

## Synthese $N^1$ -alkylierter 4-Amino-2-trifluormethyl-benzolsulfonamide

PETER W. FEIT

*Forschungslaboratorium der Leo Pharmaceutical Products, Ballerup, Dänemark*

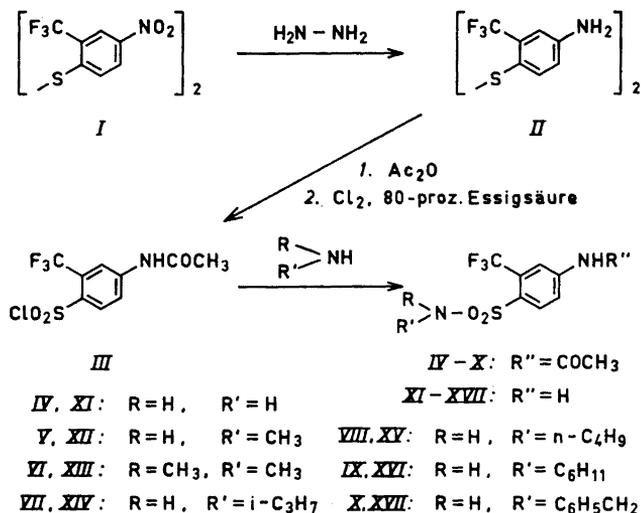
4,4'-Dinitro-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyldisulfid wird mit Hydrazinhydrat zur 4,4'-Diaminoverbindung reduziert. Das hieraus nach Acylierung durch oxydierende Chlorierung gewonnene 4-Acetamino-2-trifluormethyl-benzolsulfochlorid liefert bei Umsetzung mit Aminen und anschliessender Entacylierung  $N^1$ -alkylierte 4-Amino-2-trifluormethyl-benzolsulfonamide.

5-Trifluormethyl-2,4-bis-aminosulfonyl-anilin zeigt wie das entsprechende 5-Chloranalogue einen diuretischen und saluretischen Effekt, der etwas abgeschwächt auch den entsprechenden  $N^2$ ,  $N^4$ -dimethylierten Verbindungen zu eigen ist <sup>1</sup>, eine Tatsache, die mit der im Stoffwechsel stattfindenden Entalkylierung zum freien Sulfonamid gedeutet wird. Da diese Stoffklasse hinsichtlich ihrer Wirkung aus dem Carboanhydrase-Inhibitor Sulfanilamid entwickelt wurde, erschien es in diesem Zusammenhang interessant, mehrere  $N^1$ -alkylierte 4-Amino-2-trifluormethyl-benzolsulfonamide zu synthetisieren und auf ihre saluretische Wirkung zu prüfen.

4-Amino-2-trifluormethyl-benzolsulfonamid (XI) ist bekannt. Caldwell und Sayin <sup>2</sup> oxydierten 4,4'-Dinitro-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyldisulfid (I) mit Salpetersäure zu 4-Nitro-2-trifluormethyl-benzolsulfonsäure, setzten deren Natriumsalz mit  $\text{PCl}_5$  zum Sulfochlorid um und reduzierten das nach Reaktion mit Ammoniak entstandene 4-Nitro-2-trifluormethyl-benzolsulfonamid zu XI. Oxydierende Chlorierung von I zu dem entsprechenden Sulfochlorid unter verschiedenen Bedingungen verlief nicht zufriedenstellend.

Wir reduzierten I mit Hydrazinhydrat in siedendem Methylcellosolve zum 4,4'-Diamino-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyldisulfid (II)\*. Die Reduktion von I mit Eisen und anschliessende Dehydrierung des Reaktionsproduktes mit Wasserstoffperoxyd zu II konnte zwar qualitativ durchgeführt werden, führte jedoch hauptsächlich zum Verlust der Schwefelfunktion durch Reduktion bis zum Schwefelwasserstoff. Die Aminogruppen des Disulfides II wurden durch

\* Analoge Reduktion des 2,2'-Dichlor-4,4'-dinitro-diphenyl-disulfides verläuft bereits bei der Temp. des siedenden Alkohols in guter Ausbeute <sup>3</sup>.



Acetylierung mit Acetanhydrid in Eisessig geschützt, worauf sich die erhaltene 4,4'-Bis-acetamino-Verbindung durch oxydierende Chlorierung in 80-proz. Eisessig glatt in 4-Acetamino-2-trifluormethyl-benzolsulfochlorid (III) überführen liess. Umsetzung mit Ammoniak oder Aminen lieferte die Sulfonamide IV—X, die in siedendem Äthanol/Salzsäure-Gemisch zum 4-Amino-2-trifluormethyl-benzolsulfonamid (XI) bzw. dessen *N*<sup>1</sup>-alkylierten Derivaten XII—XVII entacetyliert wurden. Die Ausbeute an XI, bezogen auf ein aus 4-Chlor-3-trifluormethylnitrobenzol mit Natriumdisulfid in guter Ausbeute erhältliches und nur umständlich und verlustreich zu reinigendes Rohprodukt I<sup>2</sup>, betrug über alle Stufen 40 % d. Th.

In Versuchen an Ratten zeigte IV bei peroraler Verabreichung einen saluretischen Effekt, der dem des 5-Trifluormethyl-2,4-bis-aminosulfonylanilins gleichkommt. Das entacetylierte XI zeigt eine schwächere Wirkung, während die alkylierten Verbindungen V—X und XII—XVII praktisch als saluretisch unwirksam zu bezeichnen sind.

Herrn Dr. W. Kobinger danke ich für die pharmakologische Untersuchung der Verbindungen.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE \*

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

4,4'-Diamino-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyldisulfid (II). Einer eben am Sieden gehaltenen Lösung von 50 g rohem 4,4'-Dinitro-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyldisulfid (I)<sup>2</sup> in 85 ml Methylcellosolve liess man innerhalb von 3 ½ Std. eine Lösung von 40 ml Hydrazinhydrat in 60 ml Methylcellosolve zutropfen, wobei sich die anfangs tiefbraune Lösung nach Rot aufhellte \*\*. Es wurde weitere 30 Min. unter Rückfluss erhitzt, und

\* Herrn G. Cornali sei für die Ausführung der Mikroanalysen und meinen Laboranten, Herrn W. Schlichtkrull und Herrn Th. Rolle, für die Mithilfe bei der Ausführung der Versuche gedankt.

\*\* Bei Verwendung von nach Caldwell und Sayin<sup>2</sup> gereinigtem I resultierte eine schwach gelbe Lösung.

Tabelle 1. Übersicht über die dargestellten *N*<sup>1</sup>-alkylierten 4-Amino-2-trifluormethylbenzolsulfonamide (XII–XVII) und ihre *N*<sup>4</sup>-Acetylderivate (V–X).

Verb.	Schmp. (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten				
				C	H	N	S
V	180,5–182 (Methanol und Aceton/Petroläther)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (296,2)	Ber.:	40,55	3,74	9,46	10,82
			Gef.:	40,55	3,84	9,30	10,92
XII	128–130 (50-proz. Methanol)	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (254,2)	Ber.:	37,79	3,57	11,02	12,61
			Gef.:	38,00	3,51	11,15	12,70
VI	147,5–149,5 (Methanol)	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (310,3)	Ber.:	42,58	4,22	9,04	10,33
			Gef.:	42,59	4,37	8,96	10,47
XIII	141,5–143,5 (75-proz. Methanol)	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (268,3)	Ber.:	40,29	4,13	10,44	11,95
			Gef.:	40,43	4,18	10,30	11,75
VII	192,5–193,5 (Methanol)	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (324,3)	Ber.:	44,44	4,66	8,64	9,89
			Gef.:	44,67	4,78	8,74	9,85
XIV	120,5–122,5 (75-proz. Methanol)	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (282,3)	Ber.:	42,54	4,64	9,93	11,36
			Gef.:	42,54	4,87	10,14	11,42
VIII	181–182,5 (Methanol)	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (338,4)	Ber.:	46,15	5,07	8,28	9,47
			Gef.:	46,27	5,31	8,27	9,49
XV	122–124 (75-proz. Methanol)	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (296,3)	Ber.:	44,59	5,10	9,46	10,82
			Gef.:	44,83	5,00	9,38	10,78
IX	151–153 (verd. Methanol)	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (364,4)	Ber.:	49,44	5,26	7,69	8,80
			Gef.:	49,43	5,42	7,93	8,95
XVI	81–83 (Äthylacetat/Hexan 1:1) 103,5–105,5 (60-proz. Äthanol oder Benzol/Petroläther)	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (322,4)	Ber.:	48,44	5,32	8,69	9,95
			Gef.:	48,38	5,44	8,64	9,96
X	147–149 (verd. Methanol und Aceton/Petroläther)	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (372,4)	Ber.:	51,61	4,06	7,53	8,61
			Gef.:	51,49	4,29	7,41	8,67
XVII	117,5–118,5 (75-proz. Methanol)	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (330,3)	Ber.:	50,90	3,97	8,48	9,71
			Gef.:	50,97	4,06	8,56	9,70

nach dem Erkalten II durch vorsichtigen Zusatz von 300 ml Wasser gefällt. Nach Belassen im Kühlschrank wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute an gelbgefärbtem Rohprodukt 34,5 g; Schmp. 148–152°C. Die analysenreine Verbindung wurde durch Entacetylierung der *N*<sup>4</sup>, *N*<sup>4'</sup>-Diacetylverbindung (s.u.) gewonnen: Eine Aufschlammung von 4,4'-Diacetamino-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyldisulfid in der vierfachen Menge 4 N HCl/Äthanol (1:1) wurde 16 Std. erhitzt, die entstandene Lösung warm filtriert und vorsichtig mit konz. Ammoniak neutralisiert. Nach dem Erkalten wurde II abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 160–161,5°C. (Gef.: C 43,85; H 2,86; N 7,42; S 16,47. Ber. für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (384,4): C 43,74; H 2,62; N 7,29; S 16,68).

*4,4'-Diacetamino-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyldisulfid.* Eine Aufschlammung von 34,5 g rohem II in 45 ml Eisessig wurde unter Schütteln portionsweise mit 25 ml Acetanhydrid versetzt. Unter Selbsterwärmung erfolgte zunächst Lösung, wonach das Reaktionsprodukt auszukristallisieren begann. Es wurde noch 2 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Abkühlen wurde die Diacetylverbindung abgesaugt und mit kaltem Eisessig gewaschen. Ausbeute 35,8 g; Schmp. 255,5–259°C. Zur Analyse wurde mehrmals aus Eisessig umkristallisiert; Schmp. 259–260°C. (Gef.: C 46,16; H 3,13; N 5,78; S 13,55. Ber. für  $C_{18}H_{14}F_6N_2O_2S_2$  (468,4): C 46,15; H 3,01; N 5,98; S 13,69).

*4-Acetamino-2-trifluormethyl-benzolsulfochlorid (III).* In eine Aufschlammung von 234 g 4,4'-Diacetamino-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyldisulfid in 1,2 l 80-proz. Essigsäure wurde bei 10–15°C unter Rühren und Kühlen solange Chlor eingeleitet, bis eine klare Lösung entstanden war, was einige Std. in Anspruch nahm. Es wurde noch 30 Min. gerührt und anschließend das überschüss. Chlor durch Durchblasen von Luft entfernt. Darauf wurde auf 1,8 l Eiswasser gegossen, das dabei erhaltene Sulfochlorid III abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Ausbeute 266 g; Schmp. 117,5–119,5°C. Zur Analyse wurde bei Gegenwart von Aktivkohle aus Benzol umkristallisiert (Clathrat mit Benzol: Schmp. 88–90°C; nach Trocknen i. Vak. bei 80°C Schmp. 120–122°C) und einmal aus Eisessig/Wasser umgefällt; Schmp. 119,5–120,5°C. (Gef.: C 35,99; H 2,66; Cl 11,39; N 4,56. Ber. für  $C_9H_7ClF_3NO_2S$  (301,7): C 35,83; H 2,34; Cl 11,75; N 4,64).

*4-Acetamino-2-trifluormethyl-benzolsulfonamid (IV).* 4,5 g III wurden unter Rühren bei 15–20°C in 50 ml konz. Ammoniak eingetragen. Sodann wurde durch 1 stdg. Erwärmen auf dem Dampfbad das überschüssige Ammoniak ausgetrieben. Nach dem Erkalten wurde IV abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 3,9 g; Schmp. 242,5–244,5°C. Zur Analyse wurde bei Gegenwart von Aktivkohle aus 90-proz. Äthanol umkristallisiert; Schmp. 244,5–246°C. Gef.: C 38,14; H 3,26; N 9,88; S 11,50. Ber. für  $C_9H_7F_3N_2O_2S$  (282,2): C 38,30; H 3,21; N 9,93; S 11,36).

*N<sup>1</sup>-Alkylierte 4-Acetamino-2-trifluormethyl-benzolsulfonamide. Allgemeine Arbeitsvorschrift:* Das Sulfochlorid III wurde bei 15–20°C unter Rühren portionsweise in die vierfache Menge einer ungefähr 20–30-proz. wässrigen Lösung des entsprechenden Amines eingetragen, und darauf die Reaktionsmischung 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Erkalten und Neutralisieren mit verdünnter Salzsäure wurde das Sulfonamid abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

*4-Amino-2-trifluormethyl-benzolsulfonamid (XI).* Eine Suspension von 2,25 g IV in einer Mischung aus 15 ml konz. HCl und 5 ml Alkohol wurde 1 Std. am Rückfluss erhitzt. Darauf wurden 4,5 ml einer Mischung aus Alkohol, Äthylacetat und Wasser abdestilliert und die noch warme Reaktionslösung vorsichtig mit Ammoniak neutralisiert. Nach dem Erkalten wurde XI abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 1,5 g; Schmp. 196,5–198°C (Lit.<sup>2</sup>: 196–197°C). Umkrist. aus verd. Alkohol ergab gleichbleibenden Schmp.

XII–XVII wurden durch Entacylierung von V–X, wie bei XI beschrieben dargestellt.

#### LITERATUR

1. Sprague, J. M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **71** (1958) 328; Logemann, W., Giralidi, P. N. und Parenti, M. A. *Nature* **182** (1958) 1510; Lund, F. J. und Kobinger, W. *Acta Pharmacol. Toxicol.* (København) **16** (1960) 297.
2. Caldwell, W. T. und Sayin, A. N. *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 5125.
3. Riegel, B., Lappin, G. R., Adelson, B. H., Jackson, R. I., Albisetti, Jr., C. J., Dodson, R. M. und Baker, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1946) 1264.

Eingegangen am 26. September 1961.