

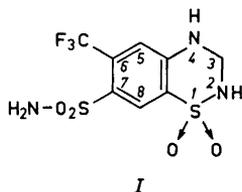
Synthese N^7 -alkylierter 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde

PETER W. FEIT

Forschungslaboratorium der Leo Pharmaceutical Products, Ballerup, Dänemark

Durch Rhodanierung von 2-Amino-4-trifluormethyl-benzol-sulfonamid (III) wird die 5-Rhodanverbindung IV dargestellt und über die Rhodanfunktio zu entspr. Diphenyldisulfid V verknüpft. Oxydierende hydrolytische Disproportionierung des Disulfides zur Sulfinsäure VI und anschliessende oxydierende Chlorierung liefert 4-Amino-5-aminosulfonyl-2-trifluormethyl-benzolsulfochlorid (VII). Aus ihm werden auf zwei Wegen (A und B) 3-substituierte N^7 -alkylierte 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde (XII) erhalten. Eine dritte Variation (Weg C) führt von der Disulfidstufe V aus über mehrere Stufen ebenfalls zu XII.

7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (I) und dessen 3-Alkylderivate¹⁻⁵ — insbesondere die 3-Benzylverbindung¹ — zeigen bei peroraler Verabreichung einen ausgeprägten diuretischen und saluretischen Effekt. Es erschien daher interessant, bisher



unbekannte N^7 -alkylierte Vertreter (XII) dieser Verbindungsklasse zu synthetisieren und auf ihre saluretische Wirkung zu prüfen. In vorliegender Arbeit wird eine allgemein anwendbare und konstitutionsbeweisende Synthese solcher Verbindungen beschrieben, die in einer ihrer Varianten gleichzeitig die bisher ebenfalls unbekanntesten N^4 -alkylierten 2,4-Bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-aniline (VIII) zugänglich macht.

Ein Weg zur Darstellung der den Trifluormethyl-Verbindungen entsprechenden N^4 -alkylierten 5-Chlor-2,4-bis-aminosulfonyl-aniline (und somit auch der aus diesen durch Ringschluss mit Aldehyden erhältlichen N^7 -alkylierten 6-Chlor-7-aminosulfonyl-2,3-

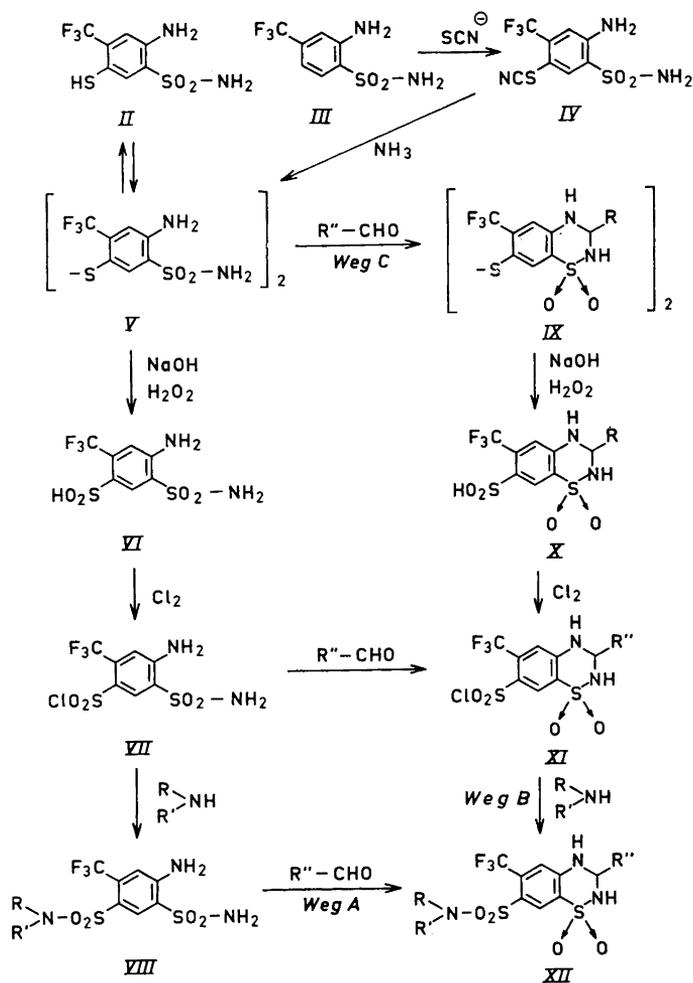
dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde) ist inzwischen veröffentlicht worden. Novello und Mitarbb.³ erhielten durch Umsetzung von 6-Chlor-7-aminosulfonyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd mit Chlorsulfonsäure das 7-Sulfochlorid, welches nach Reaktion mit Methylamin bzw. Dimethylamin und anschliessender alkalischer Hydrolyse unter Ringspaltung *N*⁴-Methyl- sowie *N*⁴-Dimethyl-5-chlor-2,4-bis-aminosulfonyl-anilin lieferte. Werner und Mitarbb.⁴ beschrieben die partielle Methylierung von 6-Chlor-7-aminosulfonyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd mit Dimethylsulfat zur *N*⁷-Methylverbindung. Nach Reduktion mit Natriumborhydrid erhielten die Autoren das entsprechende 2,3-Dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd. Dieses Resultat steht jedoch nicht in Einklang mit der von Novello und Mitarb.³ gemachten Erfahrung, nach welcher die Alkylierung vorzugsweise in 4-Stellung hätte erfolgen sollen.

Der hier eingeschlagene Syntheseweg geht aus nachfolgendem Formelschema hervor. Die Einwirkung von naszierendem Rhodan in Eisessig, aus Ammoniumrhodanid und Brom gewonnen *, auf 2-Amino-4-trifluormethylbenzolsulfonamid (III)⁶ ** lieferte 2-Amino-5-rhodan-4-trifluormethylbenzolsulfonamid (IV). Es war jedoch ein grosser Überschuss an Rhodan notwendig, da sich bei der durch den substitutionshemmenden Einfluss der Trifluormethylgruppe bedingten Reaktionstemperatur ein grosser Teil durch Polyrhodanbildung der Reaktion entzog. Die Behandlung des Rhodanides IV mit wässrigem Alkali bei Raumtemperatur führte wider Erwarten nicht zu dem gewünschten Disulfid V. Nach dem Ansäuern der Reaktionsmischung konnte nur ein unreines Thiophenol isoliert werden, dessen Analyse im Vergleich mit dem ebenfalls zu erwartenden 4-Amino-5-aminosulfonyl-2-trifluormethylthiophenol (II) erhöhten Stickstoffgehalt aufwies. Dieses Ergebnis bedarf noch weiterer Untersuchungen und ist wahrscheinlich auf die Bildung eines Harnstoffderivates durch Reaktion mit der bei der alkalischen Spaltung der S-C-Bindung von Rhodaniden entstehenden Cyansäure *** zurückzuführen. Hingegen konnte V aus dem Rhodanid IV durch Erwärmen mit 2,5 proz. wässrigem Ammoniak erhalten werden. Da eine direkte oxydierende Chlorierung von V der ungeschützten aromatischen Aminfunktion wegen aussichtslos erschien, wurde zur Darstellung des Benzolsulfochlorides VII der Weg über die Sulfinsäure VI eingeschlagen. Es zeigte sich nämlich, dass V in 4 N NaOH bei Raumtemperatur leicht hydrolytisch disproportioniert⁷, wobei die erhöhte Löslichkeit auf Grund der an der Sulfonamidgruppe erfolgenden Salzbildung von Vorteil war. Das hierbei entstehende, in Wasser schwer lösliche Thiophenol (II) konnte nach Ansäuern leicht von der in Lösung bleibenden Sulfinsäure VI abgetrennt werden. Nach Oxydation von II mit Wasserstoffperoxyd wurde V zurückerhalten. Um die Ausbeute an Sulfinsäure VI zu erhöhen, lag es nahe, die hydrolytische Disproportionierung des Disulfides oxydierend durchzuführen. Da nach Durchleiten von Sauerstoff die isolierbare Menge an Thiophenol kaum abnahm, liessen wir Perhydrolyd als Oxydations-

* Auch Alkalirhodanid und Brom oder Chlor war anwendbar.

** In den hiesigen Laboratorien wurde III unabhängig von diesen Autoren auf gleichem Wege gewonnen. *m*-Trifluormethyl-anilin ergab im Backverfahren 2-Amino-5-trifluormethylbenzolsulfonsäure, aus welcher mit Chlorsulfonsäure und Thionylchlorid bei 80°C das Sulfochlorid, und aus diesem mit wässrigem Ammoniak III erhalten wurde. Ausbeute bezogen auf *m*-Trifluormethyl-anilin 50–60 % (Schönfeldt, E. und Thorsteinsson, Th. *Unveröffentlicht*).

*** Zum Mechanismus der S–C-Bindungsspaltung bei Rhodaniden: Tarbell, D. S. und Harnisch, D. P. *Chem. Revs.* 49 (1951) 79.

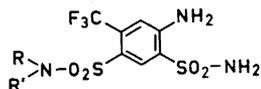


R = Alkyl, Aralkyl, Aryl

R' = H, Alkyl

R'' = H, Alkyl, Aralkyl

mittel in die Reaktionslösung eintropfen. Um die hierbei nicht restlos zu verhindernde Oxydation der entstehenden Sulfinsäure VI zur Sulfonsäure weitgehend zu unterdrücken und gleichzeitig eine möglichst vollständige Reaktion zu erzielen, wurden die im Versuchsteil angegebenen Reaktionsbedingungen hinsichtlich Temperatur, Wasserstoffperoxydmenge und Zeit durch potentiometrische Verfolgung der Reaktion ermittelt. Die Titrations wurden in alkalischem Medium an Platinelektroden mit Kaliumpermanganatlösung in Gegenwart von Mangandioxyd durchgeführt und ergaben einen Endgehalt von ungefähr 80 % d. Th. an Sulfinsäure. Die Säure wurde als solche nicht isoliert,

Tab. 1. Saluretischer Effekt der *N*⁴-alkylierten 2,4-Bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-aniline (VIII).

	R	R'	Schmp. °C	Saluretischer Effekt ^a
1	CH ₃	H	167,5–169	I
2	CH ₃	CH ₃	199–200	I
3	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	176,5–178	I
4	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	119–120	0
5	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	113–114	0
6	C ₆ H ₁₁	H	193,5–195,5	0
7	CH ₂ ·C ₆ H ₅	H	199,5–201,5	0–I
8	C ₆ H ₅	H	177–178	0

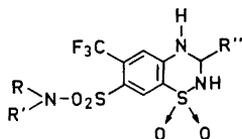
a 0: unwirksam bei 20 mg/kg

I: wirksam in der Grössenordnung von 6-Chlor-7-aminosulfonyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (Chlorthiazid); vgl. Lund und Kobinger¹.

sondern in salzsaurer Lösung mit der berechneten Menge Chlor oxydierend halogeniert, wobei das Sulfochlorid VII kristallin anfiel. Nachfolgende Umsetzung mit Ammoniak ergab 2,4-Bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-anilin, welches sich mit auf anderem Wege^{1,2,4-6} zugänglichem Material vom gleichen Schmp. als identisch erwies. Mit Aminen wurden die *N*⁴-alkylierten Verbindungen VIII (Tab. 1) erhalten, die durch Kondensation mit Aldehyden unter Ringschluss — in Analogie zum 2,4-Bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-anilin selbst¹⁻⁴ — in die entsprechenden *N*⁷-alkylierten 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde (XII) (Tab. 2, Weg A) übergeführt werden konnten.

Die verhältnismässig gute Hydrolysenbeständigkeit des Sulfochlorides VII ermöglichte weiterhin dessen Kondensation mit Aldehyden zu den entsprechenden 3-substituierten 6-Trifluormethyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd-7-sulfochloriden (XI), wenn durch geeignete Reaktionsbedingungen das entstehende Wasser laufend aus der Reaktionsmischung entfernt wurde. Die wasserfrei durchgeführte Umsetzung von XI mit Aminen ergab wiederum die entsprechenden Dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde XII (Tab. 2, Weg B). Wurde mit Phenylacetaldehyd kondensiert und das erhaltene Sulfochlorid XI (R'' = CH₂·C₆H₅) mit Ammoniak in tert. Butylalkohol zur Reaktion gebracht, so entstand 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-3-benzyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd, welches sich mit authentischem Material¹ als identisch erwies.

Eine weitere Variationsmöglichkeit (Weg C) ergab sich durch Kondensationsreaktion bereits auf der Disulfidstufe. Das Disulfid V wurde mit Phenylacetaldehyd zum 1,1;1',1'-Bis-dioxyd des Bis-[6-trifluormethyl-3-benzyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazinyl (7)]-disulfids (IX) kondensiert und dieses

Tab. 2. Saluretischer Effekt der *N*⁷-alkylierten 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde (XII).


	R	R'	R''	Syntheseweg	Schmp. °C	Saluretischer Effekt ^a
1	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	H	A	189,5–191,5	II
2	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	A	131–132	0
3	C ₆ H ₁₁	H	H	A	283,5–284,5 (280)	<I
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	B	175,5–177,5	II
5	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	CH ₃	A	258–260	I–II
6	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	A	136–138	<I
7	C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	A	212,5–214	<I
8	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	CH ₃	B	210–211,5	I–II
9	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	A	247–249	I–II
10	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₃ H ₇	A	131–133	<I
11	C ₆ H ₁₁	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	A	232–234	I–II
12	CH ₃	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	B	184,5–186,5	II
13	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	B	212,5–214,5	II
14	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	A, B	127–129	I–II
15	C ₆ H ₁₁	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	B	192,5–194	I–II
16	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	B	135–137	I–II
17	C ₆ H ₁₁	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	B	183–185	II
18	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	B	145–147	II–III
19	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	B	263,5–265	II–III
20	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	B	240,5–243	II–III
21	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	B	230,5–232	> II
22	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	B	224–225	II–III
23	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₂ -C ₆ H ₅	B	197–199	> II
24	C ₆ H ₁₁	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	B	212–214	> II
25	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	B	201,5–202,5	III
26	C ₆ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	B	182,5–183,5	0–I

a 0: unwirksam bei 20 mg/kg

I: wirksam in der Grössenordnung von 6-Chlor-7-aminosulfonyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (Chlorthiazid)

II: wirksam in der Grössenordnung von 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (Hydroflumethiazid)

III: wirksam in der Grössenordnung von 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-3-benzyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (Benzylhydroflumethiazid).

I:II:III = 1:15:90.

Methodik vgl. Lund und Kobinger ¹.

in Analogie zu V über die entsprechende Sulfinsäure X in das Sulfochlorid XI (R'' = CH₂-C₆H₅) übergeführt. X konnte als Acetonitril- oder auch Acetonaddukt kristallin erhalten werden. Das Natriumsalz erwies sich, ebenso

wie die Sulfinsäure selbst, als in Wasser schwer löslich, was bei der oxydierenden Chlorierung zum Sulfochlorid XI gegenüber der leicht löslichen Sulfinsäure VI veränderte Reaktionsbedingungen erforderte.

Bisher nicht synthetisierte N^2 - und verschieden N^2, N^4 -alkylierte 2,4-Bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-aniline sollten auf prinzipiell dem gleichen Weg, der zur Darstellung der N^4 -alkylierten Verbindungen beschritten wurde (Formelschema), zugänglich werden, wenn anstatt III die entsprechenden 2-Amino-4-trifluormethyl-benzolsulfonsäure-alkylamide verwendet würden. Um diese Möglichkeit zu prüfen, wurde 2-Amino-4-trifluormethyl-benzolsulfochlorid⁶ mit Monomethylamin zum Methylamid umgesetzt, und aus diesem analog III, jedoch unter speziell abgestimmten Reaktionsbedingungen, nach Rhodanierung über das Disulfid und die entsprechende Sulfinsäure 4-Amino-5-methylaminosulfonyl-2-trifluormethyl-benzolsulfochlorid dargestellt. Nach Umsetzung mit Dimethylamin wurde hieraus 2-Methylaminosulfonyl-4-dimethylaminosulfonyl-5-trifluormethyl-anilin erhalten. Die Umsetzung mit Ammoniak ergab die entspr. 4-Aminosulfonylverbindung, identisch mit auf anderem Wege gewonnenem Material*.

Der bei peroraler Verabreichung an Ratten ermittelte saluretische Effekt der alkylierten Sulfonamide VIII und XII ist aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich.

Herrn Dr. W. Kobinger danke ich für die pharmakologische Untersuchung der Verbindungen und für die Überlassung der Ergebnisse. Herrn cand. pharm. P. Mørch sei für die Ausarbeitung der potentiometrischen Titration und Herrn Civil-Ing. E. Juhl Nielsen für wertvolle Diskussion gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE **

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2-Amino-5-rhodan-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (IV) Einer Mischung aus 120 g 2-Amino-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid⁶ (III), 190 g Ammoniumrhodanid und 360 ml Eisessig liess man innerhalb von 1 ½ Std. unter gutem Rühren und Kühlen bei 15–20°C eine Lösung von 60 ml Brom in 90 ml Eisessig zutropfen. Danach wurde noch 2 Std. bei 18–20°C gerührt, wobei durch teilweises Auskristallisieren des Reaktionsproduktes und durch Polyrhodanbildung ein dicker Brei entstand. Es wurde unter Eiskühlung mit 1,5 l Wasser verdünnt, 40 Min. gerührt, abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Zur Entfernung des Polyrhodan wurde der noch schwach feuchte Filterkuchen mit 1,2 l Methanol gerührt und über Filtererde filtriert. Es wurde dreimal mit insgesamt 300 ml

* Dargestellt analog der entsprechenden 5-Chlorverbindung⁵ durch Methylierung von 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd und nachfolgende Hydrolyse mit 2 N NaOH. Die von Lund und Kobinger¹ irrtümlich als N^2 -alkyliert bezeichneten Verbindungen (Subst. 23, 26, 29 und 123) waren durch Alkylierung von 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd und anschliessende Hydrolyse bzw. Reduktion gewonnen worden. Ihre Bezeichnung muss wie folgt korrigiert werden: N^1 -Methyl-2,4-bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-anilin (Subst. 23); N^1 -Carboxymethyl-2,4-bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-anilin (Subst. 26); 4-Methyl-7-aminosulfonyl-6-trifluormethyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (Subst. 29); 4-Methyl-7-aminosulfonyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (Subst. 123). (Lund, F., Leo Pharmaceutical Products, unveröffentlicht).

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

Methanol nachgewaschen und aus den vereinigten Filtraten III mit 1.85 l Eiswasser gefällt. Nach Aufbewahren im Kühlschrank wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 82,6 g; Schmp. 207–209°C. Zur Analyse wurde aus Methanol Wasser umgefällt, aus wässr. Methanol umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Schmp. 212,5–214,5°C. (Gef.: C 32,23; H 2,13; N 14,31; S 21,60. Ber. für $C_8H_4F_3N_3O_2S_2$ (297,3): C 32,32; H 2,04; N 14,14; S 21,57).

4,4'-Diamino-5,5'-bis-aminosulfonyl-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyl-disulfid (V). (a) Eine Suspension von 120 g der Rhodanverbindung IV in 1.3 l 2.5 % wässr. Ammoniak wurde nach Zugabe eines Antischaummittels unter gutem Rühren 45 Min. auf 80°C erwärmt, wobei sich unter Lösung von IV das Disulfid V als voluminöser, krist. Niederschlag ausschied. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Ausbeute 81 g; Schmp. (263) 265,5–266,5°C. Aus der Mutterlage konnte durch Zugabe weniger ml Perhydrol noch 4,3 g unreines V gefällt werden. Zur Analyse wurde mehrmals aus der zwanzigfachen Menge 50-proz. Äthanol umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Schmp. 267,5–268°C. (Gef.: C 30,99; H 2,34; N 10,35; S 23,33. Ber. für $C_{14}H_{12}F_6N_4O_4S_4$ (542,5): C 30,99; H 2,23; N 10,33; S 23,64).

(b) *Durch Oxydation des Thiophenoles II.* 0,5 g II wurden in 3 ml Äthanol gelöst, mit 0,25 ml Perhydrol versetzt und 30 Min. bei Raumtemperatur belassen. Darauf wurde V durch Zusatz von 3 ml Wasser gefällt. Ausbeute 0,4 g; Schmp. 269–270°C ohne Depression mit nach α dargestelltem Material, gleichbleibender Schmp. nach Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol. (Gef.: C 30,91; H 2,47; N 10,36; S 23,48).

4-Amino-5-aminosulfonyl-2-trifluormethyl-thiophenol (II). *Disproportionierung von V:* 2 g V wurden mit 10 ml 4 N NaOH bis zur klaren Lösung geschüttelt und 48 Std. sich selbst überlassen. Darauf wurde mit 4 N HCl auf pH 7 eingestellt, von wenig ausgeschiedenen Verunreinigungen durch Filtration befreit, und aus dem Filtrat II durch Zusatz von 4 N HCl bis pH 2 gefällt (1,4 g; Schmp. 175–178°C). Es wurde aus 6 ml Methanol mit 10 ml Wasser umgefällt. Ausbeute 1,2 g; Schmp. 181,5–184°C. Zur Analyse wurde bei gleichbleibendem Schmp. erneut umgefällt und i. Vak. getrocknet. (Gef.: C 30,80; H 2,63; N 10,31; S 23,54. Ber. für $C_7H_4F_3N_2O_2S_2$ (272,3): C 30,88; H 2,59; N 10,29; S 23,55).

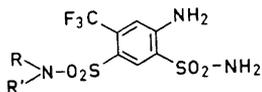
4-Amino-5-aminosulfonyl-2-trifluormethyl-benzolsulfochlorid (VII). 108,5 g des Disulfides V wurden in 400 ml 4 N NaOH aufgeschlämmt und innerhalb 1 Std. unter gutem Rühren und Köhlen bei 18–20°C tropfenweise mit 57,5 ml Perhydrol versetzt. Die entstandene Lösung wurde noch 2 Std. bei gleicher Temperatur belassen und darauf unter Eiskühlung mit 4 N HCl auf pH 7 eingestellt. Ausgeschiedene Verunreinigungen wurden abfiltriert. Die so entstandene Natriumsalzlösung der Sulfinsäure VI (potentiometrisch ermittelter Gehalt an Sulfinsäure 80 % d. Th.) versetzte man bei 10°C mit 275 ml 2 N HCl und leitete sofort darauf bei 10–15°C unter gutem Rühren 23 g Chlor ein, was ungefähr 30 Min. in Anspruch nahm. Nach weiterem 10 Min. langem Rühren wurde das während der Reaktion auskristallisierte Sulfochlorid VII abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und i. Vak. über Phosphorperoxyd getrocknet. Ausb. 102,5 g; Schmp. 165,5°C (Zers.). Zur Analyse wurden 5 g eines Parallelansatzes aus Eisessig-Wasser umgefällt. Ausb. der Umkrist. 90 %; Schmp. 165–166,5°C (Zers.). (Gef.: C 25,05; H 1,85; Cl 10,45; N 8,28. Ber. für $C_7H_4ClF_3N_2O_2S_2$ (338,7): C 24,82; H 1,79; Cl 10,47; N 8,27).

2,4-Bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-anilin. VII wurde auf übliche Weise mit konz. Ammoniak umgesetzt und aufgearbeitet. Aus verd. Äthanol Schmp. 247–248°C, ohne Depression mit authentischem, aus 5-Trifluormethyl-anilin-disulfochlorid-(2,4) gewonnenem Material ^{1,2,4} vom gleichen Schmp.; auch die IR-Spektren (in KBr) stimmten überein.

N⁴-alkylierte 2,4-Bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-aniline (VIII): Allgemeine Arbeitsvorschrift: Das Sulfochlorid VII wurde portionsweise in eine bei Raumtemperatur gehaltene Lösung des in grossem Überschuss angewandten Amines in tert. Butylalkohol eingetragen. Nach 15–20 stdg. Stehenlassen wurde i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand durch Zusatz von verdünnter Salzsäure kristallisiert und bei Gegenwart von Aktivkohle umkristallisiert. Stark gefärbte Produkte wurden in 4 N NaOH gelöst, die Lösung mit Chloroform extrahiert, und VIII durch verd. Salzsäure aus der wässr. Lösung gefällt. Tab. 3 enthält die dargestellten Verbindungen.

1,1;1',1'-Bis-dioxyd des Bis- [6-trifluormethyl-3-dibenzyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazinyl-(7)]-disulfids (IX, R=CH₂;C₆H₅). Eine Mischung aus 20 g Disulfid V, 10,1 ml frisch dest. Phenylacetaldehyd und 125 ml Isopropylalkohol wurde mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 3 ½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Die

Tab. 3. Bis-sulfonamide VIII. (Die Numerierung entspricht der der Tab. 1, aus welcher auch die Schmelzpunkte zu entnehmen sind).



	Zur Reaktion verwendetes Amin		Umkristallisiert aus	Summenformel (Molgew.)	Analyse				
	R	R'				C	H	N	S
1	CH ₃	H	30 % Äthanol	C ₈ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (333,3)	Ber. Gef.	28,83 28,92	3,02 3,01	12,61 12,41	19,24 19,01
2	CH ₃	CH ₃	30 % Äthanol	C ₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (347,3)	Ber. Gef.	31,12 31,21	3,48 3,56	12,10 12,17	18,46 18,40
3	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	Äthylacetat/ Petroläther (warm)	C ₁₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (361,4)	Ber. Gef.	33,24 33,35	3,91 4,11	11,62 11,85	17,74 17,97
4	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	50 % Äthanol	C ₁₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (375,4)	Ber. Gef.	35,20 35,39	4,19 4,29	11,20 11,10	17,09 17,11
5	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Benzol	C ₁₅ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (431,5)	Ber. Gef.	41,75 41,62	5,61 5,72	9,74 9,96	14,86 14,98
6	C ₆ H ₁₁	H	Methanol/Wasser (warm)	C ₁₃ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (401,4)	Ber. Gef.	38,90 39,04	4,52 4,73	10,47 10,69	15,97 16,13
7	C ₆ H ₅ ·CH ₂	H	50 % Methanol	C ₁₄ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (409,4)	Ber. Gef.	41,07 40,91	3,45 3,63	10,26 10,31	15,66 15,51
8	C ₆ H ₅	H	Äthanol/Wasser	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (395,4)	Ber. Gef.	39,45 39,61	3,06 3,19	10,63 10,48	16,21 16,28

erhaltene Lösung wurde abgekühlt und die beginnende Kristallisation durch Zugabe von 125 ml Wasser vervollständigt. Nach Aufbewahren im Kühlschrank wurde IX, R=CH₂·C₆H₅, abgesaugt und mit 50 % Isopropylalkohol gewaschen. Ausbeute 25,2 g; Schmp. 246,5–248,5°C (Zers.). Zur Analyse wurde in der 10-fachen Menge heissem Methanol gelöst, über Aktivkohle filtriert und noch warm mit der gleichen Menge Wasser versetzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und bei 50°C i. Vak. getrocknet. Schmp. 246,5–248,5°C. (Gef.: C 48,28; H 3,23; N 7,45; S 17,08. Ber. für C₃₀H₂₄F₆N₄O₄S₄ (746,8): C 48,25; H 3,24; N 7,50; S 17,17).

6-Trifluormethyl-3-benzyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd-sulfinsäure-(7) (X, R=CH₂·C₆H₅). 1,5 g des Disulfides IX, R=CH₂·C₆H₅ schlammte man in 4,5 ml 4 N NaOH auf und liess innerhalb von 30 Min. bei 20–22°C unter Köhlen 0,55 ml Perhydrol eintropfen. Die entstandene Lösung wurde noch 2 Std. bei gleicher Temp. gerührt, im Eisbad abgekühlt und nach Überschichten mit Äther und Verdünnen mit 10 ml Wasser mit 6 ml 4 N HCl angesäuert. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, die wässrige Phase noch mehrmals mit Äther extrahiert und die vereinigten ätherischen Lösungen mit wenig Wasser gewaschen und nach Trocknen über Magnesiumsulfat i.

Vak. zur Trockne eingengt. Der amorphe Rückstand wurde in 1 ml Aceton gelöst, worauf nach Zusatz von Benzol X, $R = CH_2 \cdot C_6H_5$ als Acetonaddukt kristallin erhalten wurde. Ausbeute 1,25 g; Schmp. 112–113°C (Zers.); IR-Absorption: $C=O$ bei 1697 cm^{-1} . (Gef.: C 46,78; H 4,13; N 6,09; S 13,90. Ber. für $C_{15}H_{13}F_3N_2O_4S_2 \cdot C_2H_5O$ (464,5): C 46,54; H 4,12; N 6,03; S 13,80).

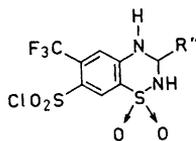
Nach Lösen in der 5-fachen Menge Acetonitril und Reiben mit dem Glasstab kristallisierte ein Acetonitriladdukt aus. Schmp. 127°C (Zers.); IR-Absorption: $C \equiv N$ bei 2279 cm^{-1} . $C_{15}H_{13}F_3N_2O_4S_2 \cdot C_2H_5N$ (447,4) (Gef.: N 8,97. Ber.: N 9,31). Beide Addukte sind ineinander überführbar.

6-Trifluormethyl-3-benzyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd-7-sulfochlorid (XI, $R = CH_2 \cdot C_6H_5$). (a) Aus dem Disulfid IX, $R = CH_2 \cdot C_6H_5$. 6 g IX, $R = CH_2 \cdot C_6H_5$ wurden in 14 ml 4 N NaOH aufgeschlämmt und bei 18–22°C unter gutem Rühren und Kühlen innerhalb von 30 Min. tropfenweise mit 2.6 ml Perhydrol versetzt. Die entstandene Sulfinsäurenatriumsalzlösung verdünnte man mit 20 ml Wasser, kühlte auf 5–10°C und liess sie unter Turbinieren langsam in ein vorher teilweise evakuiertes, 100 ml 0.4 N HCl enthaltendes Reaktionsgefäss bei 10–15°C eintropfen, während gleichzeitig aus einem Gasometer 400 ml Chlor derart eingesaugt wurden, dass stets ein geringer Chlorüberschuss in der Reaktionsmischung vorhanden war. Es wurde noch 20 Min. gerührt, der amorphe Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über Phosphor-pentoxyd getrocknet (6,34 g). Das Produkt wurde in 50 ml Eisessig gelöst, über Aktivkohle filtriert und XI, $R = CH_2 \cdot C_6H_5$ mit 50 ml Wasser kristallin gefällt. Ausbeute 4.75 g; Schmp. 133–138°C (Zers.). Zur Analyse wurde zweimal wie oben umgefällt und i. Vak. getrocknet. Schmp. 140–141,5°C (Zers.). (Gef.: C 40,95; H 2,91; Cl 7,89; N 6,15. Ber. für $C_{15}H_{12}ClF_3N_2O_4S_2$ (440,9): C 40,86; H 2,75; Cl 8,05; N 6,36).

Beim Verreiben mit Chloroform oder wasserfrei vorgenommenem Umkristallisieren entstand ein Chlatriat mit Chloroform vom Schmp. 102–103°C (Zers.). Mit Benzol wurde ebenfalls ein Chlatriat erhalten, das unscharf bei 150–160°C (Zers.) schmolz (s. auch unter (b)). In beiden Fällen wurden keine Analysen erhalten, die auf eine stöchiometrische Zusammensetzung schliessen lassen.

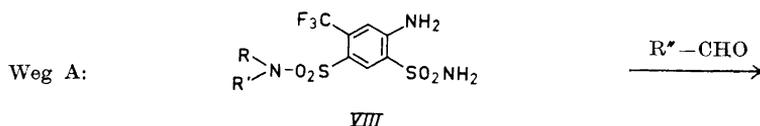
(b) Aus dem Sulfochlorid VII. Eine Aufschlammung von 102,5 g des Sulfochlorides VII in 1 l trockenem Benzol erhitze man nach Zusatz von 0,5 g *p*-Toluolsulfonsäure zum Sieden und liess sodann im Verlauf von 45 Min. eine Lösung von 39 ml frisch dest.

Tab. 4. Sulfochloride XI.



	Eingesetzter Aldehyd	R''	Schmp. (Zers.) °C	Summenformel (Molgew.)	Analyse				
						C	H	Cl	N
1	H ₃ C·CHO (als Paraldehyd)	CH ₃	168–169	C ₉ H ₈ ClF ₃ N ₂ O ₄ S ₂ (364,8)	Ber. Gef.	29,63 29,40	2,21 2,50	9,72 9,50	7,68 7,83
2	H ₃ C(CH ₂) ₃ ·CHO	<i>n</i> -C ₄ H ₉	144–145	C ₁₂ H ₁₄ ClF ₃ N ₂ O ₄ S ₂ (406,8)	Ber. Gef.	35,43 35,91	3,47 3,56	8,72 8,54	6,89 6,70
3	H ₃ C(CH ₂) ₄ ·CHO	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	143,5–144,5	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₃ N ₂ O ₄ S ₂ (420,9)	Ber. Gef.	37,10 37,04	3,83 3,93	8,43 8,45	6,66 6,58

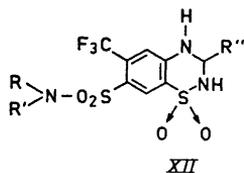
Tab. 5. *N*'-alkylierte 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-4*H*-
der Tab. 2, aus welcher auch die



	Eingesetztes Bis-sulfonamid VIII		R'	Zur Reaktion verwendeter Aldehyd oder Derivat	Lösungsmittel	
	R	R'			1	2
1	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	H	(CH ₂ O) _x	Butanol	Heptan
2	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	(CH ₂ O) _x	Butanol	Heptan
3	C ₆ H ₁₁	H	H	(CH ₂ O) _x	Butanol	Heptan
5	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	CH ₃	H ₃ C·CHO (als Paraldehyd)	Butanol	Heptan
6	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	H ₃ C·CH(OC ₂ H ₅) ₂	Benzol	Heptan
7	C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	H ₃ C·CH(OC ₂ H ₅) ₂	Butanol	Heptan
9	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	(CH ₃) ₂ CH·CHO	Butanol	Petrol- äther
10	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₃ H ₇	(CH ₃) ₂ CH·CHO	Benzol	Petrol- äther
11	C ₆ H ₁₁	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	(CH ₃) ₂ CH·CHO	Butanol	Hexan
14 ^a	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₄ H ₉ ·CHO	Benzol	Heptan

Phenylacetaldehyd in 500 ml Benzol eintropfen. Gleichzeitig mit dem Eintropfen wurde das bei der Reaktion gebildete Wasser mit Benzol azeotrop aus der Reaktionsmischung abdestilliert. Bei grösserem Ansatz erfolgte diese Operation über einen Wasserabscheider mit über Magnesiumsulfat getrocknetem Rücklauf, wobei der Aldehyd dem Rücklauf zugegeben wurde. Nach beendetem Eintropfen wurden aus der entstandenen Lösung noch ungefähr 1 Std. geringe Mengen von Reaktionswasser azeotrop entfernt, wobei das Reaktionsprodukt auszukristallisieren begann. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit 300 ml Benzol gewaschen (103 g, bräunlich, kristallin). Es wurde in 1,2 l Eisessig gelöst, über Aktivkohle filtriert und XI, R=CH₂·C₆H₅ mit 1,7 l Wasser gefällt und i. Vak. getrocknet. Ausbeute 81,5 g; Schmp. 150–160°C. Es handelt sich um ein Chlathrat mit Benzol (s.o.), welches als solches für weitere Reaktionen verwendet wurde. Zur Ana-

1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde (XII). (Die Numerierung entspricht Schmelzpunkte zu entnehmen sind).



Umgefällt aus	Summenformel (Molgew.)	Analyse				
			C	H	N	S
Methanol/Wasser	C ₁₁ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (373,4)	Ber.	35,39	3,78	11,25	17,17
		Gef.	35,59	3,97	10,95	17,08
Äther/Petroläther ^b	C ₁₆ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (443,5)	Ber.	43,33	5,45	9,48	14,46
		Gef.	43,51	5,64	9,45	14,47
Aceton/Wasser	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (413,4)	Ber.	40,67	4,39	10,16	15,51
		Gef.	40,75	4,51	10,21	15,38
Methanol/Wasser	C ₁₂ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (387,4)	Ber.	37,20	4,16	10,85	16,55
		Gef.	37,18	4,41	10,85	16,49
Benzol/Petroläther	C ₁₇ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (457,5)	Ber.	44,63	5,73	9,18	14,01
		Gef.	44,41	5,78	9,05	13,98
Methanol/Wasser	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (427,5)	Ber.	42,15	4,72	9,83	15,00
		Gef.	42,31	4,76	9,76	15,14
Methanol/Wasser	C ₁₄ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (415,4)	Ber.	40,47	4,85	10,11	15,43
		Gef.	40,54	4,77	10,07	15,46
Methanol/Wasser Äthylacetat/Petroläther	C ₁₉ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (485,6)	Ber.	46,90	6,42	8,64	13,18
		Gef.	46,70	6,39	8,48	13,22
Methanol/Wasser	C ₁₇ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (455,5)	Ber.	44,72	5,52	9,21	14,05
		Gef.	44,97	5,44	9,11	14,28
Methanol/Wasser	C ₂₀ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (499,6)	Ber.	48,08	6,46	8,41	12,83
		Gef.	47,93	6,53	8,43	12,80

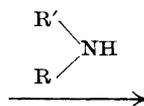
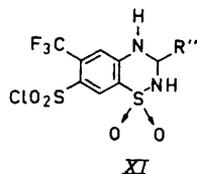
lyse wurde in der 10-fachen Menge Eisessig gelöst, zur Entfernung des Benzols 25 % des Eisessigs i. Vak. abdestilliert, mit Wasser gefällt, und erneut aus Eisessig/Wasser umgefällt. Ausbeute d. Umkrist. 80 %, Schmp. 140–142°C (Zers.), ohne Depression mit nach (a) dargestelltem Material. (Gef.: C 40,92; H 2,93; Cl 8,19; N 6,32).

Analog Arbeitsvorschrift (b) durch Kondensation mit Aldehyden aus dem Sulfochlorid VII dargestellte Sulfochloride XI sind in Tab. 4 zusammengefasst.

*N*⁷-alkylierte 7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde (XII). (a) Durch Kondensation *N*⁴-alkylierter 2,4-Bis-aminosulfonyl-5-trifluormethyl-aniline (VIII) mit Aldehyden oder Acetalen (Weg A): Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Verbindungen VIII wurden mit der berechneten Menge des Aldehydes nach Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator im Lösungsmittel 1 (s. Tab. 5) einige

Tab. 5. Fortsetz.

Neg B:



	Einge- setztes Sulfo- chlorid XI	Zur Reaktion ver- wendetes Amin		Umgefällt aus	Summenformel (Molgew.)	Analyse				
		R	R'			C	H	N	S	
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Methanol/Wasser	C ₁₁ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (373,4)	Ber. Gef.	35,39 35,19	3,78 3,81	11,25 11,30	17,17 17,27
8	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	H	Methanol/Wasser	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (435,4)	Ber. Gef.	44,13 43,99	3,70 3,89	9,65 9,69	14,73 14,94
12	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	Methanol/Wasser	C ₁₄ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (415,4)	Ber. Gef.	40,47 40,62	4,85 4,83	10,11 9,95	15,43 15,43
13	n-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	H	Methanol/Wasser	C ₁₅ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (429,5)	Ber. Gef.	41,95 42,14	5,17 5,17	9,78 9,96	14,93 15,08
4 ^a	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Methanol/Wasser	C ₂₀ H ₃₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (499,6)	Ber. Gef.	48,08 48,19	6,46 6,46	8,41 8,37	12,83 13,05
15	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁	H	Methanol/Wasser	C ₁₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (469,5)	Ber. Gef.	46,04 45,83	5,58 5,81	8,95 9,05	13,65 13,77
6	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Methanol/Wasser	C ₂₁ H ₃₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (513,6)	Ber. Gef.	49,10 48,88	6,67 6,71	8,18 8,16	12,48 12,70
7	n-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	H	Methanol/Wasser	C ₁₉ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (483,6)	Ber. Gef.	47,19 47,11	5,84 6,06	8,69 8,58	13,26 13,37
8	n-C ₅ H ₁₁	CH ₂ ·C ₆ H ₅	H	Methanol/Wasser	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (491,5)	Ber. Gef.	48,87 49,03	4,92 5,09	8,55 8,55	13,04 13,18
9	CH ₂ ·C ₆ H ₅	CH ₃	H	Aceton/Wasser	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (435,4)	Ber. Gef.	44,13 44,33	3,70 3,82	9,65 9,43	14,73 14,55
0	CH ₂ ·C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	Aceton/Wasser	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (449,5)	Ber. Gef.	45,43 45,99	4,04 4,17	9,35 9,42	14,27 14,11
1	CH ₂ ·C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	H	Methanol/Wasser (warm)	C ₁₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (463,5)	Ber. Gef.	46,64 46,63	4,35 4,44	9,07 8,89	13,83 13,78
2	CH ₂ ·C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	H	Methanol/Wasser (warm)	C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (477,5)	Ber. Gef.	47,79 48,08	4,65 5,05	8,80 8,85	13,43 13,42
3	CH ₂ ·C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Methanol/Wasser (warm)	C ₂₃ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (533,6)	Ber. Gef.	51,77 51,76	5,67 5,84	7,88 7,80	12,02 12,01
4	CH ₂ ·C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁	H	Methanol/Wasser	C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (503,5)	Ber. Gef.	50,10 50,17	4,80 4,96	8,35 8,24	12,73 12,77
5	CH ₂ ·C ₆ H ₅	CH ₂ ·C ₆ H ₅	H	Methanol/Wasser	C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (511,5)	Ber. Gef.	51,64 51,25	3,94 4,12	8,22 8,25	12,54 12,37
3	CH ₂ ·C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	Methanol/Wasser	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ (497,5)	Ber. Gef.	50,70 50,33	3,65 3,93	8,45 8,36	12,89 12,91

Übereinstimmung der Produkte aus Syntheseweg A und B.
Nach Chromatogr. über Al₂O₃ mit Benzol.

Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsprodukte XII wurden, z.T. bereits während der Reaktion, durch Zusatz des Lösungsmittels 2 gefällt. Die dargestellten Verbindungen sind in Tab. 5 (Weg A) zusammengefasst.

(b) *Durch Reaktion der Sulfochloride XI mit Aminen (Weg B)*: Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Sulfochloride XI wurden unter Eiskühlung portionsweise in eine Lösung des im Überschuss angewandten Amines in tert. Butylalkohol eingetragen und die Reaktionsmischung darauf einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde im Wasserbad von 25°C i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Wasser und verd. Salzsäure kristallisiert. Die dargestellten Verbindungen sind in Tab. 5 (Weg B) zusammengefasst.

7-Aminosulfonyl-6-trifluormethyl-3-benzyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd. Das Sulfochlorid XI, $R'' = \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ wurde, wie bei Darstellung der N⁷-alkylierten Verb. XII beschrieben, mit Ammoniak in tert. Butylalkohol umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Methanol/Wasser wurde wiederholt umgefällt. Ausbeute 60–70 % d. Th.; Schmp. 226–227°C, ohne Depression mit aus 2,4-Bis-aminosulfonyl-5-trifluormethylanilin durch Kondensation mit Phenylacetaldehyd gewonnenem Material¹ vom gleichen Schmp.; auch die IR-Spektren in KBr stimmten überein.

2-Amino-4-trifluormethyl-benzolsulfonsäure-methylamid. 50 g 2-Amino-4-trifluormethyl-benzolsulfochlorid* wurden bei –5°C unter Rühren portionsweise in 200 ml einer 33 % Methylaminlösung eingetragen. Es wurde innerhalb von 2 Std. auf Raumtemperatur erwärmt und anschliessend auf dem Dampfbad das überschüssige Methylamin ausgetrieben. Das ausgeschiedene Öl kristallisierte beim Erkalten zu Kristallklumpen, welche im Mörser zerstoßen, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol/Wasser umgefällt wurden. Ausbeute 44 g; Schmp. 98–99°C. Zur Analyse wurde bei gleichbleibendem Schmp. zweimal aus Äthanol/Wasser umgefällt und i. Vak. getrocknet. (Gef.: C 37,60; H 3,55; N 11,16; S 12,86. Ber. für $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (254,2): C 37,79; H 3,57; N 11,02; S 12,61).

2-Amino-5-rhodan-4-trifluormethyl-benzolsulfonsäure-methylamid. Einer Mischung aus 6,35 g 2-Amino-4-trifluormethyl-benzolsulfonsäure-methylamid, 9,7 g Kaliumrhodanid und 30 ml Eisessig liess man unter Rühren bei 10–15°C innerhalb von 1 ½ Std. eine Lösung von 2,4 ml Brom in 10 ml Eisessig zutropfen. Nach 2 ½ stdg. Rühren bei gleicher Temperatur wurde Aktivkohle und Filtererde zugesetzt, filtriert, und mit 20 ml Eisessig nachgewaschen. Aus den vereinigten Filtraten wurde mit 200 ml Wasser die rohe Rhodanverbindung gefällt. Umfällung erfolgte bei Gegenwart von Aktivkohle aus 30 ml Methanol/90 ml Wasser. Ausb. 4,3 g; Schmp. 114,5–115,5°C. Zur Analyse wurde eine Probe 3-mal aus wenig Eisessig umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Schmp. 117–119°C. Gef.: C 34,96; H 2,80; N 13,32; S 20,50. Ber. für $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (311,3): C 34,73; H 2,59; N 13,50; S 20,60).

4,4'-Diamino-5,5'-bis-methylaminosulfonyl-2,2'-bis-trifluormethyl-diphenyl-disulfid. 3 g 2-Amino-5-rhodan-4-trifluormethyl-benzolsulfonsäure-methylamid wurden in einer Mischung aus 15 ml Äthanol und 36 ml 2,5 % Ammoniak unter Rühren 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Aus der zunächst entstehenden Lösung kristallisierte das Disulfid nach kurzer Zeit aus. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit 25 % Äthanol gewaschen. Ausbeute 2,3 g; Schmp. 237–238°C. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert und i. Hochvak. getrocknet. Schmp. 239–241°C. (Gef.: C 33,77, H 2,82, N 9,74, S 22,27. Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$ (570,6): C 33,68; H 2,83; N 9,82; S 22,48).

In einem Fall wurde das Disulfid mit dem Schmp. 178–179,5°C erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 50 % Äthanol stieg der Schmp. auf 180,5–181,5°C (Gef.: N 10,01; S 22,50). Nach Lösen in der 10-fachen Menge Äthanol und Impfen mit obiger Kristallform (Schmp. 239–241°C) kristallisierte das Disulfid mit Schmp. 240–241°C aus.

4-Amino-5-methylaminosulfonyl-2-trifluormethyl-benzolsulfochlorid. 2,85 g des vorstehenden Disulfids wurden in 4 N NaOH analog dem Disulfid V oxydierend hydrolytisch disproportioniert und die erhaltene Sulfinsäurelösung oxydierend chloriert. Das erhaltene Sulfochlorid (2,45 g; Schmp. 140°C) wurde aus 15 ml Eisessig/45 ml Wasser umgefällt. Ausb. 1,7 g; Schmp. 150–151°C. Zur Analyse wurde erneut umgefällt (Schmp. 151–152°C) und über Phosphorpentoxyd i. Vak. getrocknet. (Gef.: C 27,36; H 2,41; Cl 10,04; N 7,78; S 18,17. Ber. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (352,7): C 27,24; H 2,28; Cl 10,05; N 7,94; S 18,18)

4-Aminosulfonyl-2-methylaminosulfonyl-5-trifluormethyl-anilin. 0,5 g des vorstehenden Sulfochlorids wurden in 6 ml konz. Ammoniak eingetragen und darauf das überschüssige NH_3 auf dem Dampfbad ausgetrieben. Nach Zusatz weniger ml Wasser und Erkalten

* vgl. Fussnote Seite 298.

wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Umgefällt wurde aus Methanol/Wasser. Ausb. 0,325 g; Schmp. 176–178°C, ohne Depression mit auf anderem Wege gewonnenem Material * vom gleichen Schmp.; auch die IR-Spektren in KBr stimmten überein. Gef.: C 28,71; H 3,20; N 12,54; S 19,20. Ber. für $C_8H_{10}F_3N_3O_4S_2$ (333,3): C 28,83; H 3,02; N 12,61; S 19,24).

2-Methylaminosulfonyl-4-dimethylaminosulfonyl-5-trifluormethyl-anilin. 0,5 g 4-Amino-5-methylaminosulfonyl-2-trifluormethyl-benzolsulfochlorid wurde in 5 ml 30 % Dimethylamin in tert. Butylalkohol eingetragen. Nach einigen Std. wurde i. Vak. zur Trockne eingengt und mit Wasser kristallisiert. (0,4 g; Schmp. 147–150°C). Es wurde 2-mal aus Äthanol umkristallisiert und i. Vak. bei 60°C getrocknet. Ausbeute 0,3 g; Schmp. 154–155°C. (Gef.: C 33,23; H 3,82; N 11,60; S 17,60. Ber. für $C_{10}H_{14}F_3N_3O_4S_2$ (361,4): C 33,24; H 3,91; N 11,62; S 17,74).

LITERATUR

1. Lund, F. und Kobinger, W. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **16** (1960) 297.
2. Holdrege, C. T., Babel, R. B. und Cheney, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 4807; Yale, H. L., Losee, K. und Bernstein, J. *Ibid.* **82** (1960) 2042; Selleri, R. und Caldini, O. *Ann. chim. Rome* **50** (1960) 170.
3. Novello, F. C., Bell, S. C., Abrams, E. L. A., Ziegler, C. und Sprague, J. M. *J. Org. Chem.* **25** (1960) 970.
4. Werner, L. H., Halamandaris, A., Ricca, Jr., S., Dorfmann, L. und de Stevens, G. *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 1161.
5. Close, W. J., Swett, L. R., Brady, L. E., Short, J. H. und Vernstein, M. *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 1132.
6. Novello, F. C., Bell, S. C., Abrams, E. L. A., Ziegler, C. und Sprague, J. M. *J. Org. Chem.* **25** (1960) 965.
7. Vgl. *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955, Bd. IX, S. 77, 78.

Eingegangen am 26. September 1961.

* vgl. Fussnote Seite 302.