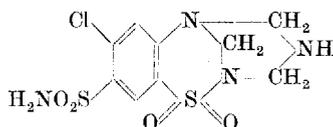


In einer unserer früheren Arbeiten haben wir gezeigt⁴⁾, daß ganz im Gegensatz zu den Forderungen wasserfreier Medien für das Gelingen der Synthese von 6-Chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd bei Verwendung von Urotropin und 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin oder des 5-Chlor-2,4-disulfonyl-chloridanilins sogar Wasser notwendig ist. Der Verlauf dieser Synthese ist anders, als bisher bekannt war. Es bilden sich zuerst aus den Disulfonylchloriden und Urotropin sehr stabile Zwischenkörper, die erst sekundär in einer Abspaltungsreaktion I ergeben.

Danach nimmt also die von uns zuerst beschriebene Synthese⁵⁾⁶⁾ einen sehr unerwarteten Reaktionsverlauf. Ungarische Forscher⁷⁾ haben diesem Zwischenprodukte folgende Konstitution eines 6-Chlor-7-sulfamyl-2,4-(iminodimethylen)-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd zugeschrieben:



Dieser Körper ist allerdings, ohne daß wir es wagten, ihm eine besondere Konstitution zuzuschreiben, in seinen physikalischen Eigenschaften zuerst von uns beschrieben worden⁵⁾.

Die Übertragung dieser von uns zuerst beschriebenen Synthese von Dihydro-benzothiadiazindioxyden auf andere aliphatische oder arylaliphatische Aldehyde an Stelle von Formaldehyd ist überraschenderweise ebenso erfolgreich verlaufen⁸⁾.

Es war nun die Frage zu untersuchen, ob Ammoniak als alkalisches Medium etwa durch Alkali- oder Erdalkalihydroxyde ersetzt werden kann. Zu diesem Zwecke prüften wir die Umsetzung von 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin mit nachfolgenden Aldehyden:

Acetaldehyd	Benzaldehyd
Propionaldehyd	Pyridin-3-aldehyd
Isobutylaldehyd	Phenylacetaldehyd
Isoamylaldehyd	Hydratopaldehyd
n-Butyraldehyd	p-Chlorbenzaldehyd

Als Alkali verwendeten wir Kalihydroxyd in Konzentrationen zu 0,01, 0,1, 0,5 und 1%, berechnet auf die Menge des angesetzten Aldehyds.

⁴⁾ J. KLOSA, J. prakt. Chem. **16**, 264 (1962).

⁵⁾ DAS 1163332.

⁶⁾ DP (DDR) 27546, 27102, 28045.

⁷⁾ DAS 1200828.

⁸⁾ DP (DDR) 35919 und 31480.

Zu unserer Überraschung erhielten wir bei den drei erstgenannten Konzentrationen niemals eine Umsetzung. Dihydrobenzothiadiazindioxyde ließen sich nicht einmal in Spuren papierchromatographisch nachweisen. Bei Konzentrationen von 1% Alkali trat eine Disproportionierung der Aldehyde ein, aber keine Bildung von Dihydrobenzothiadiazindioxyden.

Nach diesen erstaunlichen, und zur Patentliteratur widersprechenden Ergebnissen, wonach z. B. nach DBP 1124503 „alkalische Medien“ erst die Bildung von Dihydrobenzothiadiazin-1,1-dioxyden ermöglichen sollen, prüften wir auch die Kondensation mit 5-Trifluormethyl-2,4-disulfamyl-anilin, ohne daß sich die Ergebnisse irgendwie änderten.

Nur Formaldehyd machte eine Ausnahme. Bei Konzentration von 0,01 und 0,1% wurde Hydrochlorthiazid erhalten, nicht aber mehr bei 0,5 und 1% an Alkali, sondern die unveränderten Ausgangskörper wurden zurückerhalten.

Da eine Anzahl von Aldehyden oft schwer zugänglich ist, haben H. HAURY und H. FRIED zuerst vorgeschlagen⁹⁾, von Alkoholen auszugehen, diese mit Kaliumbichromat im sauren Medium bei Gegenwart von 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin zu kondensieren, wobei sich Dihydrobenzothiadiazindioxyde bilden sollen. Wir haben auch diese Synthese untersucht, zumal sie verlockend erschien, neue unbekannte Dihydrobenzothiadiazin-1,1-dioxyde, für deren Synthese Aldehyde noch nicht beschrieben sind, zu verwenden.

Wir prüften folgende Alkohole:

Methanol, Äthanol, β -Chloräthanol, Trichloräthanol, n-Propanol, n-Butanol, n-Amylalkohol, Isoamylalkohol, Benzylalkohol, β -Phenyläthanol, Pyridin-3-äthanol.

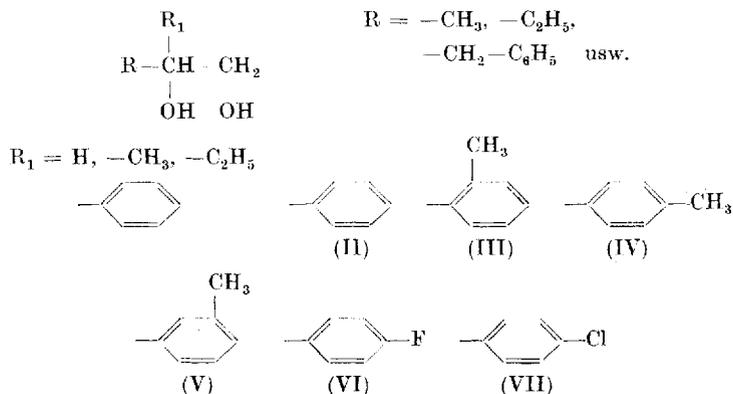
Die gewünschte Umsetzung gelang nicht, und wenn, dann nur mit frisch umkristallisiertem, schneeweißem 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin, nicht jedoch mit dunkel gefärbten Ausgangsprodukten. Die Ausbeuten betrug niemals mehr als 40%. Diese unsere Ergebnisse finden eine Bestätigung durch die Darstellung des bisher nicht beschriebenen 3-(p-Fluorbenzyl)-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd¹⁰⁾.

Somit ergibt sich, daß die Verwendung von Alkoholen zur Herstellung von Dihydrobenzothiadiazin-1,1-dioxyden keinerlei präparative oder technische Vorteile mit sich bringt, obwohl dieses sehr erwünscht wäre, da eine große Anzahl von schwer zugänglichen Aldehyden, wie z. B. Phenylacetaldehyd, nur wenig beständig sind, durch Oxydationseinwirkungen verharzen und auch sehr schlechte Ausbeuten an Dihydrobenzothiadiazindioxyden ergeben.

⁹⁾ H. HAURY u. H. FRIED. DAS 1134081.

¹⁰⁾ DBP 1198828 und Belg. Pat. 600867.

Bei diesem Stande der Technik verwendeten wir an Stelle von Aldehyden oder Alkoholen, Diglykole der nachstehenden allgemeinen Konstitution:



Wir kochten diese mit 5-Chlor-2,4-disulfamylnilin bei Gegenwart von 1—10% einer Mineralsäure, wie vorzüglich Schwefelsäure, und erhielten bei Anwendung von Arylalkylenglykolen praktisch quantitative Ausbeuten an in 3-Stellung substituierten Dihydrobenzothiadiazin-1,1-dioxyden (II bis XXI).

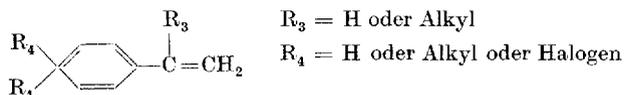
Hierbei trat eine Umsetzung aber nur dann ein, wenn R ein Phenyl war; bei einem aliphatischen Rest, wie Propylenglykol, 1,2-Pentanglykol oder Theophyllin-7-propyl-1,2-glykol wurde keine Umsetzung erzielt; das gleiche gilt für Phenyl-n-propyl-1,2-glykol, dagegen erfolgte Umsetzung sobald R_1 neben der Phenylgruppe noch Methyl-Äthyl oder eine 2. Phenylgruppe hatte, wie bei 1-Phenyl-1-methyl-äthylen-glykol, 1-Phenyl-1-äthyl-äthylen-glykol oder 1,1-Diphenyl-äthylen-glykol.

Mit Phenyläthylenchlorhydrin wurde unter gleichen Bedingungen zwar auch eine Umsetzung erzielt, jedoch lagen die Ausbeuten unter 40%. Die Vermutung, daß sich auch aus den Aryläthylen-glykolen zuerst die Epoxyde bilden würden, welche sich daraufhin nach einer von ZINCKE¹¹⁾ beobachteten Umlagerung zu Aldehyden in saurem Medium mit 5-Chlor-2,4-disulfamylnilin kondensieren dürften, veranlaßte uns, Styroloxyd in schwefelsaurem Medium der genannten Umsetzung zu unterziehen. Jedoch auch hier betrug die Ausbeuten nur 25—30%.

Daraus kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß Aryläthylen-glykole entweder zuerst mit den o-Anilinsulfonamiden als Carbinole Anlagerungsverbindungen geben, wodurch die Kondensation zu Dihydrobenzothiadiazin-1,1-dioxyden optimal gelenkt wird.

¹¹⁾ Th. ZINCKE, Ber. dtsh. chem. Ges. 11, 1403 (1878); vgl. R. STOERMER, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 6288 (1906).

Nach Gelingen dieser ausgezeichneten neuen Synthese bisher schwer zugänglicher Dihydrobenzothiadiazindioxyde versuchten wir als Ausgangsmaterial für die Synthese Styrole der nachstehenden Konstitution:



Wir verwendeten Styrol, α -Methylstyrol, o-, m- und p-Methylstyrol¹¹⁾, p-Fluorstyrol, p-Chlorstyrol, o-Chlorstyrol¹²⁾.

Diese Styrole behandelten wir kurz mit einem verdünnten Gemisch von Perameisensäure oder Peressigsäure in Gegenwart von konz. Schwefelsäure, verdünnten mit 5–10proz. wäßriger Schwefelsäure und kochten ein bis zwei Stunden mit 5-Chlor- (bzw. trifluormethyl)-2,4-disulfamylanilin, wobei in außerordentlich großer Reinheit (schneeweiße Beschaffenheit) in 3-Stellung substituierte Dihydrobenzothiadiazin-1,1-dioxyde erhalten wurden. Die Ausbeuten betragen von den Styrolen ausgerechnet zwischen 80–90%.

β -Bromstyrol, β -Chlorstyrol konnten wir auf diesem Wege nicht zur Umsetzung bringen. Mit o-Divinyltoluolen wurde zwar eine Umsetzung und Kondensation erzielt, jedoch die erhaltenen öligen Produkte konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Diese neue Synthese von Dihydrobenzothiadiazindioxyden aus Aryläthylenglykolen oder Styrolen gestattet den Aufbau neuer Dihydrobenzothiadiazindioxyde, für deren Synthese nach bekannten Methoden die Aldehyde noch nicht beschrieben sind. Technisch ist die beschriebene Synthese für die bisher schwer zugänglichen 3-Arylalkyl-hydrochlorthiazide unübertroffen und kann als Methode der Wahl angesehen werden.

Beschreibung der Versuche

3-Phenyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (II).

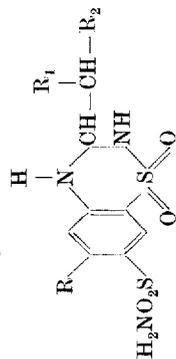
Aus Phenyläthylenglykol

a) In 170 ml Wasser werden unter Kühlung 30 ml konz. Schwefelsäure gebracht. Sodann werden 7,5 g Phenyläthylenglykol zugegeben. Es tritt eine klare Lösung ein. Nun werden 15,8 g 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin – fein gepulvert – eingerührt. Das Gemisch wird unter Rühren 40 Minuten zum Sieden erhitzt. Die Kristallmasse beginnt sich nach 15 Minuten Kochen schwach gelb zu färben, und es tritt eine Änderung der Kristallmasse in eine sandig schwere Beschaffenheit ein. Nach Beendigung der Kochzeit wird erkalten gelassen, mit 250 ml Wasser verdünnt und nach einer Stunde Stehen werden die Kristalle abgesaugt. Roh-Ausbeute 21 g, Schmp.: 252–254 °C. Durch Umkristallisation aus Aceton und Methanol, Schmp.: 258–260 °C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (516,6) ber.: N 10,85; gef.: N 11,00.

¹²⁾ An dieser Stelle sei der DOW-Frankfurt für die Überlassung einiger Styrole gedankt

Tabelle 1
3-Arylalkyl-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde

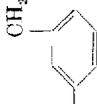
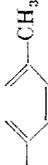


Nr.	R	R ₁	R ₂	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schmp. °C
						ber. N	gef. N	
III.	Cl	H		C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S ₂	401,6	10,47 S 14,92	10,55 S 15,36	242/244
IV.	Cl	H		C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S ₂	401,6	10,47	10,48	238/240
V.	Cl	H		C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S ₂	401,6	10,47	10,32	248/250
VI.	Cl	H		C ₁₁ H ₁₃ ClFN ₃ O ₄ S ₂	405,6	10,37	10,51	238/240
VII.	Cl	H		C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	422,1	9,95 S 15,17	9,91 S 15,23	244/246
VIII.	Cl	-CH ₃		C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S ₂	401,6	10,47	11,22	230/232
IX.	-CF ₃	-CH ₃		C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂	435,2	9,65	9,59	224/226

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schmp. °C
						ber. N	gef. N	
X.	-CF ₃	H		C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂	435,2	9,65	9,73	218/220
XI.	-CF ₃	H		C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂	435,2	9,65	9,75	226/228
XII.	-CF ₃	H		C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂	435,2	9,65	9,71	224/226
XIII.	-CF ₃	H		C ₁₅ H ₁₃ F ₄ N ₃ O ₄ S ₂	439,2	9,56	9,49	220/222
XIV.	-CF ₃	H		C ₁₅ H ₁₃ ClF ₃ N ₃ O ₄ S ₂	455,6	9,23	9,37	218/220
XV.	Br	H		C ₁₄ H ₁₄ BrN ₃ O ₄ S ₂	432,2	9,72	10,00	268/270
XVI.	Br	-CH ₃		C ₁₅ H ₁₆ BrN ₃ O ₄ S ₂	446,3	9,41	9,63	236/238
XVII.	Br	-C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₁₈ BrN ₃ O ₄ S ₂	460,3	9,13	9,09	223/225
XVIII.	Cl	-C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S ₂	415,6	10,12	10,07	222/224
XIX.	-CF ₃	-C ₂ H ₅		C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂	449,2	9,35	9,31	212/214

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber. N	gef. N	Schmp. °C
XX.	Br	H		C ₁₅ H ₁₆ BrN ₃ O ₄ S ₂	460,3	9,13	9,34	238/240
XXI.	Br	H		C ₁₅ H ₁₆ BrN ₃ O ₄ S ₂	460,3	9,13	9,27	228/230
XXII.	Br	H		C ₁₅ H ₁₆ BrN ₃ O ₄ S ₂	460,2	9,13	9,19	234/236
XXIII.	Br	H		C ₁₄ H ₁₃ BrFN ₃ O ₄ S ₂	460,3	9,13	9,28	238/240
XXIV.	Br	H		C ₁₄ H ₁₃ BrClN ₃ O ₄ S ₂	466,6	9,01	9,15	244/246

Aus Styrol

b) In 100 ml einer 98proz. bis 100proz. Ameisensäure werden 15 ml einer 30proz. wäßrigen Wasserstoffperoxydlösung gegeben. In dieses Gemisch werden innerhalb 10 Minuten unter Rühren 12 ml Styrol eintropfen gelassen. Es tritt Erwärmung ein und aus der Emulsion bildet sich eine wasserklare Lösung. Diese Lösung wird nun in ein Gemisch von 29,8 g 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin in 300 ml einer 10–15proz. wäßrigen Schwefelsäure gegossen. Es wird nun unter Rühren 1–2 Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei eine Kristalländerung der Suspension vor sich geht. Es bilden sich schneeweiße Kristalle. Nach Beendigung der Kochzeit wird abkühlen gelassen, mit Wasser verdünnt, die Kristalle werden abgesaugt. Ausbeute 40 g, Schmp.: 258–260 °C.

Für die Elementaranalyse war es nicht notwendig, das Endprodukt umzukristallisieren. Es genügte ein kurzes Auskochen mit Isopropanol.

Aus Styrol

c) 17 ml Eisessig wurden mit 17 ml einer 30proz. Wasserstoffperoxydlösung vermischt. Es wurden 2 ml konz. Schwefelsäure beigemischt. In diese Mischung wurden nun 12 ml Styrol bei gewöhnlicher Temperatur eingetropf. Dauer eine Stunde. Die so erhaltene Emulsion wurde solange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Dauer drei Stunden. Hierbei stieg die Temperatur langsam bis auf 50 °C. Durch Kühlen wurde darauf geachtet, daß die Temperatur nicht über 55 °C stieg. Nachdem eine klare Lösung entstanden war, wurde unter Rühren 400 ml Wasser zugegossen.

Es schied sich ein Öl aus. Nun wurde mit Natronlauge auf pH 10–11 gebracht, eine halbe Stunde gerührt, ohne Kühlung wurden 50 ml konz. Schwefelsäure einfließen gelassen. 29,8 g 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin eingerührt und eine Stunde unter Rückfluß gekocht.

Die weitere Aufbereitung erfolgte wie unter b).

Aus Phenyläthylenchlorhydrin

d) 8 ml Phenyläthylenchlorhydrin wurden mit 14,9 g 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin in 300 ml einer 20proz. wäßrigen Schwefelsäure zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Kristallmasse veränderte sich nur wenig. Nach zwei Stunden wurde heiß abgesaugt, wobei sich im Filtrate neben dem Ausgangsmaterial viel Öl abschied. Dieses wurde mit Äther ausgeschüttelt. Es erwies sich als unumgesetztes Ausgangsmaterial. Die Kristalle im Filtrat erwiesen sich als unumgesetztes 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin.

Der Filtrerrückstand wurde erneut mit 150 ml Wasser ausgekocht und heiß filtriert, aus viel Methanol umkristallisiert 6 g 3-Benzyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd.

Schmp.: 258–260 °C.

Aus Styroloxyd

e) 12 ml Styroloxyd werden mit 29,8 g 5-Chlor-2,4-disulfamylanilin in 500 ml einer 20proz. Schwefelsäure vier Stunden unter Rückfluß gekocht.

Aufarbeitung wie unter d). Ausbeute 13 g. Schmp.: 258–260 °C.

Die vorstehende Tab. 1 gibt eine Übersicht über die nach a) bis c) dargestellten Dihydrobenzothiadiazindioxyd-derivate.

Berlin 37, Jänickestraße 13, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 22. April 1966.