

Über die Darstellung einiger Derivate des 3-Hydrazinobenzisothiazol-1,1-dioxids

Von

H. Egg

Aus dem Institut für organische und pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 14. Februar 1968)

3-Hydrazinobenzisothiazol-1,1-dioxid kondensiert sich mit 5-Nitrofurfurol, 5-(p-Nitrophenyl)furfurol und Chinonmonoguanylhydrazon zu potentiell chemotherapeutisch interessanten Hydrazonen, die die als aktiv bekannte $=N-N-C=N$ -Gruppierung zeigen.

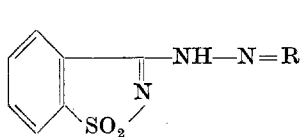
Hydrazones of potential chemotherapeutic interest showing the $=N-N-C=N$ -group known to be active were obtained by condensing 3-hydrazinobenzisothiazole-1,1-dioxide with 5-nitrofurfural, 5-(p-nitrophenyl)furfural and quinone monoguanylhydrazone.

Das 3-Hydrazinobenzisothiazol-1,1-dioxid (**1**) als Kupplungskomponente für an sich antibakteriell wirksame Carbonylverbindungen heranzuziehen, geschah vornehmlich wegen der Vermutung, daß eine schwache Acidität der Folgeprodukte von chemotherapeutischem Interesse sein könnte.

Die Darstellung von **1** erfolgte nach Schrader¹ aus Saccharin und wasserfreiem Hydrazin durch Erhitzen im Bombenrohr.

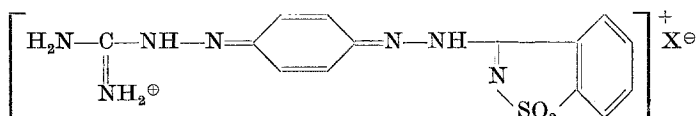
Zur Herstellung des 3-N'-(5-Nitrofurfuryliden)hydrazinobenzisothiazol-1,1-dioxids (**2**) wurde käufliches 5-Nitrofurfurylidendiacetat verwendet, das nach Hydrolyse mit 2*n*-Salzsäure mit **1** in spontaner Reaktion nahezu quantitativ **2** lieferte (Vers. 1).

¹ E. Schrader, J. prakt. Chem. **95**, 320 (1917).

1: $R = H_2$ 2: $R = CH-$
3: $R = CH-$

Ebenfalls komplikationslos verlief die Darstellung des 5-(p-Nitrophenyl)furfurylidenderivates 3. Wegen der Schwerlöslichkeit des Aldehyds in Wasser oder Alkohol wurde die Kupplung in siedendem Eisessig vorgenommen (Vers. 2).

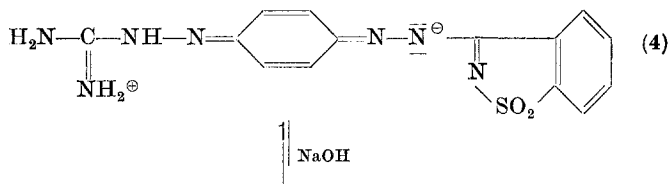
Die Kupplung des durch *Thiele*² bereits bekannten Chinonmonoguanylhydrazons mit 1 führte in glatter Reaktion zu einer Verbindung 4 die, wie erwartet, sowohl in alkalischem als auch in saurem Medium in Lösung gebracht werden kann; saure und alkalische Lösungen sind orange gefärbt. Beim Neutralisieren beider Lösungen tritt eine starke Farbvertiefung ein, die von Orange über Purpurrot zu Blau geht, zugleich beginnt die Kristallisation des in Wasser praktisch unlöslichen Zwitterions in Form metallisch glänzender grüner Nadeln. Die Lösungsvorgänge sind, wie die Farberscheinungen, reversibel und dürften durch folgende Formelreihe illustrierbar sein.



Orangerote Lösung

 $\lambda_{\max} = 403 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 3,15 \cdot 10^4$

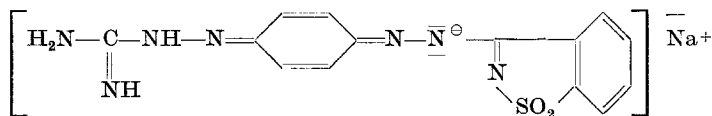
(in Methylcellosolve/HCl)



Zwitterion, schwerlösliche grüne Kristalle; blaue Lösung in *DMF* oder Cellosolve.

 $\lambda_{\max} = 382 \text{ und } 597 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 5,75 \cdot 10^3 \text{ und } 5,20 \cdot 10^4$

(in Methylcellosolve)



Orangerote Lösung

 $\lambda_{\max} = 474 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 4,81 \cdot 10^4$ (in Methylcellosolve/NaOH)

² *J. Thiele* und *W. Barlow*, Ann. Chem. **302**, 311 (1898).

Experimenteller Teil

Versuch 1: 3-N'-(5-Nitrofurfuryliden)hydrazino-benzisothiazol-1,1-dioxid (2)

7 g 5-Nitrofurfurylidendiacetat werden durch $\frac{1}{2}$ stdg. Rückflußkochen in 120 ml 2*n*-HCl verseift. Die salzsaure Lösung des freien Aldehyds wird mit 6,25 g 3-Hydrazino-benzisothiazol-1,1-dioxid (**1**) versetzt und 30 Min. zum Sieden erhitzt. Die Reaktion äußert sich in einer spontanen Orangefärbung der Lösung und baldiger Abscheidung des gelborangen Hydrazons, das nach dem Abkühlen der Lösung abfiltriert wird: 8,9 g **2** (97%).

Zur Analyse wird aus DMF/Wasser umkristallisiert (Zp. > 300°).

$\lambda_{\max} = 375 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 1,87 \cdot 10^4$ (in Methylcellosolve).

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Ber. S 10,01, N 17,49. Gef. S 9,96, N 17,49.

Versuch 2: 3-N'-[5-(p-Nitrophenyl)furfuryliden]hydrazino-benzisothiazol-1,1-dioxid (3)

Eine Lösung von 0,435 g 5-(p-Nitrophenyl)furfurol^{3, 4} in 20 ml heißem Eisessig wird mit 0,43 g **1** versetzt und 10 Min. zum Rückfluß erhitzt. Es tritt eine spontane Farbvertiefung der gelben Lösung ein und kurze Zeit später beginnt die Kristallisation des intensiv orange gefärbten Hydrazons **3**: 0,73 g (95%).

Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus DMF/Wasser (Zp. = 320—324°).

$\lambda_{\max} = 400 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 3,16 \cdot 10^4$ (in Methylcellosolve).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Ber. S 8,09, N 14,13. Gef. S 8,08, N 14,11.

Versuch 3: Chinon-1-N'-guanylhyaazon-4-N'-[1,1-dioxid-benzisothiazolyl-(3)]-hydrazon-betaïn (4)

10 g **1** werden in ungefähr 350 ml 10proz. HNO_3 in der Hitze gelöst und unter Rühren in eine heiße Lösung von 11,5 g Chinonmonoguanylhydrazon in 300 ml Wasser eingetragen. Es tritt sofortige Reaktion ein unter Abscheidung des Nitrats der Verbindung **4**: 12,8 g (62%).

Sowohl beim Umfällen aus DMF/Wasser oder Cellosolve/Wasser, als auch beim Stehen einer wäßr. Suspension wird das Nitrat unter Abscheidung des Zwitterions zerlegt: Grüne, metallisch glänzende Nadeln (Schmp. 260—264°).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 48,97, H 3,81, S 9,34.

Gef. C 48,61, H 3,70, S 9,40.

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 der Firmen Hoffmann La-Roche, Wien und Basel.

³ H. Akashi und R. Oda, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. **53**, 81 (1950).

⁴ S. Malinowski, Roczniki Chem. **27**, 54 (1953).