

## SUMMARY

Since in chromatography of proteins on anion exchangers the best separations are to be expected with the use of cationic buffers and of pH-gradients reaching acidic pH-values, new cationic buffers have been studied, covering the pH-range from 10,5 to 3,5. Their composition and their properties are reported; in particular, their capacity to give a good pH-control during chromatography, their lack of inhibition over most enzyme systems, their interference with many procedures for Cl<sup>-</sup> determination (a modification of the brucin method has been worked out) have been studied.

Biochemisches Institut der Universität Zürich

## 268. Über diuretisch wirksame Benzoessäure-Derivate

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 9. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **E. Jucker** und **A. Lindenmann**

(7. IX. 62)

Seit vor ca. 50 Jahren die diuretische Wirkung natürlich vorkommender Xanthine und Purine von E. FISCHER und W. TRAUBE entdeckt worden war, ist die Suche nach neuartigen und besseren Diuretica eines der wichtigsten Forschungsgebiete der pharmazeutischen Chemie geblieben. Ausgehend von diesen Naturstoffen begann man in der Folge diese heterocyclischen Ringsysteme chemisch abzuwandeln, indem man – neben der Herstellung synthetischer Theophyllin-Derivate – besonders Pyrimidin- und Triazin-Verbindungen bearbeitete und auf ihre Wirkung untersuchte. Später lenkte die Beobachtung, dass antisiphilitische organische Quecksilberverbindungen diuretische Eigenschaften aufweisen, die chemische Forschung mehr in diese Richtung, wobei einige auch heute noch therapeutisch wertvolle Diuretica entwickelt wurden. Die Entdeckung der diuretischen Wirkung des schon lange bekannten Prontosils im Jahre 1949<sup>2)</sup> war dann wiederum Ausgangspunkt einer neuen Forschungsrichtung, und in den folgenden Jahren wurden Sulfamylverbindungen in verschiedenen Laboratorien intensiv bearbeitet. Es sind denn auch aus dieser Körperklasse in der jüngsten Zeit oral wirksame und gut verträgliche Diuretica hergestellt worden. Einige dieser neuen Verbindungen, die sich meist von Benzo-1,2,4-thiadiazinen oder substituierten Anilinen ableiten, haben grosse therapeutische Bedeutung erlangt und sind aus dem heutigen Arzneischatz nicht mehr wegzudenken<sup>3)</sup>.

Wir stellten uns vor einiger Zeit ebenfalls die Aufgabe, diuretisch aktive Verbindungen herzustellen, und untersuchten u. a. einfache Sulfamyl-Derivate der

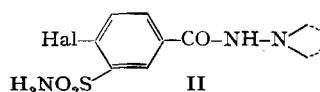
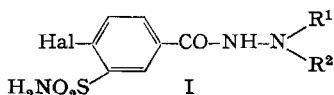
<sup>1)</sup> 8. Mitteilung: *Helv.* **45**, 1860 (1962).

<sup>2)</sup> W. B. SCHWARTZ, *New England J. Med.* **240**, 173 (1949).

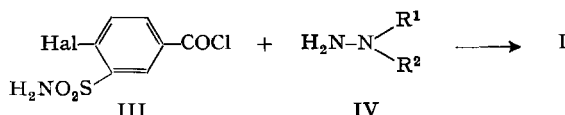
<sup>3)</sup> Für ausführliche Übersichtsarbeiten über Diuretica siehe: J. M. SPRAGUE, *Ann. New York Acad. Sci.* **177**, 328 (1949); K. H. BEYER & J. E. BAER, in E. JUCKER, *Fortschritte der Arzneimittelforschung*, Birkhäuser-Verlag, Basel-Stuttgart, Bd. *II*, 9 (1960); H. HELLER & M. GINSBURG, in G. P. ELLIS & G. B. WEST, *Progr. Med. Chem.* **7**, 132 (1961); E. SCHLITTLER, G. DE STEVENS & L. WERNER, *Angew. Chemie* **74**, 317 (1962).

Benzoesäure, der Benzolsulfonsäure, des Benzylalkohols, des Benzaldehyds und des Phenylhydrazins<sup>4</sup>). Durch Variation der funktionellen Gruppe  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NH}-\text{NH}_2$  – an einem sonst identisch substituierten Phenylrest und anschließende Herstellung von Derivaten dieser Grundverbindungen waren wir bald in der Lage, die für die diuretische Wirkung günstigsten chemischen Strukturen dieser einfachen Verbindungen zu erkennen.

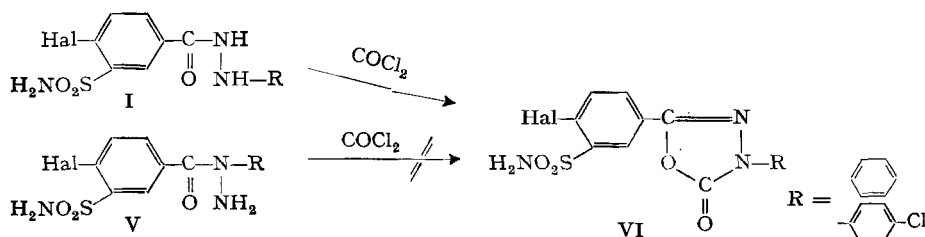
In Fortsetzung unserer Arbeiten über Hydrazine und über heterocyclische Verbindungen, die sich von Hydrazin-Derivaten ableiten, werden in der vorliegenden Arbeit nun im speziellen die Herstellung und die Eigenschaften von 4-Halogen-3-sulfamyl-benzoesäurehydraziden des Typus I und II beschrieben. Ausgehend von 4-Chlor- und 4-Fluor-benzoesäure können in guter Ausbeute durch mehrstündiges Erhitzen auf 125–130° mit Chlorsulfonsäure die 4-Chlor- und 4-Fluor-3-chlor-sulfamyl-benzoesäuren hergestellt werden. Umsetzung mit Ammoniak liefert die Ammoniumsalze der 3-Sulfamyl-Verbindungen, aus denen direkt, oder über die freie Säure, mit Thionylchlorid das 3-Sulfamyl-4-chlor-<sup>5</sup>) und das 3-Sulfamyl-4-fluor-benzoesäurechlorid hergestellt werden können. Daraus wurden nun die Hydrazin-Verbindungen der Typen I und II hergestellt und auf ihre diuretische Aktivität geprüft.



A. 3-Sulfamyl-4-halogen-benzoesäurehydrazide (I). Die Umsetzung der Säurechloride III mit mono- oder asymmetrisch disubstituierten Hydrazin-Derivaten IV in Gegenwart von organischen Basen, wie z. B. Triäthylamin, oder mit 2 Äquivalenten Hydrazin-Verbindung IV, liefert nach geeigneter Aufarbeitung die gewünschten Hydrazide in guter Ausbeute.



Bei der Herstellung der monosubstituierten Hydrazide (I,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ) besteht die Möglichkeit, dass das Säurechlorid, unter Ausbildung einer freien  $\text{NH}_2$ -Gruppierung, das bereits substituierte N-Atom angreift. In diesem Falle würde man anstelle von I



<sup>4</sup>) Patentanmeldungen der Firma PARKE, DAVIS & Co. veranlassen uns, nun auch Teile unserer Untersuchungen bekannt zu geben. Eine zusammenfassende Arbeit wird später erscheinen.

<sup>5</sup>) Diese Verbindung wurde inzwischen auch in den Belg. Patenten 576306 (J. R. GEIGY A. G.) und 603518 (PARKE, DAVIS & Co.) beschrieben.

Verbindungen des Typus V erhalten. Zur Sicherstellung der Struktur der erhaltenen Hydrazide wurden deshalb einige davon mit Phosgen umgesetzt; dabei wurden 1,3,4-Oxadiazolon-(2)-Derivate (VI) erhalten.

Da diese Reaktion nur mit Hydraziden des Typus I ( $R^1 = H$ ) möglich ist, kann deren Struktur als gesichert gelten. Auch die IR.-Spektren der Verbindungen VI zeigen u. a. die für phenylsubstituierte 1,3,4-Oxadiazolone-(2) charakteristischen Banden bei 1550–1560, 1595, 1620–1625 und 1785–1790  $\text{cm}^{-1}$ , die wir schon bei früheren Arbeiten über 1,3,4-Oxadiazolone-(2) als typisch erkannt hatten<sup>6)</sup>.

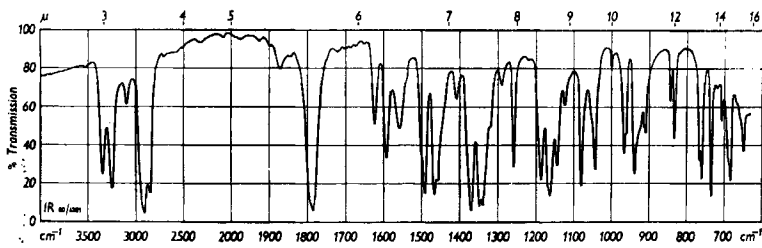


Fig. 1. 3-Phenyl-5-(3'-sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-1,3,4-oxadiazolon-(2)

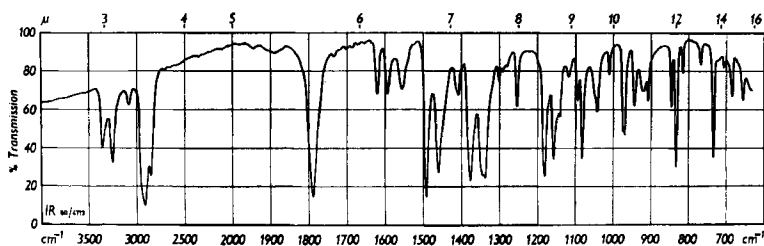
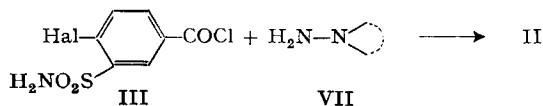


Fig. 2. 3-(4''-Chlorphenyl)-5-(3'-sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-1,3,4-oxadiazolon-(2)

B. *N*-Heterocyclisch am Benzamidstickstoff substituierte (3-Sulfamyl-4-halogenbenzoesäure)-amide vom Typus II. Analog wie unter A beschrieben, wurden die Säurechloride mit *N*-Aminoheterocyclen VII umgesetzt. Diese letzteren Basen können formal ebenfalls als Hydrazin-Derivate aufgefasst werden, wobei der eine Stickstoff Ringatom eines heterocyclischen Restes bildet, der weitere Heteroatome enthalten und mehrfach substituiert sein kann. Auch chemisch verhalten sie sich wie Hydrazine, indem sie z. B. mit Aldehyden und Ketonen leicht Hydrazone bilden. Da sich einige Verbindungen des Typus II pharmakologisch als besonders wirksam erwiesen, wurden diese 3-Sulfamyl-4-chlor-benzoesäure-Derivate eingehend studiert und der heterocyclische Rest mannigfaltig variiert, wobei wir u. a. Pyrrol-, Pyrrolidin-, Triazol-, Oxazolidon-(2)-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Azacyclooctan-, 1,5-Diazacyclooctan-, sowie 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, und 8-Azabicyclo[3,2,1]octan-Derivate verwendeten.



<sup>6)</sup> Unveröffentlichte Arbeiten über basisch substituierte 1,3,4-Oxadiazolone-(2).

Die meisten der benötigten N-Aminoheterocyclen waren in der Literatur noch nicht beschrieben. Wir erhielten diese Verbindungen durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  oder mit Zink und Essigsäure aus den entsprechenden N-Nitrosaminen. Die letzteren liessen sich gewöhnlich leicht herstellen. Einzig beim 1-Nitroso-2,2,6,6-tetramethylpiperidin mussten wir zuerst das Nitrit herstellen, welches dann unter Erwärmung mit salpetriger Säure in die Nitroso-Verbindung übergeführt werden konnte. Die N-Aminoheterocyclen sind meist Öle, die intensiv basisch riechen. Sie sind z. T. gegen anorganische Säuren wenig beständig und spalten schon in der Kälte Ammoniak ab. Ihre Siedepunkte, bzw. Schmelzpunkte sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Die 3-Sulfamyl-4-halogen-benzoesäure-hydrazide (I) sowie die N-heterocyclisch am Benzamidstickstoff substituierten (3-Sulfamyl-4-halogen-benzoesäure)-amide (II) sind kristalline Verbindungen und lassen sich durch Umkristallisieren oder durch Chromatographieren an Aluminiumoxid, wobei sie mit Methanol:Chloroform- oder Methanol:Essigsäureäthylester-Mischungen eluiert werden, rein herstellen. Sie zeigen im IR.-Spektrum charakteristische Adsorptionsbanden bei  $1160\text{--}1190$ ,  $1330\text{--}1350$ ,  $1660\text{--}1690$ ,  $3200\text{--}3300$  und  $3350\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$ , die den  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ - und  $\text{CO-NH}$ -Gruppierungen zugeschrieben werden können.

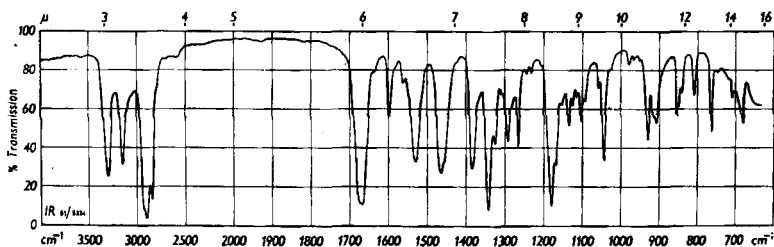


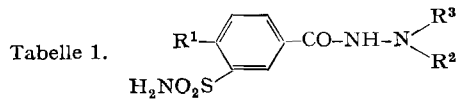
Fig. 3. *N*-[*cis*-2',6'-Dimethyl-piperidyl-(1')]-3-sulfamyl-4-chlor-benzoesäure-amid











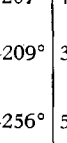
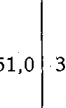
Über die *pharmakologische Wirkung* der Verbindungen lässt sich kurz sagen, dass die N-Aminopiperidin-Derivate z. T. eine anhaltende salidiuretische Wirkung aufweisen, während die N-Aminomorpholin-Derivate und N-Aminothiomorpholin-Derivate durch eine relativ kurzandauernde Wirkung auffallen. N-Aminoazacyclooctyl- und N-Aminopyrrolidinyl-Derivate haben ähnlich den Piperidin-Derivaten eine anhaltende, aber schwächere Wirkung. Innerhalb der einzelnen chemischen Gruppen zeigen diejenigen Verbindungen, die an beiden dem Stickstoff benachbarten C-Atomen substituiert sind, im allgemeinen die besten salidiuretischen Wirkungseigenschaften. Am Beispiel des *N*-[2',6'-Dimethyl-piperidyl-(1')]-3-sulfamyl-4-chlor-benzoesäureamids wurde dann ebenfalls der Einfluss der räumlichen Anordnung solcher am Heterocyclus disubstituierter Hydrazide untersucht, wobei sich die *cis*-Form als ca. 6mal aktiver erwies als die *trans*-Form<sup>7)</sup>.

In den Tabellen 1 und 2 ist eine Auswahl der hergestellten Verbindungen angegeben, und im experimentellen Teil werden einige typische Herstellungsvorschriften wiedergegeben<sup>8)</sup>.

<sup>7)</sup> Diese Untersuchungen wurden in der Abteilung für medizinisch-biologische Forschung der SANDOZ A.G. (Leitung: Dr. A. CERLETTI) durchgeführt.

<sup>8)</sup> Die IR.-Spektren und Mikroanalysen wurden in den analytischen Abteilungen der SANDOZ A.G. (Leitung: Dr. H. G. LEEMANN) aufgenommen bzw. ausgeführt.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Summenformel	Smp.	Ber.				Gef.			
					C	H	Hal	S	C	H	Hal	S
Cl	-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>2</sub> - 	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	166–168°	58,9	4,7	8,3	7,5	59,2	4,7	8,6	7,7
Cl	H		C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	185–187°	47,9	3,7	10,8	9,9	47,7	3,8	10,8	9,9
Cl	H		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S	224–225°	43,4	3,1	19,7	8,9	43,4	3,0	19,6	9,0
Cl	H		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> N <sub>4</sub> ClS	283–284°	42,1	3,0	9,6	8,6	42,3	3,2	9,8	8,9
Cl	H		C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> N <sub>4</sub> ClS <sub>2</sub>	176–178°	38,6	3,2	8,8	15,8	38,6	3,3	9,2	15,6
F	H		C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> FS	179–180°	50,5	3,9	6,2	10,4	50,4	3,7	6,3	10,8
Cl	H		C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> N <sub>4</sub> ClS <sub>2</sub>	230–233°	38,6	3,2	8,8	15,8	39,2	3,3	9,0	16,1
Cl	H		C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	267–269°	35,5	2,8	16,1	14,6	35,6	3,0	16,5	14,9
Cl	H		C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	205–207°	49,5	4,2	10,4	9,4	49,4	3,9	10,6	9,5
Cl	H	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub> ClS	208–209°	37,3	3,8	11,0	10,0	37,3	3,8	11,2	10,3
Cl	H		C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ClS	254–256°	51,0	3,5	9,4	8,5	51,1	4,0	9,6	8,2
Cl	H		C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ClS	262–264°	51,0	3,5	9,4	8,5	50,9	3,3	9,6	8,4

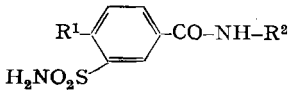
### Experimenteller Teil

#### I. 3-Sulfamyl-4-halogen-benzoylchloride. – 3-Sulfamyl-4-fluor-benzoylchlorid<sup>15)</sup>.

a) 3-Chlorsulfonyl-4-fluor-benzoesäure. Eine Lösung von 14,0 g 4-Fluorbenzoesäure in 52,0 g Chlorsulfonsäure wird 10 Std. auf 130° erhitzt. Darauf wird die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt und auf Eis gegossen, wobei sich die 3-Chlorsulfonyl-4-fluor-benzoesäure ausscheidet. Man filtriert ab, nimmt den Rückstand in Äther auf, trennt von etwas Wasser ab, trocknet die Ätherlösung über Magnesiumsulfat, konzentriert sie und versetzt sie mit Petroläther, wobei sich die 3-Chlorsulfonyl-4-fluor-benzoesäure kristallin ausscheidet. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther, Smp. 140–141°.

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>FCIS Ber. C 35,2 H 1,7 F 8,0 S 13,4%  
(238,61) Gef. „ 35,2 „ 1,9 „ 7,9 „ 13,5%

<sup>15)</sup> Analog wurde das 3-Sulfamyl-4-chlor-benzoylchlorid hergestellt.

Tabelle 2. 




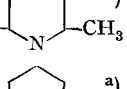
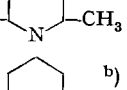
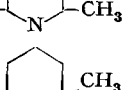
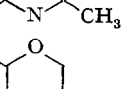
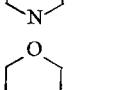
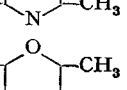
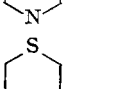
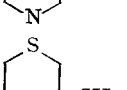
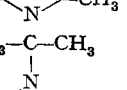
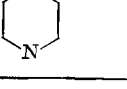
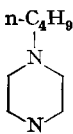
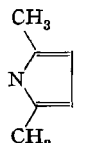

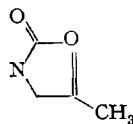

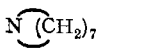
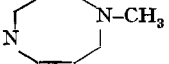
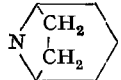
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Summenformel	Smp.	H <sub>2</sub> N-R <sup>2</sup> Sdp., Smp.	Ber.				Gef.			
					C	H	Hal	S	C	H	Hal	S
F		C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> FS	220°	146° <sup>9)</sup>	47,8	5,4	6,3	19,6	47,9	5,5	6,5	19,9
Cl		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	207–209°	162–165° <sup>10)</sup>	47,1	5,5	10,7	9,7	46,9	5,4	10,8	9,7
Cl		C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	230–232°	84–86°/ 50 Torr	48,6	5,8	10,3	9,6	48,7	5,8	10,5	9,4
Cl	 <sup>a)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	244–245°	77–80°/ 50 Torr <sup>a) 11)</sup>	48,6	5,8	10,3	9,6	48,7	5,8	10,7	9,6
F	 <sup>a)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> FS	248–250°	77–80°/ <sup>a)</sup> 50 Torr	51,0	6,1	5,8	9,7	51,0	6,0	5,8	10,0
Cl	 <sup>b)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	234–236°	92–94°/ 50 Torr <sup>b)</sup>	48,6	5,8	10,3	9,6	48,2	5,9	10,6	9,3
Cl		C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	279–280°	125–127°/ 25 Torr	51,4	6,5	9,7	8,6	51,4	6,3	10,0	8,6
Cl		C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> ClS	260–261°	78–79°/ 25 Torr	43,2	4,8	10,6	9,6	43,4	5,0	10,8	9,8
Cl		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> ClS	220–222°	97–98°/ 50 Torr	44,9	5,2	10,2	9,1	45,1	5,3	10,2	9,2
Cl		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> ClS	263–265°	95–96°/ 50 Torr	44,9	5,2	10,2	9,1	44,7	5,3	10,4	9,3
Cl		C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS <sub>2</sub>	239–241°	105–106°/ 25 Torr	39,4	4,2	10,6	19,1	39,9	4,5	10,8	18,5
Cl		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS <sub>2</sub>	228–230°	128–132°/ 50 Torr	43,0	5,0	9,7	17,6	43,1	5,0	10,0	17,7
Cl		C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ClS	213–215°	87–89°/ 11 Torr	46,6	5,9	9,8	8,9	46,7	6,1	9,9	8,7

Tabelle 2. (Fortsetzung)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Summenformel	Smp.	H <sub>2</sub> N-R <sup>2</sup> Sdp., Smp.	Ber.				Gef.			
					C	H	Hal	S	C	H	Hal	S
Cl		C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ClS	196–198°	96–98°/ 10 Torr	48,1	6,2	9,5	8,6	47,3	6,5	9,5	8,6
Cl		C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	209–211°	52–53° <sup>12</sup> )e)	47,6	4,3	10,8	9,8	47,3	4,3	11,3	9,8
Cl		C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	185–186°	28–30°/ 13 Torr <sup>13</sup> )	43,5	4,6	11,7	10,6	43,3	4,9	11,4	10,5
Cl		C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub> ClS	215–216°	50–51°e)	39,6	3,6	10,7	9,6	39,7	3,6	10,8	9,8
Cl		C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ClS	297–298°	81–82° <sup>14</sup> )e)	35,8	2,7	11,7	10,6	36,1	2,8	11,9	10,8
Cl		C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	143–144°	98–102°/ 50 Torr	48,6	5,8	10,3	9,3	48,2	5,9	10,1	9,1
Cl		C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> Cl	170° <sup>1)</sup>	93–94°/ 11 Torr	42,3	5,6	17,9	8,1	41,6	5,6	17,4	8,3
Cl		C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ClS	234–236°	54–56°e)d)	48,9	5,3	10,3	9,3	48,9	5,4	10,2	9,3

a) *cis*-Form; b) *trans*-Form; c) Schmelzpunkt; d) enthält 1 Mol. Kristallwasser.

b) 3-Sulfamyl-4-fluor-benzoesäure. 120 ml einer wässrigen 25-proz. Ammoniaklösung werden unter Rühren bei 10–15° innert 20 Min. mit 59,7 g 3-Chlorsulfonyl-4-fluor-benzoesäure versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wird die Reaktionslösung mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt und die ausgeschiedene 3-Sulfamyl-4-fluor-benzoesäure abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser, Smp. 232–234°.

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>NFS    Ber. C 38,4    H 2,8    N 6,4    F 8,7    S 14,6%  
(219,19)    Gef. „ 38,8    „ 2,7    „ 6,4    „ 8,2    „ 14,6%

<sup>9)</sup> H. J. BACKER, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 32, 40 (1913); A. KNORR, Liebigs Ann. Chem. 227, 297 (1883).

<sup>10)</sup> F. B. AHRENS, Z. Elektrochem. 2, 579 (1896).

<sup>11)</sup> C. G. OVERBERGER, J. Amer. chem. Soc. 77, 4100 (1955).

<sup>12)</sup> C. BÜLOW, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 4311 (1902).

<sup>13)</sup> LAKESIDE LAB., USP 2932646.

<sup>14)</sup> Org. Synth. 24, 12 (1944).

c) *3-Sulfamyl-4-fluor-benzoylchlorid*. 10,9 g 3-Sulfamyl-4-fluor-benzoesäure und 22 ml Thionylchlorid werden 1 Std. auf 100° erhitzt. Anschliessend wird zur Trockne abgedampft, der Rückstand mit Essigsäure-äthylester ausgekocht und filtriert. Nach Abdampfen des Essigsäure-äthylesters wird der Rückstand, das 3-Sulfamyl-4-fluor-benzoylchlorid, mehrmals aus Essigsäure-äthylester/Petroläther umkristallisiert: Smp. 133–134°.

$C_7H_5NFClS$	Ber. C 35,4	H 2,1	N 5,9	F 8,0	Cl 14,9	S 13,5%
(237,64)	Gef. „ 35,7	„ 2,1	„ 5,7	„ 8,2	„ 14,4	„ 13,5%

14,1 g 3-Chlorsulfonyl-4-fluor-benzoesäure werden unter Röhren und starker Kühlung langsam mit 150 ml einer absoluten, gesättigten äthanolischen Ammoniaklösung versetzt, wobei vollständige Lösung eintritt. Anschliessend wird die Reaktionslösung noch 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Man engt die Lösung ein, versetzt den entstandenen Brei mit ca. 150 ml Äther und filtriert ab. Der Filtrückstand, das *Ammoniumsalz der 3-Sulfamyl-4-fluor-benzoesäure*, wird nach Trocknen im Vakuum direkt weiter verwendet. – Eine Mischung von 15,5 g dieses rohen Ammoniumsalzes und 31,0 g Thionylchlorid wird eine Stunde auf 100° erhitzt. Darauf wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand zweimal mit je 150 ml Benzol ausgekocht und von Ungelöstem abfiltriert. Das Benzol wird sodann im Vakuum abdestilliert und der Rückstand, das 3-Sulfamyl-4-fluor-benzoylchlorid, aus Benzol umkristallisiert: Smp. 133–134°.

*3-Sulfamyl-4-fluor-benzoesäureamid*<sup>16a)</sup>.

$C_7H_7O_3N_2FS$	Ber. C 38,5	H 3,2	N 12,8	F 8,7	S 14,7%
(218,21)	Gef. „ 38,8	„ 3,2	„ 12,6	„ 8,6	„ 14,7%

## II. N-Amino-Heterocyclen. – 1-Amino-cis-2,6-dimethyl-piperidin<sup>16)</sup>.

a) *1-Nitroso-cis-2,6-dimethyl-piperidin*. Eine Lösung von 56,6 g *cis*-2,6-Dimethylpiperidin in 38 ml Wasser wird langsam bei 10–15° unter Rühren und Kühlen mit 38 ml 50-proz. Schwefelsäure versetzt. Die klare Lösung des Salzes wird anschliessend innert 1–1½ Std. unter weiterem Rühren mit einer eisgekühlten Lösung von 147,5 g Natriumnitrit in 200 ml Wasser bei 0 bis +3° nitrosiert. Darauf versetzt man das Reaktionsgemisch mit 100 ml Äther, schüttelt gut durch und trennt den Ätherteil ab. Der wässrige Anteil wird noch mit total 400 ml Äther portionenweise extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte dreimal mit je 70 ml konz. Natronlauge gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand, das 1-Nitroso-*cis*-2,6-dimethyl-piperidin, im Vakuum destilliert: Sdp. 104–106°/12 Torr.

$C_7H_{12}ON_2$	Ber. C 60,0	H 8,6	O 11,4	N 20,0%
(140,19)	Gef. „ 59,1	„ 10,2	„ 11,8	„ 20,2%

b) *1-Amino-cis-2,6-dimethyl-piperidin*. Zu einer Mischung von 28,0 g 1-Nitroso-*cis*-2,6-dimethyl-piperidin, 235 ml Wasser und 106 g Zinkstaub werden unter Rühren bei 0 bis +3° innert 45 Min. 106 g 50-proz. Essigsäure getropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch noch ca. 4 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt und zur Beendigung der Reaktion noch 15 Min. auf 100° erhitzt. Man filtriert heiss und sättigt das Filtrat nach Abkühlen mit fester Kalilauge. Das wässrige alkalische Reaktionsgemisch wird sodann portionenweise mit total 400 ml Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird unter Stickstoff fraktioniert, wobei das 1-Amino-*cis*-2,6-dimethyl-piperidin zwischen 65–80° bei 50 Torr als farbloses Öl übergeht.

$C_7H_{16}N_2$ (128,22)	Ber. C 65,6	H 12,6	N 21,8%	Gef. C 66,4	H 12,5	N 20,7%
-------------------------	-------------	--------	---------	-------------	--------	---------

*8-Amino-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan* (*N-Amino-Nortropan*). Zu einer Suspension von 4,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 210 ml abs. Äther wird unter Kühlen innert 1 Std. eine Lösung von 8,4 g 8-Nitroso-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan<sup>17)</sup> in 90 ml abs. Äther getropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 15 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt und darauf 2 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen im Eisbad wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 10 ml Wasser und anschliessend mit 50 ml wässriger 40-proz. Kaliumhydroxidlösung versetzt. Man filtriert durch Hyflo, trennt im Filtrat die organische Phase ab und extrahiert den

<sup>16a)</sup> Wurde als Derivat hergestellt.

<sup>16)</sup> Die übrigen in Tabelle 2 angegebenen N-Aminoheterocyclen wurden nach den gleichen Arbeitsvorschriften hergestellt.

<sup>17)</sup> G. CIAMICIAN & P. SILBER, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 481 (1896).



wässrigen Anteil mit total 300 ml Äther. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und der kristalline Rückstand, das 8-Amino-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-hydrat aus Äther/Petroläther umkristallisiert: Smp. 54–56°.

$C_7H_{14}N_2, H_2O$	Ber. C 58,3	H 11,1	O 11,1	N 19,4%
(144,22)	Gef. „ 57,9	„ 11,0	„ 10,9	„ 19,8%

**III. 3-Sulfamyl-4-halogen-benzoesäurehydrazide und N-heterocyclisch am Benzamidstickstoff substituierte (3-Sulfamyl-4-halogen-benzoesäure)-amide.** – *1-Phenyl-2-(3'-sulfamyl-4'-fluor-benzoyl)-hydrazin*. Eine Suspension von 4,6 g 3-Sulfamyl-4-fluor-benzoylchlorid in 50 ml Chloroform wird unter Rühren innert 30 Min. mit 4,2 g Phenylhydrazin versetzt, wobei die Temperatur auf 35° steigt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch noch 20 Std. bei 20–25° weitergerührt. Man filtriert ab, schlämmt den Filtrerrückstand in 50 ml warmem Wasser (ca. 30–32°) auf, rührt die Suspension kurze Zeit und filtriert ab. Nach Trocknen im Vakuum bei 20–25° wird der Filtrerrückstand, das 1-Phenyl-2-(3'-sulfamyl-4'-fluor-benzoyl)-hydrazin, aus Methanol umkristallisiert: Smp. 179–180°.

*1-(3''-Sulfamyl-4''-chlor-phenyl)-2-(3'-sulfamyl-4'-chlor-benzoyl)-hydrazin*. Eine Suspension von 3,8 g 3-Sulfamyl-4-chlor-phenylhydrazin-hydrochlorid in 75 ml Chloroform wird mit 3,0 g Triäthylamin versetzt. Darauf werden innert 30 Min. bei 20–35° 3,7 g 3-Sulfamyl-4-chlor-benzoylchlorid unter Rühren zugegeben und das Reaktionsgemisch anschliessend 72 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Sodann wird im Vakuum zur Trockne abgedampft, der Rückstand mit 600 ml Essigsäure-äthylester und 200 ml Wasser versetzt und unter Erwärmen gut durchgeschüttelt, wobei fast vollkommene Lösung eintritt. Man trennt die Schichten, trocknet die Essigsäure-äthylester-Lösung über Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen. Nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur scheidet sich das 1-(3''-Sulfamyl-4''-chlor-phenyl)-2-(3'-sulfamyl-4'-chlor-benzoyl)-hydrazin kristallin aus. Der Rückstand, nach Abdestillieren des Essigsäure-äthylesters, kann auch über Aluminiumoxid chromatographiert werden, wobei das 1-(3''-Sulfamyl-4''-chlor-phenyl)-2-(3'-sulfamyl-4'-chlor-benzoyl)-hydrazin mit einem Lösungsmittelgemisch Chloroform/Methanol 1:1 eluiert wird. Das Hydrazin-Derivat schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol bei 267–269° (Zers.).

*N-[cis-2',6'-Dimethyl-piperidyl-(1')]-3-sulfamyl-4-chlor-benzoesäureamid*. Eine Lösung von 3,8 g 1-Amino-cis-2,6-dimethyl-piperidin und 3,0 g Triäthylamin in 150 ml Chloroform wird unter Rühren bei 20–25° innert 20 Min. mit 7,6 g 3-Sulfamyl-4-chlor-benzoylchlorid versetzt und die gelbe Reaktionslösung anschliessend 48 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Darauf wird im Vakuum zur Trockne abgedampft, der Rückstand in 200 ml Essigsäure-äthylester aufgenommen und mit total 220 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Essigsäure-äthylester im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über Aluminiumoxid chromatographiert, wobei das N-[cis-2',6'-Dimethyl-piperidyl-(1')]-3-sulfamyl-4-chlor-benzoesäureamid mit einem Lösungsmittelgemisch Chloroform/Methanol 9:1 eluiert wird. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Disopropyläther schmilzt das Hydrazin-Derivat bei 244–246°.

*N-{8-Aza-bicyclo[3,2,1]octyl-(8)}-3-sulfamyl-4-chlor-benzoesäureamid*. Eine Lösung von 3,6 g 8-Amino-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan und 2,5 g Triäthylamin in 120 ml Chloroform wird unter Rühren bei 20–25° innert 15 Min. mit 6,2 g 3-Sulfamyl-4-chlor-benzoylchlorid versetzt. Darauf wird die gelbe Reaktionslösung während 37 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Man dampft zur Trockne ein, versetzt den Eindampfrückstand mit 250 ml Essigsäure-äthylester und 100 ml Wasser und schüttelt gut durch. Nach Trennung der Schichten wird die Essigsäure-äthylester-Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der ölige Rückstand aus Chloroform/Äther zur Kristallisation gebracht und anschliessend zweimal aus Chloroform/Methanol umkristallisiert: Smp. 234–236°. – Nach Abdampfen des Essigsäure-äthylesters kann der ölige Rückstand auch direkt über Aluminiumoxid chromatographiert werden, wobei das N-{8-Aza-bicyclo[3,2,1]octyl-(8)}-3-sulfamyl-4-chlor-benzoesäureamid mit einem Lösungsmittelgemisch Chloroform/Methanol 4:1 eluiert wird.

**IV. 1,3,4-Oxadiazolon-(2)-Derivate.** – *3-Phenyl-5-(3'-sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-1,3,4-oxadiazolon-(2)*. In eine Lösung von 3,0 g 1-Phenyl-2-(3'-sulfamyl-4'-chlor-benzoyl)-hydrazin in 30 ml Essigsäure-äthylester wird bei 70° unter Rühren während 30 Min. Phosgen eingeleitet, wobei nach ca. 10–15 Min. eine kristalline Ausscheidung eintritt. Das überschüssige Phosgen wird

durch Istdg. Durchleiten eines Stickstoffstromes durch die heisse Lösung ausgetrieben und das Reaktionsgemisch anschliessend abgekühlt. Man filtriert ab und kristallisiert den Filtrerrückstand, das 3-Phenyl-5-(3'-sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-1,3,4-oxadiazolon-(2), aus Aceton/Wasser um. Smp. 245–246°.

$C_{14}H_{10}O_4N_3ClS$	Ber. C 47,8	H 2,9	O 18,2	N 11,9	Cl 10,1	S 9,1%
(351,75)	Gef. „ 48,1	„ 3,1	„ 17,8	„ 11,9	„ 10,4	„ 9,1%

3-(4''-Chlorphenyl)-5-(3'-sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-1,3,4-oxadiazolon-(2). In eine Suspension von 5,0 g 1-(4''-Chlorphenyl)-2-(3'-sulfamyl-4'-chlor-benzoyl)-hydrazin in 100 ml Essigsäure-äthylester wird bei 70° unter Rühren während 30 Min. Phosgen eingeleitet. Das überschüssige Phosgen wird sodann durch Istdg. Durchleiten eines Stickstoffstromes durch die heisse Lösung ausgetrieben und das Reaktionsgemisch anschliessend abgekühlt. Man filtriert ab und kristallisiert den Filtrerrückstand, das 3-(4''-Chlorphenyl)-5-(3'-sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-1,3,4-oxadiazolon-(2) um. Durch Lösen in 1000 ml Aceton und Einengen auf ein kleines Volumen scheidet sich die Verbindung kristallin aus. Smp. 255–256°.

$C_{14}H_9O_4N_3Cl_2S$	Ber. C 43,5	H 2,4	O 16,6	N 10,9	Cl 18,4	S 8,3%
(386,22)	Gef. „ 44,2	„ 2,3	„ 17,2	„ 10,4	„ 17,9	„ 8,4%

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es werden neuartige Hydrazide von 3-Sulfamyl-4-halogen-benzoesäuren beschrieben, die sich z. T. durch eine gute salidiuretische Wirkung auszeichnen.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien  
SANDOZ A. G., Basel

## 269. Verschiebung chemischer Gleichgewichte beim mechanischen Dehnen von Gelen

(Praktische Formulierung und Anwendung der quantitativen Beziehungen)

von **Werner Kuhn, I. Tóth** und **H. J. Kuhn**

(10. IX. 62)

### 1. Einleitung

Man kann künstliche kontraktile Lamellen herstellen, welche bei Zusatz chemischer Reagentien in umkehrbarer Weise Kontraktionen und Dilatationen ausführen<sup>1)</sup>, und man kann mit Hilfe solcher Lamellen chemische Energie in mechanische Energie umwandeln<sup>2-9)</sup>. Der Eigenschaft, bei Zusatz von Reagentien eine Kontraktion oder Dilatation auszuführen, entspricht bei allen künstlich hergestellten kontraktilen

<sup>1)</sup> W. KUHN, *Experientia* 5, 318 (1949); A. KATCHALSKY, *ibid.* 5, 319 (1949); J. W. BREITENBACH & H. KARLINGER, *Mh. Chem.* 80, 311 (1949). W. KUHN, B. HARGITAY, A. KATCHALSKY & H. EISENBERG, *Nature (London)* 165, 515 (1950); W. KUHN & B. HARGITAY, *Experientia* 7, 1 (1951); W. KUHN & B. HARGITAY, *Z. Elektrochem.* 55, 490 (1951); W. KUHN, *Z. angew. Physik* 4, 108 (1952). A. KATCHALSKY & H. EISENBERG, *Nature (London)* 166, 269 (1950); R. M. FUOSS & D. EDELSON, *J. Polymer Sci.* 6, 523 (1951); F. G. E. PAUTARD & P. T. SPEAKMAN, *Nature (London)* 185, 176 (1960); S. BASU & P. R. CHANDHURRI, *J. Colloid Sci.* 12, 19 (1957).

<sup>2)</sup> W. KUHN, A. RAMEL & D. H. WALTERS, *Nature (London)* 182, 762 (1958).