

Untersuchungen zur Synthese von 6-Chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd

Von

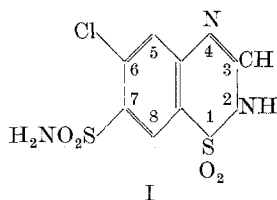
O. Hromatka und G. Hofinger

Aus der Abteilung für Technische Chemie am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien

(Eingegangen am 29. Juni 1961)

Bei der Untersuchung der erwünschten Hydrierung von 6-Chlor-7-sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd zur zugehörigen 3,4-Dihydroverbindung wurde festgestellt, daß zumeist Halogen durch Wasserstoff ersetzt wird. Mit Amalgamen der Alkalimetalle wurde 7-Sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd erhalten, während sonst die Hydrierung im Heterocyclus nicht eintrat oder Ringöffnung erfolgte.

Mit der Erkenntnis der hervorragenden diuretischen Wirksamkeit des 6-Chlor-7-sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyds (I)¹, einer Verbindung,



die unter der Bezeichnung „Chlorothiazid“ klinische Anwendung gefunden hat, war ein starker Anstoß für weitere Untersuchungen in dieser vorher nur verhältnismäßig wenig beachteten Verbindungsklasse gegeben. In der Folge wurde erkannt, daß die 3,4-Dihydroverbindung bei verringerter Toxizität eine 10- bis 20fache diuretische und natriuretische Wirksamkeit besitzt als das Chlorothiazid². Als Weg zur Synthese der 3,4-Dihydro-

¹ F. C. Novello und J. M. Sprague, J. Amer. Chem. Soc., **79**, 2028 (1957).

² G. de Stevens, L. H. Werner, A. Halamandaris und S. Ricca, jr., Exper. [Basel] **14**, 463 (1958).

verbindung steht vor allem die Kondensation von 5-Chlor-2,4-disulfamyl-anilin mit Formaldehyd zur Verfügung^{2, 3}.

Es war natürlich von besonderem Interesse, auch eine Überführung von Chlorothiazid selbst in das 6-Chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd zu erreichen.

Bei dem Versuch von *Freeman* und *Wagner*, 1,2,4-Benzthiodiazin-1-dioxyde mit Natrium und Alkohol zu reduzieren, öffnete sich der heterocyclische Ring unter Bildung der entsprechenden o-Aminobenzolsulfonamide. Die katalytische Hydrierung mit Palladium-Tierkohle in Äthanol zeigte bei 2-o-Tolyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd keine Wirkung, in Essigsäure bildeten sich nur 10% der 3,4-Dihydro-Verbindung, während das Hauptprodukt 2-Formamino-benzolsulfon-o-toluidid war, das auch beim Behandeln mit Essigsäure allein entsteht. Da das auf anderem Wege hergestellte 2-o-Tolyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd mit Natrium und Alkohol nur teilweise, mit Palladium-Tierkohle und Wasserstoff in Essigsäure überhaupt keine Ringöffnung zeigte, nahmen die Autoren an, daß in Essigsäure die nicht hydrierten Derivate des Benzthiodiazin-dioxyds hydrolytisch gespalten werden. Diese Ringöffnungen zeigen die geringe Stabilität der Benzthiodiazindioxyde, während andererseits *Tozer* und *Smiles*⁴ 2-Methyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd als gegen hydrolysierende Reagenzien beständige Verbindung geschildert haben.

In einem Schweizer Patent⁵ wird die Reduktion des Chlorothiazids zur 3,4-Dihydroverbindung behandelt. Nach den Beispielen dieses Patentes kann die Reduktion entweder mittels eines Alkalimetall-borhydrids² oder elektrolytisch bewerkstelligt werden. Eine darüber hinausgehende Auslegung des Hauptanspruches schien bereits in Hinblick auf die schon von *Freeman* und *Wagner*³ ausgeführten negativen Hydrierungsversuche nicht möglich. Vor allem ist die katalytische Hydrierung des Chlorothiazids zur Dihydroverbindung im Patent nicht erwähnt oder durch Beispiele belegt. Wir fanden über diese Frage nur eine einzige Literaturangabe bei *Novello* und Mitarbeitern⁶, die die Hydrierung unter der katalytischen Wirkung von Ruthenium-Kohle erreichten.

Bei dieser Sachlage hielten wir es für angezeigt, einen experimentellen Beitrag zur Frage der Hydrierung des 6-Chlor-7-sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyds zu liefern.

Zuerst untersuchten wir die katalytische Hydrierung mit verschiedenen Katalysatoren. Es war jedoch auch unter weitgehender Verände-

³ *J. H. Freeman* und *E. C. Wagner*, *J. Org. Chem.* **16**, 815 (1951).

⁴ *B. T. Tozer* und *S. Smiles*, *J. Chem. Soc. [London]* **1938**, 2052.

⁵ *CIBA-Aktiengesellschaft* (Erf. *G. de Stevens* und *L. H. Werner*) Schw. Pat. Nr. 337 205 vom 31. 3. 1959.

⁶ *F. C. Novello*, *S. C. Bell*, *E. L. A. Abrams*, *C. Ziegler* und *J. M. Sprague*, *J. Org. Chem.* **25**, 970 (1960).

rung der Reaktionsbedingungen nicht möglich, die gewünschte Anlagerung von Wasserstoff zu erreichen. Vielmehr wurde bei sämtlichen Hydrierungen das Cl-Atom in Stellung 6 hydrierend abgespalten. Diese Reaktion kann mit Beobachtungen von *Novello* und Mitarbeitern⁷ über die hydrierende Dehalogenierung von 5-Chlor- und 6-Chlor-2,4-disulfamyl-anilin, 4-Brom-2,6-disulfamyl-anilin und 4-Chlor-2,5-disulfamyl-anilin in Einklang gebracht werden, ebenso mit der Enthalogenieierung von 5-Chlor-6-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiodiazin-1-dioxyd⁶.

In eigenen Versuchen bildete sich mit Palladium-tierkohle und 90—100 Atm. Wasserstoffdruck sowie einem Temperaturbereich von 20 bis 135° 7-Sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd. Als Lösungsmittel wurden Dimethylformamid und Wasser verwendet. Zum gleichen Ergebnis führte die katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel bei Normaldruck und Zimmertemperatur. Bei dieser Hydrierung wurde Chlorothiazid in äquimolarer wäßriger Natronlauge gelöst. Die katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel bei höheren Drucken erwies sich als zu aktiv. Auch hier wurde das Chloratom reduktiv abgespalten, gleichzeitig öffnete sich der heterocyclische Ring und es entstand bei 25—110 Atm. und Temperaturen zwischen 20° und 135° 2,4-Disulfamyl-anilin. Als Lösungsmittel diente auch hier Dimethylformamid oder äquimolare wäßrige Natronlauge.

Bei Verwendung von Kupfer-Chrom-Oxyd als Katalysator konnte nur der Ausgangsstoff zurückgewonnen werden.

Unsere weiteren Untersuchungen ergaben, daß das im Schweizer Patent⁵ angeführte Verfahren zur Hydrierung des Chlorothiazids mit Kaliumborhydrid gute Ausbeuten an Hydrochlorothiazid gibt. Gerade in Hinblick auf die allgemeine Fassung des Hauptanspruches lag es nahe, für die Hydrierung andere Metallhydride zu verwenden. Bei keinem der in unsere Untersuchung einbezogenen Metallhydride wurde eine Abspaltung des Chloratoms beobachtet, wohl aber eine Spaltung des Heterocyclus sowohl mit Lithiumaluminiumhydrid und Natriumhydrid in Tetrahydrofuran als auch mit Natriumhydrid in 2 n-NaOH. Wir erhielten als Hauptprodukt 5-Chlor-2,4-disulfamyl-anilin. Hydrierungsversuche mit Calciumhydrid in Diäthylenglykoldimethyläther bzw. Pyridin gaben nur unverändertes Ausgangsmaterial.

Weiters wurde die hydrierende Wirkung von Natrium und Methanol bzw. Lithium und Äthanol untersucht. Auch hier öffnete sich der heterocyclische Ring unter Bildung von 5-Chlor-2,4-disulfamyl-anilin. Zusätzlich tritt noch eine partielle Desulfurierung ein, was durch den deutlichen Geruch von H₂S festzustellen ist. Eine mildere hydrierende Wirkung erwarteten wir von den Amalgamen.

Mit Natrium- oder Lithiumamalgam in wäßriger Natronlauge gelangten wir zu einer Verbindung vom Schmp. 199—200°, deren Mikroanalyse

⁷ *F. C. Novello, S. C. Bell, E. C. A. Abrams, C. Ziegler und J. M. Sprague, J. Org. Chem.* **25**, 965 (1960).

für das Vorliegen von 7-Sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd sprach. *F. C. Novello* und Mitarbeiter⁸ hatten die gleiche Verbindung nach zwei allgemeinen Arbeitsmethoden aus dem entsprechenden Orthanilamid erhalten, nämlich durch basisch katalysierten Ringschluß mit 37proz. Formaldehyd oder durch säurekatalysierten Ringschluß mit Paraformaldehyd. Darüber hinaus gaben diese Autoren als weiteren Weg noch die katalytische Dehalogenierung von 6-Chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd mit Palladium-Kohle in NaOH-Lösung an. Da aber der von *Novello* mit 216 bis 217° angegebene Schmp. von unserem weit abwich, mußten wir zur Sicherstellung unserer Ergebnisse weitere Synthesen der Verbindung heranziehen. Dabei hatten wir keinen Erfolg bei der Nachbearbeitung der von *Novello* beschriebenen Kondensation von 2,4-Disulfamyl-anilin mit Formaldehyd oder Paraformaldehyd. Hingegen gelang es leicht, 2,4-Disulfamyl-anilin mit Ameisensäure zu 7-Sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd zu kondensieren und letzteres mit Natriumborhydrid zu reduzieren. Die auf diesem Wege erhaltene Verbindung schmolz bei 196—199° und gab mit der durch Reduktion des Chlorothiazids mit Na-Amalgam erhaltenen keine Depression des Mischschmp. Wir halten demnach unsere Schmelzproduktsangabe für zutreffend.

Von weiteren Amalgamen zeigte Aluminiumamalgam keine Wirkung auf Chlorothiazid. Da letzteres in Lauge gut löslich ist, versuchten wir, diese Lösung mit Aluminiumgrieß, Zinkstaub und Magnesiumspänen zu reduzieren; doch blieb das Ausgangsmaterial unverändert.

Hingegen trat durch *Devarda*-Legierung bzw. mit Ni-Al-Legierung in Natronlauge Enthalogenisierung unter Bildung von 7-Sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd ein.

Versuche, 6-Chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydrobenzthiodiazin-1-dioxyd durch Reduktion des 3-Oxo-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydrobenzthiodiazin-1-dioxyds⁸ darzustellen, führten nicht zum Erfolg. Behandlung mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran und NaBH_4 in wäßriger NaOH ließen das Material unverändert. Bei Behandlung mit LiAlH_4 in Diäthylenglykoldimethyläther sowie Natriumamalgam in wäßriger NaOH und mit Natrium in Äthanol trat weitgehende Zersetzung ein, was sich durch Auftreten von H_2S beim Ansäuern zeigte.

Experimenteller Teil

Reaktionen unter Bildung von 5-Chlor-2,4-disulfamyl-anilin:

a) Zur Suspension von 0,75 g LiAlH_4 in 50 ml absol. Tetrahydrofuran (THF) wurde eine Lsg. von 1,0 g Chlorothiazid in 150 ml absol. THF unter Rühren zugetropft. Hierauf wurde 9 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Über-

⁸ *F. C. Novello* (übertragen auf Merck & Co. Inc., Rahway) U.S. Pat. 2 886 566 vom 12. Mai 1959.

schüssiges LiAlH_4 wurde mit wenig Wasser zersetzt. Der voluminöse Niederschlag wurde abfiltriert, durch Behandeln mit 2 n HCl und Waschen mit Wasser von $\text{Al}(\text{OH})_3$ befreit und aus Wasser umkristallisiert. Durch den Schmp. von 252—255° sowie die Mikroanalyse erwies sich die Substanz als 5-Chlor-2,4-disulfamyl-anilin.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Ber. C 25,18, H 2,80. Gef. C 25,70, H 2,97.

b) 1,0 g Chlorothiazid wurde in 150 ml methanol. NaOH gelöst und mit 0,5 g Na unter Rückfluß erhitzt, bis die H_2 -Entwicklung beendet war. Die Lsg. wurde durch Einleiten von CO_2 neutralisiert und die farblosen Kristalle aus Wasser umkristallisiert. Schmp. und Mischschmp. mit Substanz aus a): 250—252°.

c) 1,0 g Chlorothiazid wurde in 150 ml äthanol. NaOH gelöst und mit 0,5 g Li unter Rückfluß erhitzt, bis die H_2 -Entwicklung beendet war. Die Lsg. wurde durch Einleiten von CO_2 neutralisiert und die farblosen Kristalle aus Wasser umkristallisiert. Schmp. und Mischschmp. mit Substanz aus a): 250—252°.

d) 0,5 g einer 50proz. NaH-Ölsuspension wurden mit 50 ml absol. THF verdünnt und eine Suspension von 1,8 g Chlorothiazid in 150 ml absol. THF unter Rühren zugetropft. Es wurde 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, überschüssiges NaH mit wenig Wasser zersetzt und die Lsg. im Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, mit 2 n HCl angesäuert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Schmp.: 250—253°. Mischschmp. mit Substanz aus a): ohne Depression.

e) 1,0 g Chlorothiazid wurde in 50 ml 2 n NaOH gelöst und unter Rühren mit 0,5 g einer 50proz. NaH-Ölsuspension versetzt. Nach 3 Stdn. Stehen bei Zimmertemp. wurde die Lsg. durch Einleiten von CO_2 neutralisiert. Die abgeschiedenen weißen Kristalle wurden aus Wasser umkristallisiert. Schmp.: 250—253°. Mischschmp. mit Substanz aus a) zeigte keine Depression.

Reaktionen unter Bildung von 7-Sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd:

10,0 g Chlorothiazid wurden in 250 ml Wasser und 20 ml 2 n NaOH gelöst und mit 150 g 2proz. Na-Amalgam (oder Li-Amalgam) geschüttelt, bis die H_2 -Entwicklung beendet war. Die Lsg. wurde filtriert, durch Einleiten von CO_2 neutralisiert und die abgeschiedenen weißen Kristalle aus Wasser sowie sechsmal aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 5,1 g. Schmp.: 199—200° (Kofler, kor.).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Ber. C 31,93, H 3,41, N 15,96.
Gef. C 32,03, H 3,39, N 15,82.

Synthese von 7-Sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd:

2,8 g 5-Chlor-2,4-disulfamyl-anilin wurden in 50 ml Wasser und 20 ml 5proz. NaOH in Gegenwart von 2,0 g 5proz. Pd-Kohle bei Raumtemp. und geringem Überdruck hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lsg. wurde mit 2 n HCl auf pH 6 gebracht und die Kristalle isoliert. Ausb.: 1,6 g 2,4-Disulfamyl-anilin. Schmp.: 230—234°. Halogenfrei (Beilstein).

1,2 g 2,4-Disulfamyl-anilin wurden mit 5 ml 98—100proz. Ameisensäure 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Kühlen erfolgte Kristallabscheidung, die durch Zusatz von 25 ml Wasser vervollständigt wurde. Ausb.: 1,12 g 7-Sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd vom Schmp. 315—320°.

0,75 g 7-Sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd wurden in 10 ml Wasser und 30 Tropfen 2 n NaOH gelöst, mit 0,2 g NaBH₄ versetzt und 5 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Neutralisation mit 2 n HCl wurde der farblose Niederschlag von 7-Sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd in einer Ausb. von 0,5 g isoliert. Schmp.: 196 bis 199°. Mischschmp. mit der mittels Na-Amalgam erhaltenen Vergleichssubstanz ohne Depression.

Reaktionen unter Bildung von 7-Sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd:

a) 1,0 g Chlorothiazid und 0,5 g 5proz. Pd-Tierkohle wurden in 200 ml Wasser suspendiert. Im Hofer-Magnet-Rührautoklaven ohne Stopfbüchse wurde die Suspension unter 100 Atm. H₂-Druck bei 90° 8 Stdn. hydriert. Nach dem Erkalten wurde filtriert, der Rückstand mit 2 n NaOH behandelt und vom Katalysator abfiltriert. Die alkalische Lsg. wurde mit 2 n HCl vorsichtig angesäuert, der ausgeschiedene weiße Niederschlag mit Wasser gewaschen und aus Wasser und hierauf aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 318—320°, entsprechend der Lit. für 7-Sulfamyl-1,2,4-benzthiodiazin-1-dioxyd.

C₇H₇N₃O₄S₂. Ber. C 32,18, H 2,68. Gef. C 32,37, H 2,74.

b) 1,0 g Chlorothiazid wurde in 150 ml Wasser und 17,33 ml 0,17 n NaOH gelöst, mit 0,5 g Raney-Ni versetzt und 4 Stdn. in einer Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme von ca. 91 ml H₂ kam die Hydrierung zum Stillstand. Die Lsg. wurde vom Katalysator filtriert und mit 2 n HCl vorsichtig angesäuert. Der ausgeschiedene weiße Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und aus Wasser und anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 317 bis 320°. Mischschmp. mit Substanz aus a) gab keine Depression.

c) 1,0 g Chlorothiazid wurde in 100 ml Wasser und 5 ml 2 n NaOH gelöst und mit 0,5 g Devarda-Legierung oder Ni-Al-Legierung unter Rückfluß 1 Stde. erhitzt. Die Lsg. wurde vom Rückstand filtriert und mit 2 n HCl vorsichtig angesäuert. Der abgeschiedene weiße Niederschlag wurde aus Wasser und hierauf aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 315—320°. Mischschmp. mit Substanz aus a) zeigte keine Depression.

d) 2,0 g Chlorothiazid wurden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,5 g Pd-Tierkohle in einem Hofer-Magnet-Rührautoklaven bei einem H₂-Druck von 100 Atm. und Zimmertemp. 9 Stdn. hydriert. Es wurde vom Katalysator filtriert und die Lsg. im Vak. auf ein kleines Volumen eingengt. Es blieb ein grünes Öl zurück, das beim Versetzen mit Wasser kristallisierte und aus Wasser und anschließend aus Äthanol umkristallisiert wurde. Schmp.: 318—320°. Mischschmp. mit der aus a) erhaltenen Substanz ohne Depression.

Reaktionen unter Bildung von 2,4-Disulfamyl-anilin:

a) 1,0 g Chlorothiazid wurde in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,5 g Raney-Ni in einem Hofer-Magnet-Rührautoklaven bei einem H₂-Druck von 50 Atm. und einer Temp. von 130° hydriert. Nach Filtration vom Katalysator wurde die Lsg. im Vak. auf ein kleines Volumen eingengt. Es blieb ein grünes Öl zurück, das beim Versetzen mit Wasser auskristallisierte und aus Wasser umkristallisiert wurde. Schmp.: 227—229°.

C₆H₉N₃O₄S₂. Ber. C 28,68, H 3,58, N 16,73, S 25,53.

Gef. C 30,31, H 3,55, N 16,31, S 25,42,
30,25, 3,59, 16,18, 25,44.

b) 1,0 g Chlorothiazid wurde in 200 ml Wasser und 17,33 ml 0,17 n NaOH gelöst und mit 0,5 g *Raney*-Ni in einem Hofer-Magnet-Rührautoklaven bei einem H_2 -Druck von 85 Atm. bei Zimmertemp. hydriert. Es wurde vom Katalysator filtriert, die Lsg. vorsichtig mit verd. HCl angesäuert und auf ein kleines Volumen im Vak. eingeeengt. Beim Erkalten fiel ein weißer Niederschlag aus, der aus Wasser umkristallisiert wurde. Schmp.: 226—229°.

$C_6H_9N_3O_4S_2$. Ber. C 28,68, H 3,58. Gef. C 29,41, H 3,37.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* in unserem Mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.