

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 464–469 (1983)

Ein neuer Weg zu 2-Cyanobenzolsulfonamidderivaten und Ringschlußreaktionen mit 2-Carboxamidobenzolsulfonamiden

Dieter Mania* und Wulf Merkel

Hoechst AG, Postfach 800 320, 6230 Frankfurt/Main 80

Eingegangen am 22. April 1982

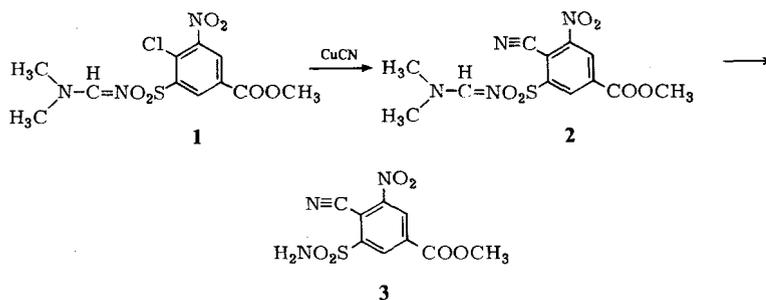
Geschützte 2-Chlorbenzolsulfonamide werden mit CuCN zu den entsprechend geschützten 2-Cyanobenzolsulfonamiden umgesetzt. Folgereaktionen werden beschrieben wie beispielsweise Cyclisierungen von 2-Carboxamidobenzolsulfonamid zu 3-Oxo-2,3-dihydrobenz[*d*]isothiazol-1,1-dioxid Derivaten.

A New Approach to 2-Cyanobenzenesulfonamide Derivatives and Cyclizations with 2-Carboxamidobenzenesulfonamides

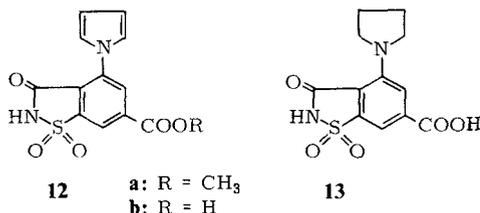
Treatment of protected 2-chlorobenzenesulfonamides with CuCN in DMF leads to the protected 2-cyanobenzenesulfonamides. Reactions of these compounds are reported, e. g. cyclizations of 2-carboxamidobenzenesulfonamides to derivatives of 3-oxo-2,3-dihydrobenz[*d*]isothiazole 1,1-dioxide.

Ausgangspunkt der Arbeit war die Suche nach neuen diuretisch wirksamen Substanzen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nun gefunden, daß sich geschützte 2-Chlorbenzolsulfonamide **1**,⁶ mit CuCN in DMF in die entsprechend geschützten Cyanobenzolsulfonamide **2**,⁷ in guter Ausbeute überführen lassen.

Die Reaktion mit CuCN ist eine Variante der *Ullmann* Reaktion, von der bekannt ist, daß sie bei Verbindungen versagt, die eine freie Sulfonamidgruppe tragen². Wird nun das Sulfonamid durch eine Dimethylaminomethylen-Gruppe geschützt, so verläuft die Reaktion mit CuCN in guten Ausbeuten zum gewünschten Benzonitril. Möglicherweise spielt hier die Dimethylaminomethylen-Schutzgruppe durch Komplexbildung des Kupfers eine wichtige Rolle. Die Schutzgruppe kann durch Kochen mit methanol. H₂SO₄ unter Bildung des freien Sulfonamids **3** entfernt werden.



Mit dem 4-Amino-6-carbomethoxy-3-oxo-2,3-dihydrobenz[d]isothiazol-1,1-dioxid (**11 a**) lassen sich nun Folgereaktionen durchführen. **11 a** reagiert mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in Eisessig zum Pyrrol **12 a**, das durch alkalische Hydrolyse in die Carbonsäure **12 b** übergeführt werden kann. Das Pyrrol **12 b** kann mit Pd/C in Eisessig zur Verbindung **13** mit Pyrrolidinstruktur hydriert werden.



Die Verbindungen **12 b** und **13** zeigten trotz ihrer dem Piretanid⁶⁾ verwandten Struktur mit 50 mg/kg p. o. an der Ratte keine salidiuretische Wirkung.

Den Herren Dr. *Hropot* und Dr. *Muschaweck* danken wir für die pharmakologischen Untersuchungen und Herrn Dr. *Fehlhaber* für die Aufnahme der IR, NMR und Massenspektren.

Experimenteller Teil

Schmp. Apparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) (nicht korr.). *Analysen:* Analytisches Labor der Hoechst AG. *IR:* Perkin-Elmer Modell 521. ¹H-NMR-Spektren: Bruker WP-60 und Varian T 60 in DMSO-d₆ mit TMS als inn. Stand.

4-Cyano-3-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-5-nitrobenzoesäuremethylester (**2**)

Zu einer Lösung von 79,8 g (0,2 mol) **1**¹⁾ in 300 ml DMF werden 21,4 (0,24 ml) CuCN zugefügt. Man erhitzt 3,5 h unter Rückfluß und trägt in 1,5 l Eiswasser ein, wäscht mehrfach mit 5proz. Ammoniaklösung und löst das getrocknete Rohprodukt in 1,2 l Aceton. Beim Einengen fällt das Nitril (**2**) in Blättchen aus. Ausb. 38 g (56 %), Schmp. 179°; C₁₂H₁₂N₄O₆S (340,3) Ber.: C 42,4 H 3,55 N 16,5 Gef.: C 42,4 H 3,6 N 16,4 Mol-Masse 340 (MS); IR (KBr): 1730, (CO), 1630 (-CH=N-), 1530, 1330 cm⁻¹ (NO₂); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,02 (s, 3H, N-CH₃), 3,23 (s, 3H, N-CH₃), 4,01 (s, 3H, OCH₃), 8,35 (s, 1 arom. H), 8,77 (s, 1 arom. H, N-CH=N).

4-Cyano-3-nitro-5-sulfamoylbenzoesäuremethylester (**3**)

35 g (0,1 mol) **2** werden in 350 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 15 ml konz. H₂SO₄ wird die Lösung 24 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten in Wasser eingetragen. Der kristalline Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 22,9 g (78 %), Schmp. 170–171°, C₈H₇N₃O₆S (285,3) Ber.: C 37,9 H 2,48 N 14,7 Gef.: C 38,1 H 2,6 N 14,6 – IR (KBr): 3360, 3280 (NH₂), 2230 (C≡N), 1725 (CO), 1530, 1345 cm⁻¹ (NO₂). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 4,03 (s, 3H, OCH₃), 8,33 (s, breit, 2H arom.) 8,82 (s, 2H, H₂N-SO₂).

3-Amino-4-carboxamido-5-sulfamoylbenzoesäuremethylester (**4**)

20 g (0,07 mol) **3** werden in 200 ml DMF in Gegenwart von 3 g Raney Nickel im Schüttelautoklaven 18 h bei RT und 50 atü H₂ hydriert. Nach Verdampfung des DMF i. Vak. erhält man ein Öl, das nach

Anreiben in Methanol kristallisiert. Ausb. 13.8 g (72 %), Schmp.: 195° (Sintern), 273–274°; $C_9H_{11}N_3O_5S$ (273,3) Ber.: C 39,6 H 4,06 N 15,4 Gef.: C 39,8 H 4,1 N 15,3. IR (KBr): 3500–3100 (NH_2), 1720 (CO), 1660, 1600 cm^{-1} (Amid I + II). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 3.89 (s, 3H, OCH_3), 5.62 (s, breit, 2H, NH_2), 7.00 (s, 2H, H_2NSO_2), 7.56 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H), 7.65 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H), 7.83 (s, breit, 1H, 1NH) 8.03 (s, breit, 1 H, NH).

3-Amino-4-cyano-5-sulfamoylbenzoesäuremethylester (5)

Eine Suspension von 10 g (0.035 mol) **3** in 150 ml Eisessig wird in Gegenwart von 2 g Raney Nickel im Schüttelautoklaven bei RT und einem Wasserstoffdruck von 50 atü 18 h hydriert. Das in Eisessig unlösliche Amin **5** wird zusammen mit dem Katalysator filtriert. Nach Digerieren desamins mit DMF filtriert man den Katalysator ab und gießt das Filtrat in Wasser. Der Niederschlag wird getrocknet und aus einem DMF/Methanol-Gemisch umkristallisiert. Ausb. 6.1 g (68 %), $C_9H_9N_3O_4S$ (255,3) Ber.: C 42,3 H 3,55 N 16,5 Gef.: C 42,1 H 3,3 N 16,3. IR (KBr): 3482, 3370, 3330, 3250 (NH_2), 2210 ($C\equiv N$), 1715 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.65 (s, breit, 2H, NH_2) 7.50 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H), 7.58 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H), 7.66 (s, 2H, H_2NSO_2).

4-Chlor-2-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-6-nitrobenzonitril (7)

Zu einer Lösung von 32.6 g (0.1 mol) 2,5-Dichlor-3-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-nitrobenzol (**6**) in 150 ml DMF werden 9.9 g (0.11 mol) CuCN zugefügt. Nach 3.5 h Rückfluß wird die erkaltete Lösung in Wasser eingetragen. Der Niederschlag wird mehrfach mit 5proz. Ammoniaklösung gewaschen und nach dem Trocknen aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 21 g (66 %), Schmp.: 166–167° (Essigester). $C_{10}H_9ClN_4O_4S$ (316,7) Ber.: C 37,9 H 2,86 N 17,7 Gef.: C 37,8 H 2,9 N 17,5. IR (KBr): 3090, 2935 (CH_3), 2238 ($C\equiv N$); 1625 ($-CH=N-$), 1545, 1330 cm^{-1} (NO_2). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 3.06 (s, 3H, $N-CH_3$), 3.26 (s, 3H, NCH_3), 8.38 (s, 1H, $N=CH-N$) 8.45 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H), 8.71 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H).

5-Chlor-2-cyano-3-nitrobenzolsulfonamid (8)

Eine Suspension von 50 g (0.16 mol) **7** in 400 ml einer Mischung aus Methanol/halbkonz. HCl (1:1) wird 18 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 37.1 g (90 %). $C_7H_4ClN_3O_4S$ (261,7) Ber.: C 32,1 H 1,54 N 16,0 Gef.: C 32,2 H 1,6 N 15,9. IR (KBr): 3385, 3285, 3080 (NH_2), 2245 ($C\equiv N$), 1530, 1355 cm^{-1} (NO_2). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.28 (s, 2H, H_2NSO_2), 8.45 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H), 8.71 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H).

3,4-Diamino-6-chlor-benzisothiazol-1,1-dioxid (9)

34 g (0.13 mol) **8** werden in 400 ml DMF in Gegenwart von 3 g Raney Nickel im Schüttelautoklaven 18 h bei RT und 50 atü H_2 hydriert. Nach dem Verdampfen des DMF i. Vak. wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 5.1 g (17 %), Schmp. 352°. $C_7H_6ClN_3O_2S$ (231,7) Ber.: C 36,3 H 2,61 N 18,1 Gef.: C 36,5 H 2,8 N 17,8. IR (KBr): 3400, 3275, 3150 (NH_2), 1670, 1620 cm^{-1} ($-C=N-$). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 6.68 (s, breit, 2H, NH_2), 7.05 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H), 7.15 (d, $J = 2$ Hz, 1 arom. H); 7.90–8.93 (s, sehr breit, 2H, NH).

2-Amino-4-chlor-6-sulfamoylbenzamid (10)

Die methanol. Lösung aus dem oben beschriebenen Hydrieransatz, aus dem **9** auskristallisiert war, wird eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser angerieben und nach dem Trocknen aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 12.8 g (39 %), Schmp. 182° (Sintern), 275°. $C_7H_8ClN_3O_3S$ (249,7) Ber.: C 33,7 H 3,22 N 16,8 Gef.: C 33,7 H 3,2 N 16,9. IR (KBr): 3490, 3450, 3385, 3265 (NH_2), 1645, 1615 cm^{-1}

(Amid I + II). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 5.68 (s, breit, 2H, NH_2), 7.08 (s, 2H, arom.), 7.13 (s, 2H, $\text{H}_2\text{N-SO}_2$), 7.85 (s, breit, 1H, NH), 8.02 (s, breit, 1H, NH).

4-Amino-6-carbomethoxy-3-oxo-2,3-dihydrobenz[d]isothiazol-1,1-dioxid (11a)

Eine Lösung von 20 g (0.07 mol) **4** in 150 ml DMF wird 1 h auf 140° erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Nitromethan umkristallisiert. Ausb. 12.3 g (66 %), Schmp.: 270° . $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (256.3) Ber.: C 42.2 H 3.16 N 10.9 Gef.: C 42.5 H 3.3 N 10.9. IR (KBr): 3490, 3350, 3200 (NH_2), 1712 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 3.90 (s, 3H, OCH_3), 5.4–6.2 (s, sehr breit, 2H, NH) 6,6–7.8 (s, sehr breit, 1H, NH), 7.20 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1 arom. H), 7.41 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1 arom. H).

4-Amino-6-chlor-3-oxo-2,3-dihydrobenz[d]isothiazol-1,1-dioxid (11b)

Eine Lösung von 20 g (0.08 mol) **10** in 150 ml DMF wird 1 h auf 140° erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus Nitromethan umkristallisiert. Ausb. 13.6 (73 %), Schmp.: $257\text{--}259^\circ$. $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ (232,7) Ber.: C 36.1 H 2.17 N 12.0 Gef.: C 36.0 H 2.2 N 12.2. IR (KBr): 3600 (OH), 3480, 3350, 3160 (NH_2), 1620 cm^{-1} (Amid). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.09 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1 arom. H), 7.22 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1 arom. H), 7.45–8.58 (s, sehr breit, 3H, NH).

6-Carbomethoxy-3-oxo-4-(1-pyrrolyl)-2,3-dihydrobenz[d]isothiazol-1,1-dioxid (12a)

Zu einer Lösung von 26 g (0.1 mol) **11a** in 300 ml Eisessig werden bei 90° 28 ml (0.2 mol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zugefügt. Nach 30 min Rühren bei 100° wird mit Methanol und Wasser verdünnt, mit Aktivkohle die Lösung geklärt und **12a** in der Kälte mit 4N-HCl gefällt. Ausb. 21.3 g (69 %), Schmp.: $181\text{--}183^\circ$. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (306.3) Ber.: C 51.0 H 3.29 N 9.1 Gef.: C 50.9 H 3.5 N 9.3. IR (KBr) 1720 cm^{-1} (CO).

3-Oxo-4-(1-pyrrolyl)-2,3-dihydrobenz[d]isothiazol-1,1-dioxid-6-carbonsäure (12b)

Eine Lösung von 5 g **12a** in 50 ml 2N-NaOH wird 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird die freie Säure mit 2N-HCl gefällt. Ausb. 36 g (61 %), Schmp.: 222° . $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (301.3) Ber.: C 47.8 H 3.01 N 9.3 Gef.: C 47.7 H 3.4 N 9.2 IR (KBr): 1720 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 6.25 (m, 2H, CH), 7.27 (m, 2H, CH), 8.10 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1 arom. H), 8.28 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1 arom. H), 5,5–8,5 (breit, diffus, 2H).

3-Oxo-4-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydrobenz[d]isothiazol-1,1-dioxid-6-carbonsäure (13)

7 g (0.02 mol) **12b** werden in 150 ml Eisessig mit 3 g Pd/C (10 %) 18 h bei RT und einem Wasserstoffdruck von 30 atü hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit DMF gewaschen. Die Eisessig- und DMF-Lösungen werden getrennt eingedampft. Die Rückstände werden vereint und in 2N-NaOH gelöst. **13** wird durch Zugabe von 2N-HCl gefällt. Ausb. 5.3 g (75 %), Schmp. $280\text{--}282^\circ$. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (296.3) Ber.: C 48.6 H 4.08 N 9.4 Gef.: C 48.3 H 4.2 N 9.3. IR (KBr): 1705 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm) = 1.91 (m, 4H, CH_2), 3.49 (m, 4H, CH_2), 7.45 (s, 1 arom. H), 7.59 (s, 1 arom. H), 5.1–6.4 (breit, diffus, 2H).

Literatur

- 1 W. Merkel, D. Bormann und D. Mania, DOS 2654795 (3. Dez. 1976): C. A. 89, 108715, (1978).
- 2 Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 2nd., pp. 606, McGraw Hill, Tokyo 1977.

- 3 H. Hettler, Adv. Heterocyclic Chem., Vol. 15, pp. 233–276, Academic Press, New York-London 1973.
- 4 L. L. Bambas in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A. Weissberger Ed., Vol. 4, pp. 297–353, Wiley (Interscience), New York 1952.
- 5 C. F. H. Allen und D. M. Burness, J. Org. Chem. 14, 163, (1949).
- 6 W. Merkel, D. Bormann, D. Mania, R. Muschaweck und M. Hropot, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 11, 399, (1976).

[Ph 606]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 469–471 (1983)

Ungesättigte Oxime, 26. Mitt.¹⁾

Zur Umsetzung von Styrylalkyloximen mit 2-Chlor-1-dimethylaminopropan und 3-Chlor-1-ethylpiperidin

**Unsaturated Oximes, XXVI: Reactions of 4-Phenyl 3-Buten-2-one Oximes with
2-Chloro-N,N-dimethylpropanamine and 3-Chloro-1-ethylpiperidine**Bernard Unterhalt^{*)}+, Hildegard Koehler und Edmar SeebachInstitut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg, und
Hittorfstr. 58/62, D-4400 Münster

Eingegangen am 20. Dezember 1982

Sauerstoff-alkylierte Oxime gewinnen in der Arzneimittelsynthese zunehmend an Interesse. Als Beispiele seien die Antibiotika Cefuroxim (Zinacef®) und Cefotaxim (Claforan®), das Thymoleptikum Noxiptilin (Agedal®) und das Cardiotonikum Diclofurim²⁾ aufgeführt, von denen die letzten beiden am Oximsauerstoff aminoethyliert sind.

In Fortführung unserer Untersuchungen an basisch substituierten Styrylalkyloximen³⁾ setzten wir als Alkylierungsmittel 2-Chlor-1-dimethylaminopropan ein, das wie u.a. bei der Methadon- und Isoaminil-Synthese racem. Strukturisomere liefern sollte, deren Trennung oft erhebliche Schwierigkeiten bereitet⁴⁾.

Beim Vereinigen des Natrium-Salzes von 1–3 mit 2-Chlor-1-dimethylaminopropan (Schema 1) erhielten wir ein Gemisch aus den praktisch reinen (*E*)-Formen 1a/1b – 3a/3b. Die Trennung der Isomere 1a–3a von 1b–3b gelang durch präparative DC, die Zuordnung der beiden Formen war mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren in Kohlenstofftetrachlorid möglich.

+) Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H. Böhme, zum 75. Geburtstag gewidmet.