

# Über eine einfache Synthese von Dihydrobenzothiadiazindioxyderivaten

Von JOSEF KLOSA und HANS VOIGT

## Inhaltsübersicht

*o*-Anilinsulfonamide gehen bereits durch Kochen mit Aldehyden im wäßrigen Medium bei Gegenwart von Salzsäure in 3,4-Dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd-derivate über. Die Verwendung wasserfreier Medien ist nicht nötig. Es wird eine Anzahl solcher Derivate beschrieben und der Umsetzungsmechanismus dieser Reaktion erörtert.

Dihydrobenzothiadiazindioxyde haben in den letzten Jahren als stark wirksame Diuretika eine hohe therapeutische Bedeutung erlangt. Durch Kondensation von *o*-Anilinsulfonamiden mit Aldehyden in organischen Lösungsmitteln sind zuerst von J. H. FREEMAN und E. C. WAGNER<sup>1)</sup> eine Reihe von Dihydro-1,2,4-benzothiadiazindioxyden beschrieben worden. Diese Reaktionsbedingungen, also möglichst wasserfreie Lösungsmittel und möglichst gasförmige Salzsäure beschreiben L. H. WERNER und Mitarb.<sup>2)</sup> als optimale Reaktionsbedingungen für die Darstellung von Dihydrobenzothiadiazindioxyden.

Diese Autoren heben auch hervor, daß die Gegenwart von Wasser oder ein Überschuß von Formaldehyd zu polymeren Produkten führen. Dies ist keineswegs verwunderlich, da bereits bei den Umsetzungen zwischen Sulfonamiden und Aldehyden eine Reihe von Erfahrungen vorliegen. So ist es einerseits bekannt, daß bei der Umsetzung von Sulfonamiden mit Aldehyden beide Wasserstoffatome der Amidogruppe durch  $-\text{CH}-\text{OH}$  substituiert werden können<sup>3)</sup>, wobei R = H, ein

R

Alkyl- oder Arylrest ist. Bei den *N*-Monoalkylsulfonamiden kann die Kondensation sogar so verlaufen, daß zwei Moleküle des Sulfonamids durch Formaldehyd in der Art einer Methylenbrücke verbunden sind.

<sup>1)</sup> J. H. FREEMAN u. E. C. WAGNER, *J. org. Chemistry* **16**, 815 (1951).

<sup>2)</sup> L. H. WERNER, A. HALAMANDARIS, S. RICCA jr., L. DORFMAN u. G. DE STEVENS, *Experientia* **11**, 463 (1958); *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1161 (1960); Schweiz. Pat. 337203, 337204 und 337205, DP (DDR) 20714.

<sup>3)</sup> L. H. MASTER, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 204 (1934).

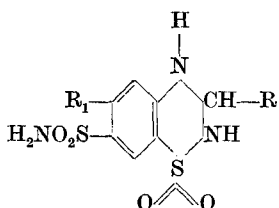
Die Reaktionsbedingungen sind also für die Umsetzung zwischen Sulfonamiden und Aldehyden von außerordentlich großer Bedeutung. Je nach Wahl dieser Reaktionsbedingungen erhält man auch verschiedene Produkte<sup>4)</sup>.

In überraschender Weise zeigten wir bereits 1958<sup>5)</sup>, daß 5-Chlor-2,4-disulfonamid-anilin mit Formaldehyd im wäßrigen Medium bei Gegenwart von Salzsäure glatt und in 70–80proz. Ausbeuten 6-Chlor-7-sulfon-amido-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (II) ergibt. Ein Überschuß von Formaldehyd führt allerdings auch hier zu Nebenprodukten und häufig zur Bildung polymerer Massen. Diese Bildung von Nebenprodukten und polymeren Massen läßt sich jedoch vollkommen verhindern und die Umsetzung in einer einzigen Richtung lenken, wenn die Umsetzung zwischen dem entsprechenden *o*-Sulfonamid-anilin und Formaldehyd bei Gegenwart von Ammoniak an Stelle von Mineralsäuren erfolgt. Dann wird das entsprechende *o*-Sulfonamid-anilin-derivat (I) praktisch vollständig in II übergeführt. Eine solche restlose Überführung von I in II ist nach den bekannten Verfahren, welche in wasserfreien Medien arbeiten, nicht möglich, da ein jeder Überschuß an Aldehyd zu polymeren Produkten führt. Diese polymeren Produkte haften häufig II hartnäckig an und sind nur schwer zu entfernen. Wir haben durch Umsetzung von I mit einem Überschuß von Formaldehyd ein polymeres harziges, farbloses Erzeugnis III erhalten, welches nahezu den gleichen Smp. hat wie I und II. Wir stellten fest, daß ein Mischschmelzpunkt von I und II mit III keine wesentlich erkennbaren Schmelzpunktsdepressionen ergibt, zumal die Schmelzpunkte bei den Dihydrobenzothiadiazindioxyden relativ stark schwankend sind. So werden für II je nach den Darstellungsmethoden folgende Schmelzpunkte angegeben: 266–268 °C, 268–272 °C, 272–275 °C, 263 °C. Im Schweizer Pat. 337203, Beispiel 1, ist sogar ein Schmelzpunkt von 226–268 °C genannt. Man muß also schließen, daß diese verschiedenen Schmelzpunktangaben durch die Bildung von Nebenprodukten bedingt sind. Das von uns dargestellte II zeigte stets einen Smp. von 270–272 °C. II konnte bereits glatt aus 5-Chlor-2,4-disulfonsäurechlorid-anilin hergestellt werden, wenn das letztere in eine konz. wäßrige Ammoniaklösung, die noch Formaldehyd enthält, eingetragen wird. Es ist erstaunlich, daß sich II dergestalt leicht zu bilden vermag. Auch hier sind die Ausbeuten gut. Wir kondensierten nun I mit verschiedenen Aldehyden zu in 3-Stellung

<sup>4)</sup> DRP. 403718; Brit. Pat. 540101, 430102, C. 1931, II 136–137, USA-Pat. 2654677, C 1954, 11032.

<sup>5)</sup> Dtsch. Patentanmeldung K 37207 IVb/12 p.

substituierten Derivaten von II:



R = H,  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  usw.

$\text{R}_1 = \text{Cl}$  oder  $\text{CF}_3$

Ebenso kondensierten wir 5-Trifluormethyl-2,4-disulfonamidoanilin (Ia) mit den gleichen Aldehyden.

Als Reaktionsmedium diente Wasser. Nur wenn die Aldehyde in Wasser nicht löslich waren, wurde als Verdünnungsmittel bzw. Lösungsmittel noch Alkohol zur Lösung der Aldehyde verwendet, jedoch war die Menge an Wasser immer größer als diejenige von Alkohol. Die Reaktionsbedingungen waren also ähnlich gewählt wie bei der Darstellung<sup>6)</sup> von in 2-Stellung, substituierten 6-Chlor-7-sulfonamido-3,4-dihydro-1,2,4-benzo-thiadiazin-1,1-dioxyden. Unabhängig von uns haben W. J. CLOSE und Mitarb.<sup>7)</sup> eine Anzahl von Derivaten des II durch Kondensation von I mit Aldehyden in Wasser beschrieben, jedoch darauf hingewiesen, daß für einen jeden Aldehyd die nötigen Reaktionsbedingungen erst stets gefunden werden müssen, daß also die Umsetzung nicht immer im gewünschten Sinne verläuft. Für die Darstellung von 6-Chlor(3-chlormethyl)-7-sulfonamido-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd wurde als bestes Umsetzungsmedium Dimethylformamid angegeben. Wir stellten jedoch fest, daß die angegebenen Reaktionsbedingungen zu einer viel schlechteren Ausbeute (etwa 40%) und zu sehr unreinem Endprodukt führten, während unsere Methode der Verwendung nur eines Wassermediums zu 95proz. Ausbeuten einerseits führt, und andererseits konnte ohne weitere Reinigungen und Umkristallisationen ein sehr reines Endprodukt erhalten werden.

Wir prüften nun die Umsetzung von I mit aliphatischen Aldehyden (Formaldehyd, Isoamylaldehyd), Arylaldehyden, Pyridinaldehyden, Furfural und Arylalkylaldehyden. Mit aliphatischen Aldehyden und Arylalkylaldehyden sowie Furfural und 5-Nitrofurfural- sowie auch Antipyrin-4-aldehyd verlief die Umsetzung zu II-Derivaten glatt. Benzaldehyd, p-Tolylaldehyd, Alkoxybenzaldehyde, wie z. B. p-Methoxybenzaldehyd, die verschiedenen Vanillinaldehyde, ebenso Phenolaldehyde konnten wir nicht zu II-Derivaten kondensieren. Dagegen konnten wir

<sup>6)</sup> J. KLOSA u. H. VOIGT, J. prakt. Chem. **284**, 183 (1961).

<sup>7)</sup> W. J. CLOSE, L. R. SWETT, L. E. BRADY, J. H. SHORT u. M. VERNSTER, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1132 (1960).

solche Arylaldehyde kondensieren, die elektronensaugende Gruppen besitzen, wie p-Nitrobenzaldehyd, p-Chlorbenzaldehyd.

Halogenaldehyde, wie Chloracetaldehyd, Dichloracetaldehyd, Bromacetaldehyd, Chloral, Jodacetaldehyd kondensierten selbst in verdünnter Lösung glatt. Für die Darstellung von 12 eignet sich am besten die Verwendung von Dichloracetal. Hier muß allerdings zur Verseifung des Acetals eine 15–25proz. Salzsäure vorliegen.

Auch die Verwendung von 5-Nitrofurfuroldiacetat ist für die Kondensation zweckvoller als 5-Nitrofurfurol, weil es leichter zugänglich ist.

Es wird nachfolgend eine Übersicht gegeben, welche der geprüften Aldehyde sich mit I zu II-Derivaten umsetzten.

Aliphatische Aldehyde		Aromatische Aldehyde	
Formaldehyd	+	Benzaldehyd	—
Acetaldehyd	+	p-Oxybenzaldehyd	—
Propionaldehyd	+	p-Methoxybenzaldehyd	—
		[Anisaldehyd]	
n-Butylaldehyd	+	p-Äthoxybenzaldehyd	—
iso-Butylaldehyd	+	p-Propoxybenzaldehyd	—
n-Amylaldehyd	+	Veratrumaldehyd	—
Isoamylaldehyd	+	Vanillin	—
Caprinaldehyd	—	Piperonal	—
n-Heptylaldehyd	—	3,4,-5-Trimethoxybenzaldehyd	—
n-Octylaldehyd	—	2-Methylbenzaldehyd	—
Chloracetaldehyd	+	3-Methylbenzaldehyd	—
Bromacetaldehyd	+	4-Isopropylbenzaldehyd	—
Jodacetaldehyd	+	p-Nitrobenzaldehyd	+
Dichloracetaldehyd	+	p-Chlorbenzaldehyd	+
Chloral	+	o-Fluorbenzaldehyd	+
$\gamma$ -Pyridinaldehyd	+	m-Fluorbenzaldehyd	+
Antipyrin-4-aldehyd	+	p-Methoxyphenylacetaldehyd	+
Furfural	+	p-Methylphenylacetaldehyd	+
5-Nitrofurfural	+		

+ = Umsetzung      — = keine Umsetzung

Bei Verwendung von Ia wurden die gleichen Ergebnisse erzielt, jedoch wurde mit Antipyrin-4-aldehyd ein Öl erhalten, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

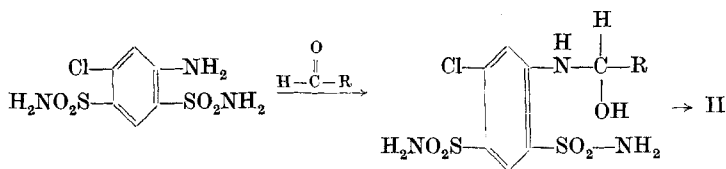
Der Ersatz des Chlors in der 5-Stellung von I hat also auf die Reaktionsfähigkeit der o-Sulfonamido-anilin-gruppen kaum Einfluß. Es ist hier interessant, hervorzuheben, daß nach unseren Verfahren die Ausgangsprodukte, falls eine Umsetzung unterbleibt, unverändert zurückgehalten werden und daß bei den Arylaldehyden nur solche zu II-Deri-

vaten kondensieren, welche eine Nitro- oder Halogengruppe tragen. Sobald es sich jedoch um Arylalkylaldehyde handelt, wie Phenylacetaldehyd, Hydratropaaldehyd, p-Methoxy-phenylacetaldehyd oder 3-Methylphenylacetaldehyd, so gelingt die Kondensation zu II-Derivaten glatt.

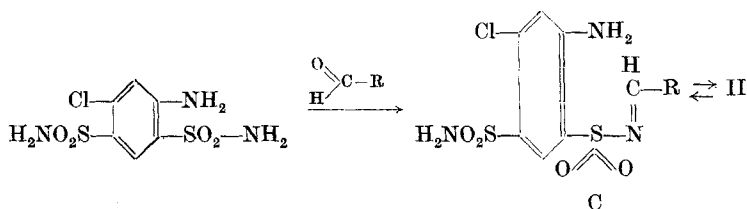
Mit höheren aliphatischen Aldehyden, wie Heptylaldehyd, konnte ebenso keine Kondensation erreicht werden.

Wenden wir uns nun dem Bildungsmechanismus der Dihydrobenzothia-diazin-dioxyde aus o-Sulfonamidaminen und Aldehyden zu, so könnten wir folgende 3 Möglichkeiten der Bildung in Betracht ziehen.

a) Der Aldehyd reagiert mit dem Anilin unter Bildung eines Aldehydanilinadduktes und darauffolgende Wasserabspaltung, Weg A:



b) Nach einer anderen Überlegung könnte jedoch die Bildung von II-Derivaten auch so erfolgen, daß das o-Sulfonamidamin mit dem Aldehyd dergestalt reagiert, daß die Sulfonamidgruppe mit dem Aldehyd sofort unter Wasseraustritt zu C reagiert, und daraufhin würde sich der Ring zu II schließen (Weg B):



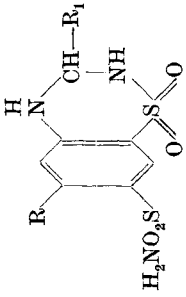
Bei Weg B geht also die Wanderung eines H-Atoms von der Anilingroup zur ungesättigten Gruppe einher. Dieser Weg B würde folglich eine Variante der Umsetzung von Salicylsäureamid mit aliphatischen Aldehyden zu 2-Alkyl-1,3-benzometoxazin-4-Ionen darstellen<sup>8)</sup>.

c) Schließlich ist es bekannt, daß Sulfonsäureamide in wäßriger oder alkoholischer Lösung nach MANNICH<sup>8a)</sup> auch mit einem Überschuß an Formalin und Amin die gut kristallisierenden Monobasen liefern, die bereits durch kalte Säuren in die Komponenten zerlegt werden<sup>8b)</sup>.

<sup>8)</sup> V. MOUCKA u. C. RÖGL, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 756 (1926).

<sup>8a)</sup> C. MANNICH u. H. BALL, Arch. Pharm. Ber. dtsh. pharm. Ges. **264**, 65 (1926); vgl. W. P. MAMAJEW, J. allg. Chem. (russ.) **27**, 1290 (1957); C **1958**, 9182.

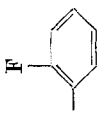
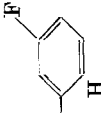
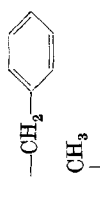
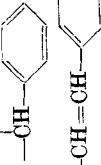
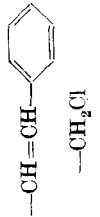
<sup>8b)</sup> Vgl. F. MAZZETTI u. R. M. LEMMON, J. org. Chemistry **22**, 228 (1957).




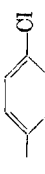

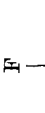
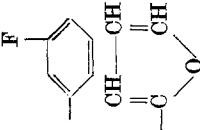
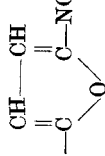
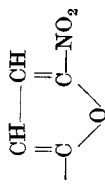

Nr.	R	R <sub>1</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	N in %		Smp. °C	Di- urese	Lit.
					ber.	gef.			
4	Cl	-CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	308	13,5	13,71	254/256	0,5	2; 7
5	Cl	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	325	12,92	12,88	266/268	8	2; 7
6	Cl	(n)-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	339	12,41	12,50	255/257	12	7
7	Cl	(iso)-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	339	12,41	12,39	290/292	10	2; 7
8	Cl	(n)-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	353	11,90	12,01	190/192	15	2
9	Cl	(iso)-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	353	11,90	11,84	244/246	20	2
10	Cl	-CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	342	12,10	12,15	234/236	10	2; 7
11	Cl	-CHCl <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	376	11,05	11,21	242/244	22	10; 11
12	Cl	-CCl <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>	410	10,24	10,35	300/302	8	
13	Cl	-CH <sub>2</sub> Br	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ClBr	390	10,58	10,64	224/226	20	
14	Cl	-CH <sub>2</sub> I	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	437	9,61	9,76	198/200	25	
15	Cl		C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	387	10,85	10,92	246/248	18	7
16	Cl		C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	401	10,47	10,49	220/224*)	28	
17	Cl		C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Cl	374	14,97	15,05	326/328		7

\*) Nr. 16 läßt sich durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol in eine in Alkohol schwer lösliche Form vom Smp. 238/248 und eine in Alkohol leichter lösliche Form vom Smp. 226/228 zerlegen. Die Elementaranalyse beider Produkte ergibt gleiche Werte.

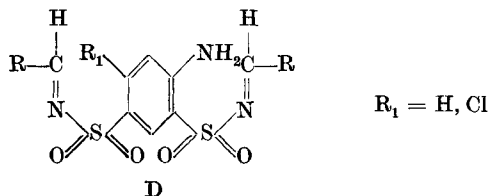
Nr.	R	R <sub>1</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	N in %		Smp. °C	Di- urese	Lit.
					ber.	gef.			
18	Cl		C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	363	11,57	11,62	212/214	1	7
19	Cl		C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Cl	408	13,72	13,89	220/222	3	
20	Cl		C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	497	16,90	17,02	244/246	0,1	
21	Cl		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	407	10,32	10,45	236/238	0,1	
22	Cl		C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	421	9,98	10,01	238/240	25	
22a	Cl		C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	417	10,07	10,22	224/226	20	
22b	Cl		C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	401	10,47	10,35	230/232	22	
23	Cl		C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Cl	418	13,39	13,46	242/244	0	
24	Cl		C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl	398	10,55	10,62	248/250	0	

Nr.	R	R <sub>1</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	N in % ber.	N in % gef.	Smp. °C	Di- tirse	Lit.
25	Cl		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ClF	391	10,74	10,89	245/247	0	
26	Cl		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ClF	391	10,74	10,92	223/225	0	
27	-CF <sub>3</sub>	H	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	331	12,69	12,84	261/263	1	9
28	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	345	12,16	12,34	246/248	0,5	12
29	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	359	11,70	11,82	262/264	6	9
30	-CF <sub>3</sub>	-(n)C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	373	11,26	11,35	228/230	5	12
31	-CF <sub>3</sub>	-(i)-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	373	11,26	11,19	248/250	10	12
32	-CF <sub>3</sub>	-(n)-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	387	10,88	10,95	210/212	10	12
33	-CF <sub>3</sub>		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	422	9,95	9,72	220/222	10	12
34	CF <sub>3</sub>		C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	436	9,63	9,75	235/237	12	12
35	CF <sub>3</sub>		C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	434	9,65	9,58	171/173	0	12
36	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Cl	379	11,11	11,35	237/239	10	12
37	CF <sub>3</sub>	-CHCl <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	413	10,17	10,25	244/246	25	
38	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> Br	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Br	424	9,94	10,05	206/208	22	12
39	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> J	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub> J	477	8,80	8,91	194/156	25	



Nr.	R	R <sub>1</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	N in % ber.	N in % gef.	Smp. °C	Di- urese	Lit.
40	CF <sub>3</sub>		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	440	12,73	12,84	235/237	0	
41	CF <sub>3</sub>		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Cl	429	9,79	10,00	224/226	0	
42	CF <sub>3</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Cl	443	9,48	9,57	240/242	28	
43	CF <sub>3</sub>		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>4</sub>	413	10,17	10,05	243/245	0	
44	CF <sub>3</sub>		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>4</sub>	413	10,17	10,36	248/250	0	
45	CF <sub>3</sub>		C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	397	10,58	10,46	252/254	0,5	12
46	CF <sub>3</sub>		C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	442	12,67	12,71	212/214	1	
47	CF <sub>3</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	489	9,60	9,72	245/247	20	

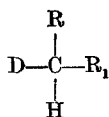
Die Bildung zu II-Derivaten nach dem Wege B) wie auch nach c) dürfte für das Wasserverfahren insofern zutreffen, weil es einleuchtend ist, daß die 2. Sulfonamidgruppe in der 4-Stellung des 5-Chlor-2,4-disulfonamidoanilins mit Aldehyden ebenso unter Wasseraustritt zu einer Verbindung D



reagieren kann, jedoch ist die Nachbarschaft der Sulfonamidgruppen zur Amino- bzw. Anilinogruppe dafür ausschlaggebend, daß sich sofort ein Ring, nämlich der Dihydrobenzothiazindioxydring bildet, während dies in der 4-Stellung nicht möglich ist, so daß sich die Sulfonamidogruppe wieder zurückbildet. Es ist aber auch möglich, daß nach dem Wasserverfahren die Anilinogruppe und die o-ständige Sulfonamidogruppe mit den Aldehyden „MANNICH-Basen“ zuerst bilden, die durch Wasserabspaltung rasch zu II übergehen, dagegen würde die entfernter stehende Sulfonamidogruppe (in p-Stellung zur Anilinogruppe) bei Gegenwart von Ammoniak wohl eine vorübergehende MANNICH-Base ergeben, die jedoch alsbald wieder in die Ausgangsmaterialien zurückgespalten wird. Dieser Bildungsmechanismus würde auch die Tatsache erklären, daß sich unter den von uns beschriebenen Bedingungen keine Nebenprodukte bilden, sondern auch bei einem Überschuß von Formaldehyd bei Gegenwart von Ammoniak stets II.

Dagegen dürfte die Bildung von II-Derivaten unter wasserfreien Bedingungen auf dem Wege A verlaufen. Hier ist es erklärlich, daß auch die 2. Sulfonamidgruppe mit Aldehyden zu Harzen reagieren kann.

In der Tabelle im experimentellen Teil sind die Ergebnisse der pharmakologischen Diureseversuche eingetragen. Für die Wirkung des Hydrochlorothiazids, also II, wurde als Einheit der Wert 1 gesetzt. Danach ist ersichtlich, daß alle die Derivate schwächer wirksam bis vollkommen unwirksam sind, welche unmittelbar mit einem Aryl- oder Alkyl oder heterocyclischen Rest an 3 haften. Für eine Verstärkung der Diurese ist also folgende Gruppierung ausschlaggebend:



D bedeutet Dihydro-benzothiadiazin-dioxyd, R muß mindestens ein H- oder ein Alkylsubstituent sein, R<sub>1</sub> kann Aryl oder Alkyl oder ein Halogen sein. Diese Substitution zeigt, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, stets eine Steigerung der Diurese gegenüber dem Grundkörper, haftet aber Phenyl- oder ein heterocyclischer Ring direkt ohne eine verbindende Methylengruppe am C-Atom der 3-Stellung, so sinkt die diuretische Wirkung ganz erheblich und erlischt oft vollkommen, wie z. B. bei 24, 21, 25, 26, 40, 41, 43 und 44. So haben selbst Halogensubstituenten im Arylkern gar keinen Einfluß auf eine Steigerung der Diurese, dies erfolgt aber sofort, wenn zwischen Ringsystem D und Arylring eine Methylenebrücke eingeschaltet ist, z. B. bei 22, 22a, 22b, 42.

Wir können somit sagen, daß sich hieraus für die Synthese weiterer Diuretika eine interessante Arbeitsbasis ergibt, weitere Derivate aufzubauen.

Die Verbindungen Nr. 14 und 16, welche sich durch eine gute diuretische Wirkung und andere günstige pharmakodynamische Eigenschaften auszeichnen, wurden einer klinischen Prüfung zugeführt.

### Beschreibung der Versuche

#### 6-Chlor-7-sulfonamido-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (II)

a) 60 g 5-Chlor-2,4-disulfonamido-anilin (II) werden in 2,6 l Wasser suspendiert. Daraufhin werden 20 ml konz. Salzsäure (37proz.) und 18 ml Formaldehydlösung (38proz.) zugesetzt. Unter Rühren wird alles zum Sieden erhitzt. Nach 20–30 Minuten Kochen ist alles in Lösung gegangen. Man kocht noch weitere 30 Minuten, gibt daraufhin in die siedende Lösung etwas Tierkohle und filtriert heiß. Aus dem klaren Filtrat scheiden sich nach Erkalten farblose und schön glitzernde Kristalle von II ab. Ausbeute 53 g. Smp.: 270–272 °C.

Es läßt sich aus heißem Wasser umkristallisieren. Man verwendet zweckmäßig 20 g II auf 800 ml Wasser.

II ist löslich in heißem Wasser, kaum in kaltem, löslich in heißen Alkoholen, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol. Gut löslich in Aceton, unlöslich in Benzol, Chloroform, Diäthyläther, Hexan, Petroläther und Essigsäureäthylester. In 0,1 n Natronlauge gut löslich, jedoch erfolgt beim Erhitzen oder Kochen einer solchen Lösung von II Hydrolyse zu I.

b) 6,8 g 5-Chlor-2,4-disulfonsäurechloridanilin (es kann auch frisch bereitetes und nutschenfeuchtes Ausgangsmaterial verwendet werden) werden bei 40–50 °C in 40 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung, die 0,7–1 g Formaldehyd in Form der wäßrigen 37proz. Formalinlösung entfällt (es kann aber auch ein großer Überschuß von Formaldehyd verwendet werden), eingetragen. Daraufhin wird unter Rühren die Temperatur bis zum Sieden gesteigert und 20–30 Minuten beim Sieden gehalten. Nach Zusatz von Tierkohle und Entfärbung wird heiß filtriert. Aus dem Filtrat kristallisiert II in farblosen Kristallen aus. Ausbeute 4,5 g. Smp. 270/272 °C.

c) 57 g 5-Chlor-2,4-disulfonamidoanilin werden in 2,5 l Wasser suspendiert. Man gibt 20 ml konz. wäßrigen Ammoniak (25proz.) und 30 ml Formalinlösung (37proz.) hinzu.

Unter Röhren wird eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration und Erkalten kristallisiert II in schönen glitzernden Kristallen aus. Smp.: 270/272 °C, Ausbeute 52 g.

Nach Eindampfen der Mutterlauge lassen sich noch 5–6 g II erhalten. Gesamtausbeute 95%.

$C_7H_8O_4N_3S_2Cl$  (297) ber.: N 14,14%; gef.: N 14,05%.

### 6-Chlor-7-sulfonamido-3-alkyl (bzw. Aryl-, alkylaryl usw.) -3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde (4–39)

a) 5,7 g I werden in 150 ml Wasser suspendiert, dazu wird 0,02 Mol Aldehyd zugesetzt, dann 3 ml konz. Salzsäure und Ganzen, falls der Aldehyd in Wasser löslich ist, dem 50 ml Wasser oder, falls der Aldehyd in Wasser unlöslich ist, mit 50 ml Äthanol gelöst, zugefügt. Man kocht 40–60 Minuten unter Rückfluß, filtriert heiß, so daß die II-Derivate auskristallisieren. Wurde an Stelle von I für die Umsetzung mit Aldehyden 5-Trifluormethyl-2,4-disulfonamido-anilin<sup>9)</sup> verwendet, so resultierten die entsprechenden 6-Trifluormethyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamido-1,1-dioxyde, deren Eigenschaften in der Tabelle angegeben sind. Einige derselben sind in ihrem Smp. bereits angeben, ohne daß jedoch erwähnt wird, wie dieselben dargestellt sind<sup>10)</sup>.

b) Aus Acetalen:

3-Brommethyl-6-chlor-7-sulfonamido-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (XIII).

30 g I werden in 80 ml Wasser und 50 ml konz. Salzsäure suspendiert. Hierzu gibt man eine Lösung von 18 ml Bromacetal und 110 ml Äthanol. Man kocht 4 Stunden unter Rückfluß. In der ersten Stunde setzt Trübung und Ausfall von sandigen Kristallen ein. Nach 4 Stunden Kochen läßt man erkalten, saugt ab und wäscht mit Wasser aus. Ausbeute 32 g, durch Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser fallen noch weitere 6 g aus. Smp. 224–226 °C.

$C_8H_9O_4N_3S_2ClBr$  (390) ber.: N 10,58%; gef.: N 10,64%.

Ähnlich konnte Dichloracetal zu XI und Chloracetal zu X umgesetzt werden sowie bei Verwendung von Ia konnten 36–38 erhalten werden.

### 3-Jodmethyl-6-chlor-7-sulfonamido-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (XIV)

20 g XIII wurden mit 16 g Kaliumjodid in 200 ml wasserfreiem Aceton 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es löst sich alles auf. Nach Beendigung der Kochzeit wurde Aceton zur Hälfte eingedampft. Die etwas violett gefärbte Lösung wurde mit Wasser versetzt, wobei sich Kristalle abschieden. Smp. 198/200°, Ausbeute etwa 22 g.

$C_8H_9O_4N_3S_2ClJ$  (437) ber.: N 9,61%; gef.: N 9,70%.

Wurde an Stelle von Aceton als Lösungsmittel für die Umsetzung Alkohol oder Wasser verwendet, so färbte sich das Reaktionsgut tief violett und es bildeten sich Zersetzungsprodukte.

### Umsetzung von I mit einem Überschuß von Formaldehyd (IV) (Harzbildungsreaktion)

5,7 g I wurden in 50 ml Wasser suspendiert. Dazu wurden 4 ml 37proz. Formalinlösung und 2 ml konz. Salzsäure, schließlich 100 ml Äthylalkohol zugesetzt. Es

<sup>9)</sup> H. L. YALE, K. LOSEE u. G. BERNSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2042 (1960).

<sup>10)</sup> F. J. LUND u. W. KOBINGER, Acta Pharmacol. Toxikol. Skand. **16**, 320.

wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Bereits nach 20 Minuten Kochzeit trübte sich das Reaktionsgut milchig. Nach Beendigung der Kochzeit wurde abkühlen gelassen und noch 50 ml Wasser zugesetzt. Es schied sich eine farblose intensive milchige Trübung aus, die erstarrte. Dieses Harz ist in Alkoholen und organischen Lösungsmitteln gut löslich. Smp.: 265–270 °C. Ausbeute: etwa 6 g.

*Berlin-Zehlendorf, Privates Forschungslabor, und  
Berlin-Waidmannslust, Chem.-Pharm. Labor Dr. med. Hans Voigt*

Bei der Redaktion eingegangen am 8. August 1961.