

Synthese von mehrfach substituierten Benzolsulfonsäurederivaten und Dihydrobenzothiadiazindioxydderivaten

Josef Klosa und Hans Voigt

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von 4-Chlor-6-amino-benzol-disulfonsäuren(-1,3)- bis-diakyl- (bzw. diaryl-)amiden, welche durch Kondensation mit Formaldehyd in entspr. 6-Chlor-7-sulfonamido-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde übergehen, beschrieben.

Nachdem erstmals durch M. B. STRAUSS und H. SOUTHWORTH¹⁾ eine diuretische Wirkung des einfachen Sulfonamids beobachtet worden ist, wurde in den letzten Jahrzehnten systematisch durch die Synthese neuer Sulfonamidderivate diese pharmakodynamische Grundwirkung zu verbessern versucht. Von W. B. SCHWARTZ²⁾ wurde erkannt, daß die Diurese der Sulfonamide auf einer Hemmung der Nieren-Kohlensäureanhydratase beruht. Diese Hemmung tritt nun bei allen Sulfonamiden *in vitro* ein, bei denen die Sulfonamidgruppe nicht substituiert ist³⁾. Als diuretisch brauchbare Verbindungen erwiesen sich heterocyclische Sulfonamide, von denen das 2-Acetamino-1,3,4-thiadiazol-sulfonamid-(5) in die Therapie eingeführt⁴⁾ worden ist, sowie auch Diphenylmethan-disulfonsäure-(4,4')-diamid⁵⁾. Bemühungen, die diuretische Wirkung der ersteren Substanz durch Aufbau von Derivaten zu steigern, schlugen fehl⁶⁾. Der Nachteil des 2-Acetamino-1,3,4-thiadiazol-sulfonamids-(5) liegt darin, daß die Substanz zu einer Verarmung des Organismus an Bicarbonat-Ionen führt. Es bildet sich eine Acidose aus und die diuretische Wirkung läßt nach mehrmaligen Dosen nach. Sie er-

¹⁾ M. B. STRAUSS u. H. SOUTHWORTH, Bull. Johns Hopkins Hosp. **63**, 41 (1938); Chem. Zentralbl. **1938**, II, 2616.

²⁾ W. B. SCHWARTZ, New England, J. Med. **240**, 173 (1949); Chem. Abstr. **43**, 3526 (1949).

³⁾ Vgl. T. MANN u. D. KLEIN, Nature (London) **146**, 164 (1940).

⁴⁾ R. O. ROBLIN jr. u. J. W. CLAPP, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4890 (1950).

⁵⁾ Vgl. H. MEDENWALD, L. KOESTER u. W. MAUL, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **312**, 99 (1957).

⁶⁾ J. KLOSA, J. prakt. Chem. **7**, 99 (1958).

Öle, die sich aus dem Reaktionsgut nach starkem Kühlen (-5 bis -10 °C) abschieden, in Wasser leicht löslich waren und sich nicht ohne Zersetzungserscheinungen destillieren ließen.

2,2', 6,6'-Tetramethylpiperidin ergab eine braune, harzige Masse, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Phenylisopropylamin ergab ein Öl, welches sich beim Versuch der Destillation bei $K_{p0,1}$ zersetzte. n-Dibutylamin und n-Butylamin ergaben ebenso Öle, die sich nicht destillieren ließen. Die Reinigung erfolgte durch mehrfaches Waschen mit Wasser, verd. Salzsäure, Aufnahme mit Alkohol, Fällern mit Wasser sowie mehrmaligem Wiederholen der Reinigungsoperationen. Die N-Analysen ergaben befriedigende Werte.

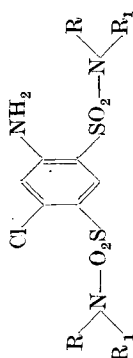
Diejenigen 4-Chlor-6-amino-benzol-disulfonsäuren-(1,3)-bisalkyl-(bzw. aryl-)amide, welche in der Amidogruppe noch ein austauschfähiges H-Atom besitzen, also welche durch Umsatz von I mit primären Aminen erhalten werden, setzten sich mit Formaldehyd in wäßriger oder alkoholisch-wäßriger Lösung zu den entsprechenden Dihydro-1,3,4-benzothiadiazinen (XXV–XXXVIII) um. Eine große Reihe von 2,4-Dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-dioxyden ist durch Kondensation von o-Sulfanilamiden mit Aldehyden bereits beschrieben worden¹⁰⁾.

Bei dieser Umsetzung ist aber häufig die Bildung polymerer Kondensationsprodukte sowie die Bildung von Nebenprodukten festgestellt worden¹¹⁾. Nach L. H. WERNER und Mitarb.⁸⁾ führt die Umsetzung zu monomeren, einheitlichen Produkten, den Dihydrobenzothiadiazindioxyden, wenn die Umsetzung zwischen substituierten o-Sulfonamiden mit Formaldehyd in wasserfreien Medien erfolgt. Wir stellten jedoch fest, daß sich die Umsetzung erstaunlicherweise in Wasser oder wasserhaltigen Alkoholen in fast 90proz. Ausbeute am vorteilhaftesten abspielt. Nur bei einigen wenigen, mehrfach substituierten o-Sulfonamiden, wie XV, XVIII und XX, konnten wir eine Umsetzung mit Formaldehyd nicht erzwingen. Es bildeten sich hier entweder harzige Öle, aus denen die Ausgangsmaterialien wieder zurückgewonnen wurden (z. B. wie bei XV und XVIII), oder die Ausgangsmaterialien (wie bei XX) kristallisierten aus. Misch-Schmelzpunktbestimmungen ergaben keine Depressionen. Die Substituenten im Arylrest der Amidgruppierung besitzen folglich für die Bildung der Dihydrobenzothiadiazindioxyde eine erhebliche Bedeutung. Regel- oder Gesetzmäßigkeiten lassen sich aber vorerst nicht ableiten, da andere, sowohl o- wie p-substituierte

¹⁰⁾ J. H. FREEMAN u. E. C. WAGNER, J. org. Chem. **16**, 815 (1951).

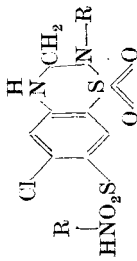
¹¹⁾ Vgl. L. H. MASTER, J. Amer. chem. Soc. **56**, 204 (1934) A. P. 2654677; C. **1954**, 11032.

Tabelle I
4-Chlor-6-amino-benzol-disulfonsäure-(1,3)-bis-alkyl-(bzw. aryl)-amide



| Nr. | R | R ₁ | Formel | Ausb. in % | Smp.: | Mol. Gew. | Analyse N in % | |
|-------|------------------------------------|---|--|---------------|---------|-----------|----------------|-------|
| | | | | | | | ber. | gef. |
| II | H | -CH ₃ | C ₉ H ₁₂ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 63 | 178/180 | 313 | 13,39 | 13,41 |
| III | -CH ₃ | -CH ₃ | C ₁₀ H ₁₆ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 58 | 182/184 | 341 | 11,96 | 12,02 |
| IV | H | -C ₂ H ₅ | C ₁₀ H ₁₆ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 49 | 183/185 | 341 | 11,96 | 11,84 |
| V | -C ₂ H ₅ | -C ₂ H ₅ | C ₁₄ H ₂₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 45 | 116/118 | 397 | 10,59 | 10,37 |
| VI | -H | -C ₃ H ₇ (iso) | C ₁₂ H ₂₀ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 60 | 230/232 | 370 | 11,38 | 11,41 |
| VII | -C ₃ H ₇ (n) | -C ₃ H ₇ (n) | C ₁₈ H ₃₂ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 56 | 46/48 | 454 | 9,27 | 9,35 |
| VIII | -H | -C ₄ H ₉ (iso) | C ₁₄ H ₂₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 58 | 100/102 | 397 | 10,59 | 10,62 |
| IX | -H | -C ₄ H ₉ (n) | C ₁₄ H ₂₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 45 | Öl. | 397 | 10,59 | 10,27 |
| X | -C ₄ H ₉ (n) | -C ₄ H ₉ (n) | C ₂₀ H ₄₀ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 60 | Öl. | 486 | 9,66 | 10,02 |
| XI | -H | -C ₅ H ₁₁ (iso) | C ₁₆ H ₂₈ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 48 | 128/130 | 425 | 9,88 | 9,74 |
| XII | -H | -C ₆ H ₅ | C ₁₈ H ₁₆ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 60 | 180/182 | 437 | 9,70 | 9,72 |
| XIII | -H | -C ₆ H ₁₁ | C ₁₈ H ₂₈ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 60 | 190/192 | 449 | 9,34 | 9,52 |
| XIV | -H | -C ₆ H ₄ Cl(o) | C ₁₈ H ₁₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl ₃ | 60 | 181/183 | 505 | 8,30 | 8,27 |
| XV | -H | -C ₆ H ₄ Cl(m) | C ₁₈ H ₁₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl ₃ | 48 | 176/178 | 505 | 8,30 | 8,51 |
| XVI | -H | -C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅ (p) | C ₂₂ H ₂₄ O ₆ N ₃ S ₂ Cl | 50 | 98/100 | 525 | 9,00 | 9,14 |
| XVII | -H | -C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅ (o) | C ₂₂ H ₂₄ O ₆ N ₃ S ₂ Cl | 57 | 162/164 | 525 | 9,00 | 9,18 |
| XVIII | -H | -C ₆ H ₄ -OCH ₃ (o) | C ₂₀ H ₂₀ O ₆ N ₃ S ₂ Cl | 60 | 153/155 | 497 | 8,45 | 8,37 |
| IXX | -H | -C ₆ H ₄ -CH ₃ (o) | C ₂₀ H ₂₀ O ₆ N ₃ S ₂ Cl | 58 | 177/179 | 465 | 9,03 | 9,21 |
| XX | -H | -C ₆ H ₃ -(CH ₂) ₂ (2,6) | C ₂₂ H ₂₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 60 | 244/246 | 493 | 8,52 | 8,41 |
| XXI | -H | -CH ₂ -C ₆ H ₅ | C ₂₀ H ₂₀ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 60 | 148/150 | 465 | 9,03 | 8,98 |
| XXII | - | Piperidin | C ₁₆ H ₂₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 54 | 164/166 | 421 | 9,97 | 10,04 |
| XXIII | - | Morpholin | C ₁₄ H ₂₀ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 50 | 160/162 | 426 | 9,96 | 9,32 |
| XXIV | - | Pyrolidin | C ₁₄ H ₂₀ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 55 | 155/157 | 393 | 10,68 | 10,55 |
| XXV | - | CH ₂ -CH ₂ OH | C ₁₀ H ₁₆ O ₆ N ₃ S ₂ Cl | 25 | 126/128 | 373 | 11,26 | 11,34 |

Tabelle 2
6-Chlor-7-sulfonamido-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde (B)



| Nr. | R | Formel | Smp.: | Mol-Gew. | Analyse N in % ber. | gef. |
|---------|---|--|---------|----------|------------------------|-------|
| XXVI | -CH ₃ | C ₉ H ₁₂ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 198/200 | 325 | 12,92 | 13,04 |
| XXVII | -C ₂ H ₅ | C ₁₁ H ₁₆ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 156/158 | 353 | 11,89 | 11,92 |
| XXVIII | -C ₃ H ₇ (iso) | C ₁₃ H ₂₀ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 136/138 | 381 | 11,02 | 11,22 |
| XXIX | -C ₄ H ₉ (iso) | C ₁₅ H ₂₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 177/179 | 409 | 10,26 | 10,21 |
| XXX | -C ₄ H ₉ (n) | C ₁₅ H ₂₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 150/152 | 409 | 10,26 | 10,15 |
| XXXI | -C ₅ H ₁₁ (iso) | C ₁₇ H ₂₈ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 174/176 | 437 | 9,61 | 9,59 |
| XXXII | -C ₆ H ₅ | C ₁₉ H ₁₆ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 108/110 | 449 | 9,35 | 9,41 |
| XXXIII | -C ₆ H ₄ Cl (o) | C ₁₉ H ₁₄ O ₄ N ₃ S ₂ Cl ₂ | 278/280 | 527 | 7,97 | 8,12 |
| XXXIV | -C ₆ H ₄ -OCH ₃ (o) | C ₂₁ H ₂₀ O ₆ N ₃ S ₂ Cl | 181/183 | 509 | 8,28 | 8,43 |
| XXXV | -C ₆ H ₄ -OCH ₂ H ₅ (o) | C ₂₃ H ₂₄ O ₆ N ₃ S ₂ Cl | 156/158 | 537 | 7,82 | 7,86 |
| XXXVI | -C ₆ H ₄ -OCH ₂ H ₅ (p) | C ₂₃ H ₂₄ O ₆ N ₃ S ₂ Cl | 182/184 | 537 | 7,82 | 7,74 |
| XXXVII | -CH ₂ -C ₆ H ₅ | C ₂₁ H ₂₀ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 224/228 | 477 | 8,80 | 8,65 |
| XXXVIII | -C ₆ H ₁₁ (Cyclohexyl) | C ₁₉ H ₂₈ O ₄ N ₃ S ₂ Cl | 225/227 | 461 | 9,11 | 9,25 |

o-Sulfonarylamide, wie z. B. XIV, XVI, XVII und XVIII glatt die erwartete Reaktion ergaben.

Eine Anzahl der dargestellten Verbindungen, vor allem XXVI, XXVII und XXXIII zeigten sich im Tierversuch diuretisch stark wirksam, zum Teil noch stärker als das bekannte Hydrochloridthiazid.

Beschreibung der Versuche

4-Chlor-6-amino-benzol-disulfon-säure-1,3-dichlorid (I)

Die Darstellung erfolgte durch Erhitzen von m-Chloranilin mit Chlorsulfonsäure und Kochsalz nach den Angaben von F. C. NOVELLO und J. M. SPRAGUE⁷⁾ in Anlehnung an die Methode von O. LUSTIG und E. KATSCHER¹⁰⁾ der Dichlorsulfonierung von Benzolen. Wir arbeiteten wie folgt:

128 g m-Chloranilin wurden unter Rühren und Kühlen im Eisbad in 750 ml Chlorsulfonsäure eingetropt. Dauer der Zugabe 2–3 Stunden. Daraufhin wurden 700 g Kochsalz (gut getrocknet und gemahlen) innerhalb drei Stunden unter Rühren portionsweise eingetragen. Es trat eine sehr starke Salzsäureentwicklung ein. Nun wurde im Ölbad das Gemisch drei Stunden auf 140–160 °C erhitzt. Unter Aufschäumen bildete sich oft eine harte, dunkelbraune Kristallmasse. Nach Beendigung der Erhitzung wurde das Reaktionsgut mittels eines Eisbades gekühlt und mit 3 l Eiswasser zersetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden ausgeäthert, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Es wurde eine bräunlichgrüne Kristallmasse erhalten, die durch Lösen in Benzol und Zusatz von Hexan umkristallisiert wurde; Smp.: 138/140 °C, Ausbeute etwa 120 g.

4-Chlor-6-amino-benzol-disulfonsäure-(1,3)-bis-alkyl-(bzw. aryl)-amide (A)

0,1 Mol I wurden in 0,4 bis 0,5 Mol der Amin-Basen in 30- bis 50proz. wäßrigen Verdünnungen (oder falls Basen in Wasser unlöslich waren, in Alkohol–Wasser-Gemischen) bei gewöhnlicher Temperatur unter Rühren eingetragen. Es trat Erwärmung ein. Die Zugabe von I wurde so geregelt, daß die Temperatur nicht über 60 °C stieg. Nach Beendigung der Zugabe von I wurde noch 30 Minuten auf dem Wasserbade auf 50 bis 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen fielen die neuen Amide entweder sofort aus oder erst nach weiterem Verdünnen mit Wasser. Die Ausbeuten betragen etwa 40 bis 60%. Die neuen Amide ließen sich größtenteils aus Alkoholen oder aus heißem Wasser umkristallisieren.

Die Tab. 1 gibt die dargestellten Amide an:

6-Chlor-7-sulfonamido-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde (B)

0,1 Mol der Disulfonamide (II–XXV) wurden mit 0,1 Mol der wäßrigen 37proz. Formalinlösung bei Gegenwart von 1proz. konz. Salzsäure (berechnet auf die Menge des verwendeten Lösungsmittels) in Wasser oder 60proz. wäßrigem Äthylalkohol 1–3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen kristallisierten die neuen Dihydrobenzothiadiazine gewöhnlich aus. Einige schieden sich schon während des Kochens aus. Sie wurden aus Alkoholen umkristallisiert.

Ausbeute 70–90%.

Die Tab. 2 gibt die dargestellten neuen Verbindungen an.

*Berlin-Zehlendorf, Wissenschaftliches Privatlaboratorium und
Berlin-Waidmannslust, Oranienamm 44.*

Bei der Redaktion eingegangen am 7. März 1960.