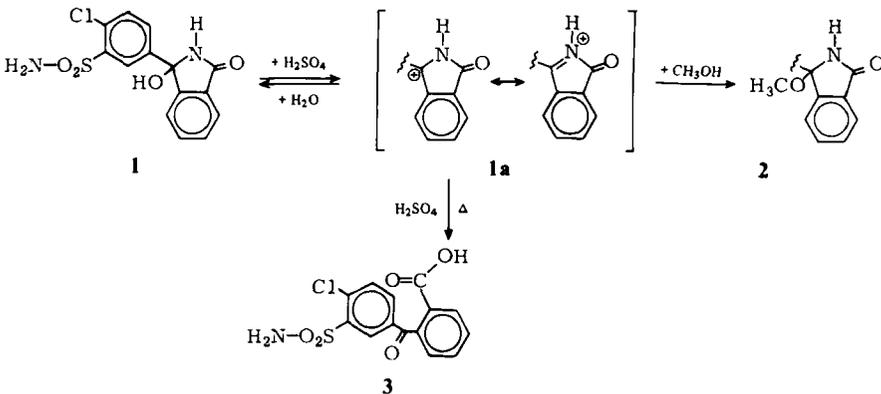


Identitätsreaktionen des Diuretikums Chlortalidon

Harry Auterhoff* und Wolfgang Wessinger¹⁾

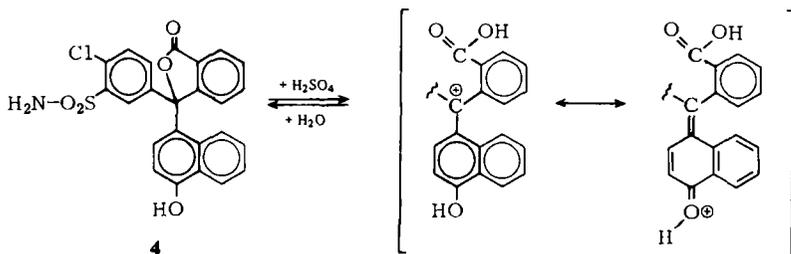
Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle, 7400 Tübingen
Eingegangen am 12. Juni 1979

Chlortalidon (**1**) wird u. a. durch die intensive und beständige Gelbfärbung in konzentrierter Schwefelsäure identifiziert²⁾. Verdünnt man die Lösung in Schwefelsäure nach kurzer Zeit mit Wasser, so gewinnt man **1** unverändert zurück, verdünnt man mit Methanol, so bildet sich zusätzlich zu **1** eine neue Substanz **2**, die als Methylether von **1** identifiziert wurde. Die Gelbfärbung ist auf das nur in konzentrierter Schwefelsäure beständige Carbenium-Iminiumion **1a** zurückzuführen. Läßt man die Schwefelsäure länger einwirken und erwärmt, so bildet sich die Substanz **3**, die als 3'-Sulfamyl-4'-chlorbenzophenon-2-carbonsäure erkannt wurde, wie sie Graf und Mitarb.³⁾ bei der alkalischen Verseifung von **1** gewonnen hatten.



Gibt man zu **3** in konzentrierter Schwefelsäure α -Naphthol, so entsteht eine rotviolette Färbung, **1** gibt die gleiche Reaktion erst nach Erhitzen mit Schwefelsäure. Tropfte man die rotviolette Lösung in eisgekühlten Ether, so färbte sich der Ether gelblich. Bei der Aufarbeitung des Ethers wurde ein Substanzgemisch gewonnen, das neben **3** und α -Naphthol ein Hauptprodukt **4** enthielt, das durch präparative Schichtchromatographie gewonnen wurde. Die spektroskopische Untersuchung des gelblichen **4**, das sich in Schwefelsäure intensiv violett färbt, ergab die Konstitution eines Triarylmethanderivates:

Die Reaktion mit α -Naphthol in Schwefelsäure ist für Chlortalidon recht spezifisch und erlaubt eine Identifizierung von **1** neben anderen gebräuchlichen Diuretika bzw. Antihypertonika.



Experimenteller Teil

Farbreaktion von Chlortalidon (**1**)

10–20 mg **1** + 1 ml konz. Schwefelsäure → Gelbfärbung. UV-Max. der 1 + 10 mit H_2SO_4 verdünnten Lösung: 350 nm ($lg \epsilon$ 3,9), 388 nm ($lg \epsilon$ 3,8). DC: Kieselgel F 254 „Merck“, Chloroform/Methanol 70 + 30; Rf: **1** = 0,50.

Beim Verdünnen der Schwefelsäurelösung von **1** mit Methanol tritt de ein Fleck vom Rf 0,65 auf [= **2**, Schmp. 121° (Zers.); Darst. von authent. **2** nach ³⁾].

Elementaranalyse von **2**: $C_{13}H_{13}ClN_2O_4S$ (352,4) Ber.: C 51,1 H 3,68 Cl 10,1 N 7,9 O 18,2 S 9,1 Gef.: C 51,1 H 3,62 Cl 9,9 N 8,0 O 18,2 S 9,1.

Gewinnung von **3**

0,5 g **1** werden in 5 ml konz. H_2SO_4 auf 80° erhitzt, die Lösung auf 80 g Eis gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisierte **3**. Umkristallisation aus Methanol/Wasser. Schmp. 221° (Zers.). Ausb. 60 mg (= 13 % d. Th.). – Die alkal. Verseifung von **1** ergab **3** in der Ausb. 36 % d. Th. $C_{14}H_{10}ClNO_5S$ (339,6) Ber.: C 50,0 H 3,15 Cl 10,5 N 4,3 O 23,1 S 9,2 Gef.: C 49,5 H 2,94 Cl 10,4 N 4,1 O 23,5 S 9,4.

Gewinnung von **4**

200 mg **3** in 5 ml konz. H_2SO_4 werden mit 85 mg α -Naphthol versetzt. Nach 20 min. wird die Lösung in 100 ml eisgekühlten Ether getropft. Die Etherphase wird abgetrennt, mit Wasser und $NaHCO_3$ -Lösung neutral gewaschen und zur Trockne gebracht. Präp. DC: Chloroform/Methanol 80 + 20. Rf = 0,50. Eluieren mit Ether. Schmp. 195°. Ausb. 20 mg (= 7,8 % d. Th.). $C_{24}H_{16}ClNO_5S$ (465,5) Ber.: C 61,4 H 3,44 Cl 7,6 N 3,0 O 17,2 S 6,9 Gef.: Mol.-Masse 465,466, 467 (ms), C 61,1 H 3,59 Cl 7,5 N 2,9 O 17,8 S 7,0.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation *Wolfgang Wessinger*, Tübingen 1979.
- 2 Brit. 1973.
- 3 W. Graf, E. Girod, E. Schmid und W. G. Stoll, *Helv. Chim. Acta* 42, 1097 (1959).

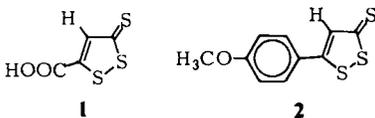
[KPh 160]

Die Identitätsprüfung von Chloralhydrat nach der Ph. Eur.Harry Auterhoff* und Najiba El-Amri¹⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle, 7400 Tübingen
Eingegangen am 22. Juni 1979

Wird eine wäßrige Chloralhydratlösung mit einer Natriumsulfidlösung versetzt, so entsteht eine Gelbfärbung, die rasch nach Rot umschlägt. Beim Stehenlassen bildet sich ein roter Niederschlag²⁾. Säuert man die Lösung an, so schlägt die Färbung von Rot nach Gelb um. Wird die saure Lösung mit warmem Petrolether ausgeschüttelt, so kristallisiert aus dem Petrolether allmählich eine rotbraune Substanz **1** aus; die Menge ist mit 0,15 %, bezogen auf Chloralhydrat, sehr gering. Die Farbreaktion ist also nur eine Nebenreaktion. Im Ansatz findet man neben unverändertem Chloralhydrat größere Mengen Formiat, Chloroform, Schwefel und verschiedene Zersetzungsprodukte.

Elementaranalyse, massenspektrometrisch ermittelte Molmasse, Carboxylgruppencharakter, Disulfidgruppierung, IR- und NMR-Spektrum von **1** sprechen für die Struktur eines 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thions³⁾:



Da Versuche, **1** zu synthetisieren, nicht zu einem einheitlichen Produkt führten, wurden die spektralen Daten von **1** mit denjenigen des gut zugänglichen Anetholtrithions (**2**) verglichen und gute Übereinstimmung gefunden¹⁾.

Bei der Reaktion von Chloralhydrat mit Natriumsulfid entsteht neben **1** auch stets eine gelbe Substanz **3**, die nach dem Ansäuern des Ansatzes zusammen mit **1** mit Benzol extrahiert werden kann. **3** wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie isoliert. Es zeigte sich, daß sich beim Stehenlassen **3** zum Teil in **1** umwandelt. Massenspektrometrisch wurde eine Molmasse bestimmt, die um 78 höher lag als für **1**; dies entspricht einer