

Über neue tetracyclische Ringsysteme, 1. Mitt.:
Synthese und Derivate des 11-Oxo-11*H*-isoindolo[1,2-*c*]
(1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxids

Von

R. Weinstok und K. Kratzl*

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(*Eingegangen am 7. April 1965*)

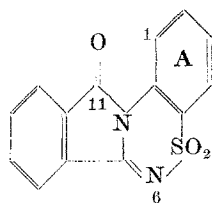
Es wurden neue tetracyclische 1,2,4-Benzothiadiazin-Derivate dargestellt und deren Konstitution wahrscheinlich gemacht. Durch Kondensation von Phthalsäure mit o-Aminobenzolsulfonamid wurde das 11-Oxo-11*H*-isoindolo[1,2-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid erhalten, das durch Reduktion mit NaBH₄ und anschließende Acetylierung in sein 6,6a-Dihydro- bzw. 6,6a-Dihydro-6-acetyl-Derivat übergeführt wurde. Durch Verwendung eines entsprechend substituierten o-Amino-benzolsulfonamids wurde das 2-Chlor-3-sulfamyl-Derivat des neuen Ringsystems erhalten, das als potentiell Diureticum von Interesse ist.

New tetracyclic 1,2,4-benzothiadiazine derivatives were produced and their constitution postulated. Condensation of phthalic acid with o-amino-benzenesulphonic acid amide yielded 11-oxo-11*H*-isoindolo[1,2-*c*](1,2,4)-benzothiadiazine-5,5-dioxide which, upon reduction with NaBH₄ and subsequent acetylation was converted to its 6,6a-dihydro- and 6,6a-dihydro-6-acetyl derivative respectively. By utilizing a suitably substituted o-amino-benzenesulphonic acid amide the 2-chloro-3-sulfamyl derivative of the new ring system was obtained which is of interest as a potential diuretic.

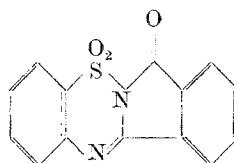
Es soll hier über die Synthese eines neuen tetracyclischen Ringsystems berichtet werden, das man als 11-Oxo-11 *H*-isoindolo[1,2-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxyd (I) bezeichnen kann und das Strukturelemente der bekannten Diuretica Chlorothiazid (Chlortrid^R) und Phthalamudid (Hygroton^R) in einem Molekül vereinigt.

* Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider zum 60. Geburtstag gewidmet.

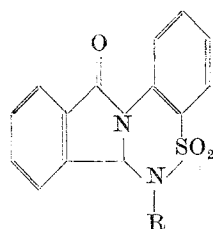
Von 1,2,4-Thiadiazinen mit mehr als zwei kondensierten Ringen waren bisher tricyclische 1,2,4-Benzothiadiazine von zwei verschiedenen Arbeitsgruppen (*Jackman et al.*¹ und *Takamatsu et al.*²) hergestellt worden. Über die Synthese eines tetracyclischen 1,2,4-Benzothiadiazins aus o-Amino-



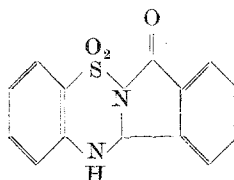
I



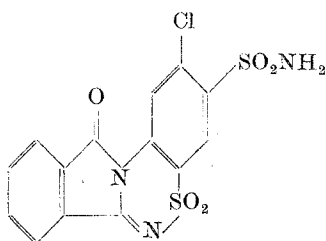
II



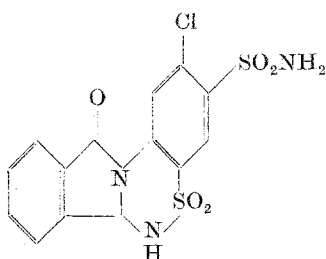
III: R = H
V: R = COCH₃
VI: R = CH₃



IV



VII



VIII

benzolsulfonamid und Phthalaldehydsäure berichten *Selleri et al.*³, doch konnte die Konstitution dieser Verbindung nicht vollständig geklärt werden. Es gelang nun, durch Kondensation von o-Amino-benzolsulfonamid mit Phthalsäure in wasserfreiem Pyridin ein Reaktionsprodukt zu erhalten, für das auf Grund seiner empirischen Summenformel und seiner Laugenunlöslichkeit eine der Strukturen I und II in Frage kam. Da das durch

¹ G. B. Jackman, V. Petrow, O. Stephenson und A. M. Wild, J. Pharm. Pharmacol. **12**, 648 (1960).

² H. Takamatsu, H. Nishimura und O. Yamauchi, J. Pharm. Soc. Japan, **83**, 1061 (1963).

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

Hydrierung dieses Reaktionsproduktes erhaltene Dihydroderivat in Lauge löslich ist, war anzunehmen, daß diesem Dihydroderivat die Formel III und nicht die Formel IV und damit dem Reaktionsprodukt von Phthalsäure mit o-Amino-benzolsulfonamid die Formel I und nicht die Formel II zukommt. Auch die IR-Spektren beider Verbindungen bestätigten das Vorhandensein eines kondensierten Systems, ließen jedoch keine eindeutige Entscheidung zu Gunsten einer der beiden Strukturmöglichkeiten zu. Die Richtigkeit der Formeln I und III wird erst in einer weiteren Mitteilung⁴ einwandfrei bewiesen werden.

Wesentlich für die Durchführung der Kondensationsreaktion zur Herstellung des Grundkörpers I ist die Verwendung reiner wasserfreier Materialien (frisch sublimierte Phthalsäure, absol. Pyridin) sowie ein großer Überschuß an Phthalsäure; die Reaktionstemperaturen können ohne Einfluß auf die Ausbeute zwischen 60 und 120° variiert werden.

Für die Reduktion von I zu III erwies sich Natriumborhydrid als besonders vorteilhaft⁵. Die katalytische Hydrierung an Palladium/Kohle liefert nur minimale Ausbeute, die Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid führt zu einer Spaltung des Ringsystems. Wie zu erwarten war, kann das Dihydro-Derivat III acetyliert (z. B. mit Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid) und methyliert (z. B. mit Dimethylsulfat) werden (V und VI).

Auf Grund der bekannten Zusammenhänge zwischen Konstitution und diuretischer Wirkung bei Sulfonamiden⁶ schien es wünschenswert, den Kern A des Grundkörpers I bzw. des Dihydro-Derivates III durch Chlor in Stellung 2 und durch eine Sulfamylgruppe in Stellung 3 zu substituieren. Versuche, die Sulfamylgruppe durch Sulfochlorierung und anschließende Reaktion des Sulfochlorids mit Ammoniak direkt einzuführen, schlugen fehl. Es gelang jedoch, das 2-Chlor-3-sulfamyl-11-oxo-11 *H*-iso-indolo[1,2-*c*] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (VII) durch Kondensation von Phthalsäure mit 4-Chlor-6-amino-benzol-1,3-disulfonamid herzustellen. Analog wie I kann auch VII mit Natriumborhydrid zu VIII hydriert und VIII in sein N-Acetyl-Derivat übergeführt werden.

Den Heilmittelwerken Wien GmbH. danken die Autoren für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁴ K. Kratzl und H. Ruis, Mh. Chem. **96**, 1596 (1965).

⁵ G. de Stevens, L. H. Werner, A. Halamandaris und S. Ricca, Exper. [Basel] **14**, 463 (1958); Schw. P. Nr. 337 205.

⁶ F. C. Novello und J. M. Sprague, 132nd Meet. Amer. Chem. Soc. New York, N. Y., 1957; Abstracts, p. 32—0. J. H. Moyer (Ed.), Sympos. on Chlorothiazide and Its Deriv., Internat. Rec. Med. **172**, 413, 509 (1959). F. C. Novello, S. C. Bell, E. L. A. Abrams, C. Ziegler und J. M. Sprague, J. Org. Chem. **25**, 970 (1960).

Experimenteller Teil

11-Oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (I)

6 g o-Aminobenzolsulfonamid⁷ und 12 g Phthalsäure werden in 20 ml absol. Pyridin 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 24 Stdn. auf Zimmertemp. gehalten, anschließend vom Lösungsmittel im Vak. befreit und der Rückstand in *n*-NaOH digeriert. Der gebildete Kristallbrei wird abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 8,4 g (85% d. Th.), Schmp. 284—285°.

IR-Spektrum:

(untersuchte Schwingungen): C=N OH NH COOH CO SO₂
 + — — — + +
 C₁₄H₈N₂O₃S (284,29). Ber. C 59,15, H 2,84, O 16,89.
 Gef. C 59,44, H 2,89, O 16,79.

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

In einer Lösung von 5 g I in 30 ml Dimethylformamid (*DMF*) wird bei Zimmertemperatur 1,5 g fein pulv. NaBH₄ suspendiert, nach 6 Stdn. mit 0,2*n*-NaOH versetzt, bis sich eine klare Lösung bildet. Danach wird vorsichtig angesäuert, der gebildete voluminöse weiße Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2,6 g (52% d. Th.), Schmp. 315—325°.

IR-Spektrum:

(untersuchte Schwingungen): C=N OH NH COOH CO SO₂
 — — + — + +
 C₁₄H₁₀N₂O₃S (286,31). Ber. C 58,73, H 3,52, N 9,78, O 16,77, S 11,20.
 Gef. C 58,92, H 3,46, N 9,75, O 16,70, S 11,21.

An Stelle von *DMF* kann auch 0,2*n*-NaOH als Lösungsmittel für die Reduktion verwendet werden.

6-Acetyl-6,6a-dihydro-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (V)

Die gelbe Lösung von 1 g III in 10 ml absol. Pyridin wird mit 10—15 ml frisch destill. Essigsäureanhydrid 12 Stdn. bei Zimmertemp. gehalten und anschließend im Vak. eingedampft. Der graue Rückstand wird mit 3 ml 0,2*n*-NaOH digeriert, abfiltriert und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0,85 g (74% d. Th.), Schmp. 185—186°.

C₁₆H₁₂N₂O₄S (328,35). Ber. C 58,53, H 3,68, O 19,49.
 Gef. C 58,60, H 3,81, O 19,50.

6-Methyl-6,6a-dihydro-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (VI)

4 g III werden in 100 ml 0,2*n*-NaOH gelöst, die Lösung mit 1,6 ml Dimethylsulfat versetzt und 10 Min. kräftig geschüttelt. Dann wird der gebil-

⁷ M. J. Taglianetti, Anais faculd. farm. e odontol., univ. Sao Paulo **5**, 17 (1947); Chem. Abstr. **42**, 2587 g (1948).

dete weiße Niederschlag abfiltriert, die Lösung nochmals mit 0,5 ml Dimethylsulfat versetzt und der Vorgang wiederholt. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausb. 1,9 g (45% d. Th.), Schmp. 193—194°.

$C_{15}H_{12}N_2O_3S$ (300,34). Ber. C 59,98, H 4,03. Gef. C 59,97, H 3,88.

2-Chlor-3-sulfamyl-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (VII)

a) 4-Chlor-6-amino-benzol-1,3-disulfonylchlorid⁸

Zu 1000 ml Chlorsulfonsäure werden unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 100,5 g m-Chlor-anilin zugetropft. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 2 Stdn. auf 115—125°, kühlt wieder ab und gießt vorsichtig unter Rühren auf Eis. Der gebildete bräunliche Niederschlag wird abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen; er kann nach oberflächlicher Trocknung direkt weiterverarbeitet werden.

b) 4-Chlor-6-amino-benzol-1,3-disulfonamid

100 g 4-Chlor-6-amino-benzol-1,3-disulfonylchlorid werden portionenweise so in 300 ml konz. wäbr. NH_3 eingetragen, daß die Temp. nicht über 60° steigt. Man erhitzt noch 1 Stde. am Wasserbad und filtriert nach dem Erkalten den gebildeten dunkelbraunen Niederschlag ab, der durch Umkristallisation aus wäbr. Äthanol mit Aktivkohle gereinigt wird. Ausb. über beide Stufen 36 g (14% d. Th.), Schmp. 258—260°.

c) 2-Chlor-3-sulfamyl-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid

10 g 4-Chlor-6-amino-benzol-1,3-disulfonamid und 50 g Phthalsäure in 100 ml absol. Pyridin werden über Nacht auf dem Wasserbad erhitzt und weitere 24 Stdn. bei Zimmertemp. gehalten. Anschließend wird das Pyridin bei 12 Torr möglichst vollständig abdestilliert. Der feste Rückstand wird in einen Scheidetrichter gebracht und dort portionenweise mit halbgesättigter $NaHCO_3$ -Lösung versetzt, und zwar so, daß nie ein Überschuß an Bicarbonat in der Lösung entsteht. Der Rückstand wird abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert (man läßt dabei die Lösung offenstehen, die Substanz kristallisiert dann innerhalb einiger Tage aus). Das abgesaugte Produkt wird mit wenig Methanol eine Min. gekocht und über Nacht im Eiskasten stengelassen. Nach dem Absaugen und Waschen mit Methanol erhält man eine Ausb. von 7 g (52% d. Th.). Schmp. 325—330° (Zers.).

$C_{14}H_8ClN_3O_5S_2$ (397,84). Ber. C 42,27, H 2,03, Cl 8,91, S 16,12.
Gef. C 42,45, H 2,08, Cl 8,92, S 16,19.

2-Chlor-3-sulfamyl-6,6a-dihydro-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid (VIII)

Eine Lösung von 2 g VII in 20 ml 0,2n-NaOH wird mit 0,4 g fein pulver. $NaBH_4$ bei Zimmertemp. versetzt, das Gemisch 8 Stdn. bei Zimmertemp. gehalten und anschließend auf einen pH-Wert von 7—7,5 gebracht. Der gebildete voluminöse weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser ge-

⁸ W. J. Close, L. R. Swett, L. E. Brady, J. H. Short und M. Vernsten, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 1132 (1960).

waschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. an Rohprodukt 1,5 g (75% d. Th.). Die Herstellung eines analysenreinen Produkts gelang nur durch wiederholtes Umkristallisieren unter erheblichem Ausbeuteverlust. Schmp. 323—330° (Zers.).

$C_{14}H_{10}ClN_3O_5S_2$ (399,83). Ber. C 42,06, H 2,52. Gef. C 42,42, H 2,45.

*2-Chlor-3-acetyl-sulfamyl-6-acetyl-6,6a-dihydro-11-oxo-11H-isoindolo[1,2-c]
(1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid*

Eine Lösung von 3 g VIII in 10 ml absol. Pyridin wird mit 10 ml frisch destill. Essigsäureanhydrid unter gelegentlichem Schütteln 12 Stdn. bei Zimmertemperatur gehalten. Der nach dem Eindampfen im Vak. verbleibende Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2,7 g (74% d. Th.). Erster Zersetzungspunkt 241—243°, zweiter Zersetzungspunkt etwa 285°.

$C_{18}H_{14}ClN_3O_7S_2$ (483,90). Ber. C 44,67, H 2,92, N 8,69.

Gef. C 44,71, H 2,90, N 8,80.

Anmerkung während der Drucklegung:

Inzwischen wurde uns eine im Zusammenhang mit unseren Arbeiten (siehe auch die folgenden Mitteilungen^{4, 9}) interessante Arbeit von *Bell, Wei und Childress*¹⁰ bekannt, in welcher die Darstellung der gleichen Ringsysteme, jedoch vorwiegend in 2- bzw. 3-Stellung durch CH_3 - bzw. Cl - substituiert, nach gleichen Verfahren beschrieben wird. Auch der chemische Konstitutionsbeweis wurde analog wie bei unseren Arbeiten⁴ durch die eindeutig verlaufende Synthese eines 6-Methyl-6,6a-dihydro-derivats des tetracyclischen Ringsystems geführt. Zwei der von obigen Autoren dargestellten Verbindungen, nämlich 1-Oxo-2,3-dihydro-7-sulfamyl-8-Cl-1H-pyrrolo[2,1-c](1,2,4)-benzothiadiazin-5,5-dioxid und 2-Chlor-3-sulfamyl-6,6a-dihydro-11-oxo-11H-isoindolo [1,2-c] (1,2,4)-benzothiadiazin-dioxid, sind auch in unseren Mitteilungen übereinstimmend beschrieben.

Es sei darauf verwiesen, daß die Synthese der tetracyclischen Verbindungen am 14.6.1962 unter A 4771/62, 12e₃/V (Heilmittelwerke Wien GmbH) zum Österreichischen Patent angemeldet wurde. Die hier vorgelegten Arbeiten basieren auf den Dissertationen von *R. Weinstok* (Univ. Wien, 1959—1961) und *H. Ruis* (Univ. Wien, 1962—1964).

⁹ *K. Kratzl, R. Weinstok und H. Ruis*, Mh. Chem. **96**, 1592 (1965); *K. Kratzl und H. Ruis*, Mh. Chem. **96**, 1603 (1965)

¹⁰ *S. C. Bell, P. H. L. Wei und S. J. Childress*, J. Org. Chem. **29**, 3206 (1964)