

3-(p-Nitrobenzolsulfonamido)- und 3-Sulfanilamidobenzisothiazol-1,1-dioxid

(Neue Sulfonamide, 16. Mitt.¹⁾)

Von

H. Egg

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 7. August 1968)

Kupplung von 3-Chlorbenzisothiazol-1,1-dioxid mit p-Nitrobenzolsulfonamid führt zum 3-(p-Nitrobenzolsulfonamido)-benzisothiazol-1,1-dioxid, und zwar entweder unter Einsatz des freien Sulfonamids in Chlorbenzol in Gegenwart von Kupferbronze oder unter Einsatz des Natriumsalzes in DMF oder Schmelze. Katalytische Reduktion der Nitrogruppe führt zu 3-Sulfanilamidobenzisothiazol-1,1-dioxid, das direkt durch Kupplungsreaktionen nicht darstellbar ist.

3-(p-Nitrobenzenesulfonamido)- and 3-Sulfanilamidobenzisoxazole-1,1-dioxides (New Sulfonamides, XVI.)

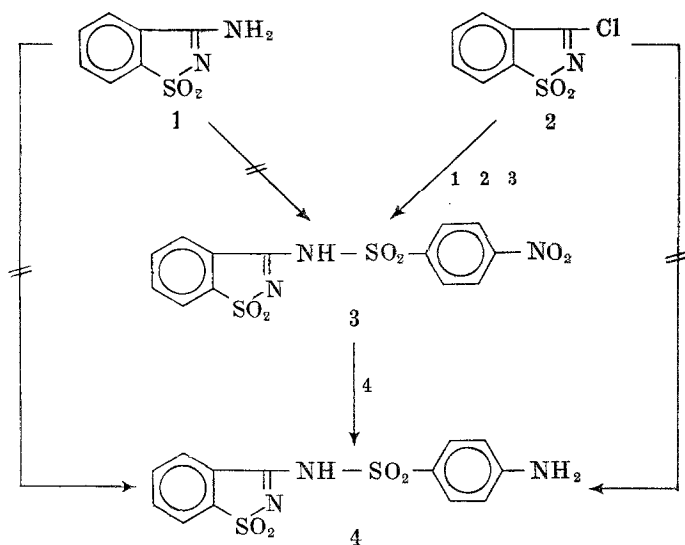
3-(p-Nitrobenzenesulfonamido)-benzisothiazole-1,1-dioxide can be obtained from 3-chlorobenzisothiazole-1,1-dioxide by coupling with p-nitrobenzenesulfonamide in two ways: from the free sulfonamide in chlorobenzene solution in the presence of copper bronze, or from the sodium salt of the sulfonamide in dimethylformamide or in a melt. 3-sulfanilamidobenzisothiazole-1,1-dioxide, not directly available by coupling, was prepared by catalytic reduction of the nitro group.

Bei der Verwendung von 3-Aminobenzisothiazol-1,1-dioxid (1)², als Kupplungskomponente im System Sulfochlorid/Pyridin, konnte auf Grund des sauren Charakters von 1 kein Umsatz erzielt werden.

¹ 15. Mitt.: H. Bretschneider, W. Richter und W. Klötzer, Mh. Chem. **96**, 1661 (1965).

² A. Mannesier-Mameli, Gazz. Chim. Ital. **71**, 3 (1941).

Versuche zur Kondensation von 3-Chlorbenzisothiazol-1,1-dioxid (2)³ mit Sulfanilamid-Na bzw. Acetylsulfanilamid-Na in Schmelze oder *DMF*-Suspension lieferten wohl jeweils geringe Mengen schlecht kristallisierender Reaktionsprodukte, die sich jedoch in allen Fällen als Gemische mehrerer, nicht rein darstellbarer Komponenten erwiesen.



Hingegen konnte beim Einsatz von p-Nitrobenzolsulfonamid in Chlorbenzol in Gegenwart katalytischer Mengen Kupferbronze⁴ oder von p-Nitrobenzolsulfonamid-Na in *DMF*-Suspension oder in der Schmelze 3, allerdings nur in schlechter Ausbeute, gewonnen werden.

Bei der sauren Kupplung (Vers. 1) wurden äquimolare Mengen p-Nitrobenzolsulfonamid und 2 in Chlorbenzol suspendiert und in Anwesenheit katalytischer Mengen Kupferbronze rückflußgekocht. Bereits nach vierstündiger Reaktionszeit kam die Reaktion praktisch zum Stillstand (Aufhören der HCl-Entwicklung.) Bis zu diesem Zeitpunkt hatte ein etwa 10proz. Umsatz stattgefunden. Auch durch Verlängerung der Reaktionszeit auf das Fünf- bis Sechsfache konnte keine wesentliche Verbesserung der Resultate erzielt werden.

Bei der Sulfonamidolyse von 2 mit dem Natriumsalz des p-Nitrobenzolsulfonamids wurde in ähnlicher Weise vorgegangen wie von Klages⁵ bei der Darstellung des 3-(p-Toluolsulfonamido)-benzisothiazol-1,1-dioxids, mit dem Unterschied, daß ein einmolarer Überschuß an Natriumsalz eingesetzt

³ J. R. Meadoc und E. E. Reid, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 457 (1943).

⁴ Vgl. Geigy, Schweiz. Pat. 219 520. Verfahren zur Darstellung von N-1-Dimethylacrylnitrobenzolsulfonamid.

⁵ A. Klages, J. prakt. Chem. **116**, 163 (1927).

wurde (Vers. 2). Gemische von 2 Äquivalenten *p*-Nitrobenzolsulfonamid-Na und einem Äquivalent **2** wurden unter Feuchtigkeitsausschluß mehrere Stunden auf 120 bis 180° erhitzt. Nach 4stdg. Reaktion bei 120° betrug die Rohausbeute 22 % d. Th. Durch Verlängerung der Reaktionsdauer auf das Drei- bis Vierfache und Erhöhung der Temperatur um etwa 30° konnte wohl die Ausbeute verdreifacht werden, doch war die Qualität des Reaktionsproduktes erheblich schlechter und die Reinigung mit Verlusten von mehr als 50 % verbunden.

Noch schlechtere Ergebnisse lieferte eine in der Sulfonamidchemie vielfach bewährte Versuchsanordnung, bei der die Kupplung in *DMF* vorgenommen wurde (Vers. 3).

Da alle Versuche, 3-Sulfanilamidobenzisothiazol-1,1-dioxid (**4**) direkt durch Kupplungsreaktionen darzustellen, erfolglos waren, verblieb als einziger Zugangsweg die Reduktion von **3**, wobei die katalytische Hydrierung mit 10proz. Palladiumkohle als Katalysator in Eisessigsuspension die besten Ergebnisse lieferte (Vers. 4).

Experimenteller Teil

Vers. 1: 3-(p-Nitrobenzolsulfonamido)-benzisothiazol-1,1-dioxid (3)

18 g *p*-Nitrobenzolsulfonamid, 17,9 g 3-Chlorbenzisothiazol-1,1-dioxid (**2**) und 0,9 g Kupferpulver werden in 50 ml absol. Chlorbenzol suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Stdn. rückflußgeköcht. Nach Abblasen des Lösungsmittels scheidet sich aus der wäßr. Lösung ein Gemisch von *p*-Nitrobenzolsulfonamid und **3** ab. Das Gemisch wird abfiltriert, in 150 ml 10proz. Na₂CO₃-Lösung aufgenommen und die Lösung nach Abtrennung ungelöster Anteile mit CO₂ gesättigt, worauf *p*-Nitrobenzolsulfonamid auskristallisiert. Es wird abgenutscht, und **3** durch Mineralsäurezusatz ausgefällt: 3,5 g **3** (11%).

Zur Reinigung wird **3** aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 273—277°.

C₁₃H₉N₃O₆S₂ · H₂O. Ber. C 40,52, H 2,88, N 10,91, S 16,64, H₂O 4,67.
Gef. C 40,61, H 2,99, N 10,84, S 16,67, H₂O 4,64.

Vers. 2: 3-(p-Nitrobenzolsulfonamido)-benzisothiazol-1,1-dioxid (3)

Ein Gemisch von 40,4 g *p*-Nitrobenzolsulfonamid-Na und 18 g **2** wird unter Feuchtigkeitsausschluß 16 Stdn. auf 135—150° erwärmt. Der Schmelzkuchen wird in 350 ml 60° warmer *n*-NaOH gelöst und nach dem Abkühlen mit CO₂ gesättigt. Das dabei abgeschiedene *p*-Nitrobenzolsulfonamid wird nach etwa 2stdg. Stehen bei Raumtemp. abgenutscht und das Filtrat mit verd. HCl angesäuert: 32,6 g (66%) **3**.

Nach Umkristallisation aus Wasser verbleiben 15,5 g **3**, Schmp. 272—275°.

Vers. 3: 3-(p-Nitrobenzolsulfonamido)-benzisothiazol-1,1-dioxid (3)

Eine Suspension von 37 g *p*-Nitrobenzolsulfonamid-Na und 16,5 g **2** in 150 ml absol. *DMF* wird unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. zum Rückflußsieden erhitzt. Die klare, braun gefärbte Lösung wird im Vak. eingedampft und noch weitere 3 Stdn. im Vak. im siedenden Wasserbad erhitzt.

Aufarbeitung wie im Vers. 2. Nach der Umkristallisation aus Wasser verbleiben 6,2 g **3**.

Vers. 4: 3-Sulfanilamido-benzisothiazol-1,1-dioxid (4)

8,9 g **3**, suspendiert in 200 ml Eisessig, werden in Gegenwart von 1,5 g 10proz. Pd-Kohle bei Normaldruck hydriert. Nach 6 Stdn. sind mehr als 80% der ber. Wasserstoffmenge von 1550 ml aufgenommen; nach weiteren 6 Stdn. ist die Hydrierung praktisch beendet.

Die Suspension von **4** und Katalysator wird zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Beim Abkühlen des Filtrates scheidet sich **4** als feine, gelbliche Nadeln ab: 6,3 g (81%). Zur Analyse wird aus Eisessig umkristallisiert; Schmp. 220—222°.

$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$. Ber. C 46,28, H 3,28, N 12,45, S 19,01.
Gef. C 46,12, H 3,37, N 12,37, S 19,01.

Für die Anregung zu dieser Arbeit und sein förderndes Interesse möchte ich Herrn Prof. Dr. *Hermann Bretschneider* meinen besonderen Dank aussprechen, desgleichen für die sachliche Unterstützung den Firmen Hoffmann-La Roche, Wien und Basel.