N_2O_2S$ (252.3) Ber. C 57.1 H 6.39 N 11.1 Gef. C 57.1 H 6.27 N 11.2

Literatur

- H. Möhrle und H. Niefenthaler, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 47 (1990).
- H. Niefenthaler, Dissertation, Düsseldorf 1985.
- J. Schinke, Dissertation, Düsseldorf 1989.
- N. Kornblum, G.D. Cooper und J.E. Taylor, J. Am. Chem. Soc. 72, 3013 (1950).
- R. Cameroni, V. Ferioli und M.T. Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27, 574 (1972).
- R. Cameroni, V. Ferioli und M.T. Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27, 670 (1972).

[Ph72]