

Karl Sturm, Walter Siedel, Rudi Weyer und Heinrich Ruschig

Zur Chemie des Furosemids, I<sup>1)</sup>

## Synthesen von 5-Sulfamoyl-anthranilsäure-Derivaten

Aus den Farbwerken Hoechst AG, Frankfurt (Main)

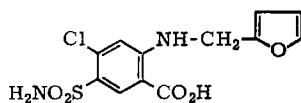
(Eingegangen am 18. Juni 1965)



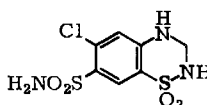
2,4-Dihalogen-5-sulfamoyl-benzoesäuren und deren funktionelle Derivate reagieren bei erhöhten Temperaturen mit primären und sekundären Aminen, ferner auch mit Ammoniak und Hydrazin, unter Austausch eines Halogenatoms gegen den Rest der betreffenden Basen. Einige der Kondensationsprodukte, insbesondere die 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-[furyl-(2-methyl)]-anthranilsäure (1)<sup>1)</sup>, zeichnen sich durch eine hohe saluretische und diuretische Aktivität aus.



Im Rahmen unserer pharmakologischen Forschung auf dem Sulfonamidgebiet fanden wir 1959 in dem Anthranilsäurederivat **1** ein hochwirksames Saludiuretikum, das sich sowohl hinsichtlich der Struktur als auch der Wirkungsqualität von dem Benzothiadiazinderivat **2**<sup>2)</sup>, dem Grundtyp einer Reihe moderner Sulfamoyl-Saluretika, wesentlich unterscheidet.



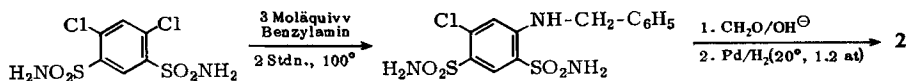
**1** (Furosemid)



**2** (Hydrochlorothiazid)

Die Auffindung des Furosemids geht zurück auf ein 1958 in unseren Laboratorien entwickeltes Verfahren zur Herstellung *N*-substituierter 5-Halogen-2,4-disulfamoyl-aniline<sup>3)</sup>, das nachstehend an Hand eines auch praktisch wichtigen Beispiels erläutert wird.

### Schema 1



1) Chemische Kurzbezeichnung: Furosemid (generic name: Furosemide); Handelspräparat LASIX® der Farbwerke Hoechst AG.

2) G. de Stevens, L. H. Werner, A. Halamandaris und S. Ricca, *Experientia* [Basel] **14**, 463 (1958).

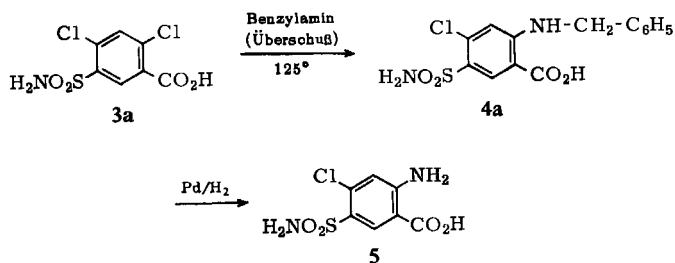
3) *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. W. Siedel, K. Sturm und R. Weyer), Dtsch. Bundes-Pat. 1 119 290 (7. 11. 1959/12. 7. 1962), C. A. **56**, 12805 b (1962) und 1 140 196 (23. 8. 1960/12. 6. 1963), C. A. **58**, 10127 b (1963).

Das später auch von anderen Arbeitsgruppen<sup>4-6)</sup> übernommene Reaktionsprinzip der ersten Verfahrensstufe ermöglichte die Darstellung zahlreicher Disulfamoyl-anilinderivate, die auf dem üblichen Weg der Disulfurierung entsprechend substituierter Aniline nicht zugänglich sind. So lassen sich beispielsweise auch Hydrazin, Phenylhydrazin, Aminosäuren und deren Amide, Aminoaldehydacetale und Hydroxyamine glatt umsetzen.

Es lag nun nahe, diese bewährte Kondensationsreaktion auch auf 2,4-Dihalogen-5-sulfamoyl-benzoesäuren zu übertragen. Der Ersatz einer Sulfamoylgruppe durch die Carboxylgruppe ließ mit großer Wahrscheinlichkeit eine etwas schwächere, doch zur Reaktion noch ausreichende Aktivierung des kernständigen Halogens erwarten. Dagegen konnte aufgrund theoretischer Überlegungen die bevorzugte Reaktionsrichtung nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden, insbesondere nicht für den Fall von zwei gleichen Halogenatomen.

Der Modellversuch mit Benzylamin (Schema 2) gab den ersten Hinweis auf die erhöhte Reaktionsfähigkeit des zur Carboxylgruppe *ortho*-ständigen Chloratoms. Als Hauptprodukt wurde das Anthranilsäurederivat **4a** isoliert. Die Identität des Hydrierungsproduktes von **4a** mit der nach *Novello*<sup>7)</sup> dargestellten 4-Chlor-5-sulfamoyl-anthranilsäure (**5**) diente als Konstitutionsbeweis (vgl. l. c. <sup>8)</sup>).

Schema 2



Zahlreiche weitere Umsetzungen gemäß Schema 3 unter Variation von Halogen- und Aminkomponente<sup>9)</sup> zeigten, daß generell, ausgehend von Verbindungen der Formel 3 mit  $X = X'$  als Hauptprodukt die Anthranilsäurederivate **4** anfallen. Da sie bedeutend schwerer löslich sind als die Isomeren **6**, ist ihre Isolierung besonders einfach.

Die notwendige Reaktionstemperatur ist erwartungsgemäß stark abhängig von der Basizität der Aminkomponente. Zum Austausch eines Chloratoms benötigt man Temperaturen zwischen  $100^\circ$  (Kondensation mit Pyrrolidin) und etwa  $200^\circ$  (Konden-

<sup>4)</sup> G. B. Jackmann, V. Petrov, O. Stephenson und A. M. Wild, J. Pharmacy Pharmacol. **12**, 648 (1960).

<sup>5)</sup> C. W. Calvert und J. Traverso, J. org. Chemistry **27**, 951 (1962).

<sup>6)</sup> A. Lespagnol, D. Bar und C. H. Mizou-Capron, Pharmac. Acta Helvetica **38**, 561 (1962).

<sup>7)</sup> Merck & Co., Inc. (Erf. F. C. Novello), Amer. Pat. 2 910 488 (22. 1. 1958/27. 10. 1959), C. A. **54**, 2271 e (1960).

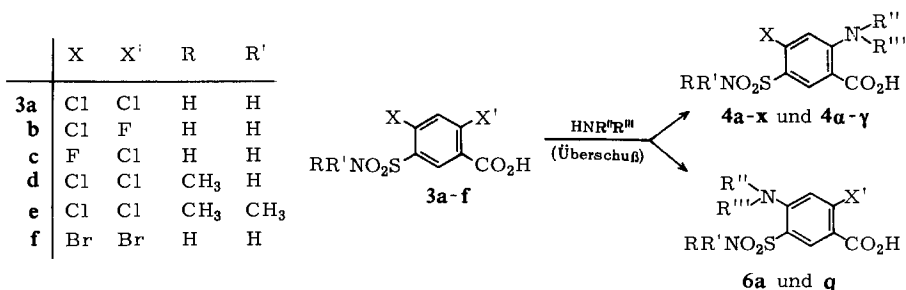
<sup>8)</sup> II. Mitteil.: W. Siedel, K. Sturm und W. Scheurich, Chem. Ber. **99**, 345 (1966), nachstehend.

<sup>9)</sup> Farbwerke Hoechst AG (Erf. K. Sturm, W. Siedel und R. Weyer), Dtsch. Bundes-Pat. 1 122 541 (28. 12. 1959/16. 8. 1962), C. A. **56**, 14032 c (1962) und 1 129 501 (17. 12. 1960/22. 11. 1962), C. A. **57**, 13 689 e (1962).

sation mit Anilin). Ein Bromatom ist etwas reaktionsfähiger als Chlor in entsprechender Position. Besonders augenfällig ist die erhöhte Reaktionsfähigkeit des Fluoratoms. Durch Übergang von Cl auf F läßt sich die Kondensationstemperatur um etwa 40° senken.

Weiterhin kann man die Reaktionsfähigkeit der Reste X erhöhen, indem man die Polarität der aktivierenden Gruppen vermindert, beispielsweise durch Veresterung oder Amidierung der Carboxylgruppe oder Mono- bzw. Dialkylierung der Sulfonamidgruppe. Allein der Übergang von einer Carbonsäure **3** auf die entsprechenden Ester, Amide und Hydrazide ist mit einer Senkung der Kondensationstemperatur von etwa 40° verbunden.

Schema 3



Substituenten für **4** und **6** (**a-c**, **e-z**, **a-gamma**: X bzw. X' = Cl; **d**: X bzw. X' = Br)

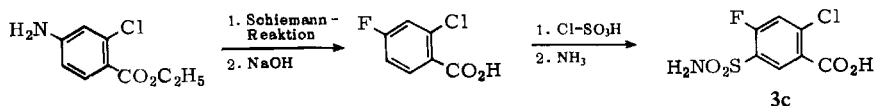
	R	R'	R''	R'''		R	R'	R''	R'''
<b>a</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>p</b>	H	H	H	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CH <sub>2</sub>
<b>b</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>q</b>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>r</b>	H	H	H	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -
<b>d</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>s</b>	H	H	H	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
<b>e</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -(2)	<b>t</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>f</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> -(4)	<b>u</b>	H	H	H	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>
<b>g</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>v</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
<b>h</b>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	<b>w</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CHBr-CH <sub>2</sub> Br
<b>i</b>	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>x</b>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>j</b>	H	H	H	CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>3</sub>	<b>y</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>k</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>z</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
<b>l</b>	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>a</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
<b>m</b>	H	H	H	Naphthyl-(1)-methyl	<b>beta</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>
<b>n</b>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	<b>gamma</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
<b>o</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>					

Andererseits stabilisiert offensichtlich der Eintritt des basischen Restes in den Kern das zweite Halogenatom, denn die für den Austausch des ersten Halogenatoms erforderliche Mindesttemperatur kann erheblich überschritten werden, ohne daß nennenswerte Mengen Diamin auftreten.

Die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit von Cl und F ermöglicht es auch, die Austauschreaktion des Schemas 3 überwiegend in Richtung auf die *p*-Amino-benzoesäurederivate **6** zu lenken, indem man von der 4-Fluor-2-chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (**3c**) ausgeht.

Die Verbindung wurde durch die nachstehende Reaktionsfolge erhalten.

Schema 4



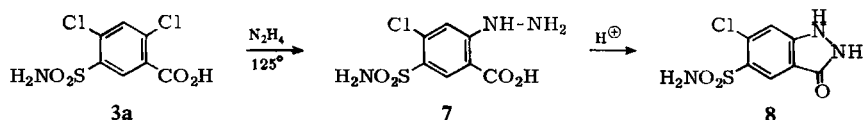
Aus der isomeren, analog Schema 4 dargestellten 2-Fluor-4-chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (**3b**) wurden durch Umsetzung mit Aminen die entsprechenden Anthranilsäurederivate in praktisch quantitativer Ausbeute synthetisiert.

Die Reaktion gemäß Schema 3 läßt sich überraschenderweise auch mit Alkylestern von **3** ausführen, ohne daß die Estergruppe aminolytisch gespalten wird. Ausgehend von 2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure-äthylester gelang sogar die Einführung von zwei Furylmethylaminoresten in den aromatischen Kern. In den Kondensationsprodukten wird die Estergruppe durch kurzes Erwärmen der Substanz in verdünnter Natronlauge auf dem Dampfbad verseift.

Ebenso leicht wie die Ester von **3** tauschen auch die entsprechenden Amide ein Halogenatom gegen basische Reste aus. Die relativ schwer löslichen Kondensationsprodukte lassen sich durch längeres Kochen in verdünnter Natronlauge glatt zu den entsprechenden Carboxylverbindungen verseifen.

Hydrazin reagiert mit der Dichlorverbindung **3a** zu dem Monohydrazinodivat **7**, das in saurer wäßriger Lösung rasch zu **8** cyclisiert (Schema 5). Die Einführung eines zweiten Hydrazinorestes in **8** ist bisher noch nicht gelungen.

Schema 5

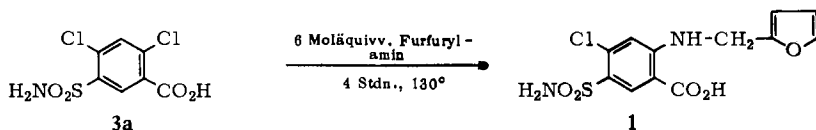


Von über hundert pharmakologisch geprüften Verbindungen der allgemeinen Formeln **4** und **6**, einschließlich der Carbonsäureester und Carbonsäureamide, zeigten nur Anthranilsäurederivate der allgemeinen Formel **4** saluretische Aktivität, insbesondere solche, in denen X = Chlor ist und die Aminogruppe ein- oder zweifach durch einen über eine Methylengruppe gebundenen aromatischen oder heteroaromatischen Rest substituiert ist. Wie bereits oben erwähnt, ist die mit Abstand wirksamste<sup>10)</sup> und daher auch am eingehendsten untersuchte Verbindung die im folgenden mit Furosemid bezeichnete 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure (**1**).

Bei der Synthese des Furosemids aus 2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (**3a**) und Furfurylamin werden unter den in Schema 6 angegebenen Reaktionsbedingungen Ausbeuten zwischen 40 und 50 % erzielt.

<sup>10)</sup> R. Muschaweck und P. Hajdú, Arzneimittel-Forsch. **14**, 44 (1964); H. Kleinfelder, Dtsch. med. Wschr. **88**, 1695 (1963).

Schema 6



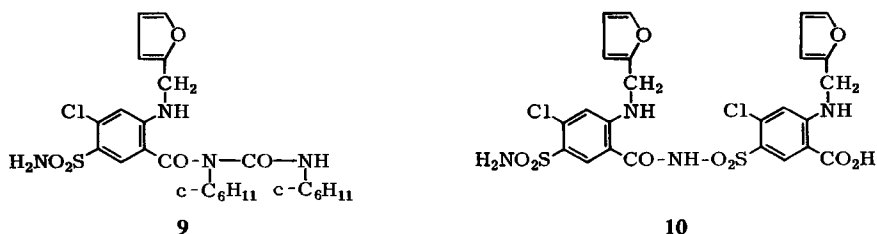
Oberhalb der angegebenen Reaktionstemperatur verharzt das Furfurylamin in einem solchen Umfang, daß die Reinigung sehr erschwert wird. Niedrigere Reaktionstemperatur und Zusatz von Lösungsmitteln führen zu unvollständigem Umsatz. Die Ausbeute an **1** läßt sich beträchtlich steigern, wenn man an Stelle von **3a** die entsprechende 2-Fluorverbindung **3b** einsetzt. Die mit einer Ausbeute von ca. 85% verlaufende Synthese von **1**, ausgehend von 2-Fluor-4-chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (**3b**) ist zugleich auch ein eindeutiger Konstitutionsbeweis.

Charakteristisch für Furosemid ist die Säurelabilität der Furylmethylaminogruppierung. Durch verdünnte Mineralsäuren wird bereits bei Raumtemperatur der Furylmethylrest langsam unter Bildung von 4-Chlor-5-sulfamoyl-anthranilsäure (**5**) abgespalten. Die kolorimetrische Erfassung dieses Spaltproduktes durch eine Diazo-reaktion kann zur quantitativen Bestimmung auch kleinster Mengen Furosemid dienen<sup>11)</sup>. Auch hydrogenolytisch läßt sich die Furylmethyl-Seitenkette in Gegenwart von Palladiummohr bei Raumtemperatur zu **5** eliminieren (vgl. l. c.<sup>8)</sup>).

Wegen der Säurelabilität der Furylmethylgruppe konnte das Carbonsäurechlorid des Furosemids nach den üblichen Methoden bisher noch nicht in reiner Form erhalten werden. Zur Überführung von **1** in die Carbonsäureamide verwendeten wir daher zunächst als aktiviertes Zwischenprodukt das gemischte Anhydrid mit einem Kohlensäure-alkylester. Das an sich einfache und allgemein anwendbare Verfahren ergab nur mäßige Ausbeuten, da offenbar die aminolytische Spaltung bevorzugt auf der Alkylseite der Anhydridgruppierung erfolgt.

Später fanden wir in dem kristallisierten symmetrischen Anhydrid des Furosemids ein geeignetes Zwischenprodukt zur Darstellung der Carbonsäureamide. Das Anhydrid bildet sich zu etwa 60% bei der Umsetzung von **1** mit der äquimolaren Menge Dicyclohexylcarbodiimid in Tetrahydrofuran. Als Nebenprodukt (10%) wurde das Additionsprodukt von **1** an das Carbodiimid, der Acylharnstoff **9**, isoliert.

Während das Säureanhydrid von **1** sich in wäßrigem Tetrahydrofuran mit Ammoniak und primären und sekundären Aminen quantitativ zu den entsprechenden Amidinen umsetzt, wird überraschenderweise beim Lösen des Anhydrids von **1** in verdünnter Natronlauge nicht **1** zurückgebildet, sondern das Anhydrid lagert sich quantitativ



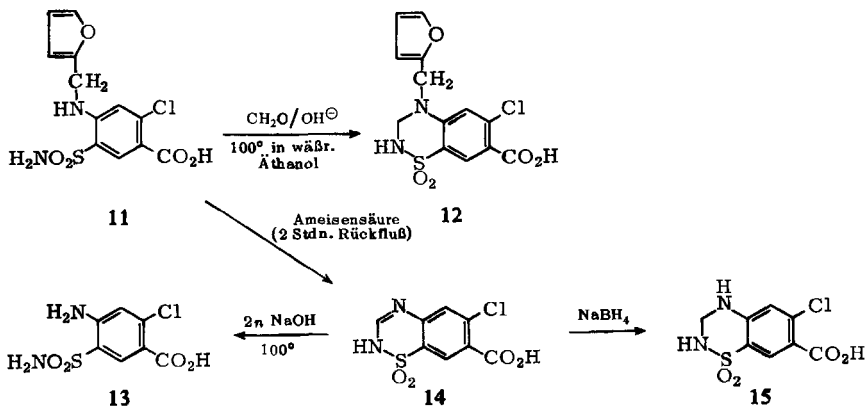
<sup>11)</sup> P. Hajdú und A. Häussler, *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 709 (1964).

zu einem Isomeren um, für das wir laut Analyse, Titrationskurve und Löslichkeitsverhalten die Formel **10** annehmen. Vor allem betrachten wir als Stütze für Formel **10** die Feststellung, daß Furosemid durch Säureanhydride und Säurechloride in Natronlauge (nicht in  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung) stets an der Sulfonamidgruppe acyliert wird. Die mit der Umlagerung verbundene Verschiebung der  $\text{S}=\text{O}$ -Banden im IR-Spektrum nach kürzeren Wellenlängen spricht ebenfalls für die Beteiligung der Sulfonamidgruppe bei der Bildung von **10**.

**9** und **10** sind saluretisch inaktiv. Zu biologisch inaktiven Derivaten führten auch die  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion des Mylesters von **1** zum entsprechenden Benzylalkohol, die *N,N'*-Diacetylierung von **1** mit Acetanhydrid in Pyridin und die Kondensation des Amids von **1** mit Formaldehyd.

Das Isomere **11** des Furosemids wurde bei der Umsetzung von 4-Fluor-2-chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (**3c**) mit überschüssigem Furfurylamin bei  $100^\circ$  erhalten. Beweisend für die Struktur dieser Verbindung ist der Ringschluß mit Formaldehyd zu dem Benzothiadiazinderivat **12**, eine Umsetzung, die alle *N*-monosubstituierten Verbindungen **6** eingehen. Eine spezielle Reaktion, in der wiederum die Säureempfindlichkeit der Furylmethylaminogruppe zum Ausdruck kommt, ist der Abbau von **11** mit Ameisensäure zu dem Benzothiadiazinderivat **14**, das durch Natriumborhydrid zu der Dihydroverbindung **15**, dem Carboxylanalogon des bekannten Saluretikums Hydrochlorothiazid (**2**) reduziert werden kann.

Durch alkalische Spaltung von **14** gelangt man zu 2-Chlor-4-amino-5-sulfamoyl-benzoesäure (**13**).



Herrn *W. Scheurich* danken wir für wertvolle experimentelle Mitarbeit.

## Beschreibung der Versuche

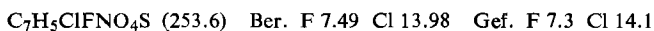
Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert. Analysenproben wurden bei 80°/0.01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

### A. 2,4-Dihalogenierte 5-Sulfamoyl-benzoesäuren der Formel 3 und Derivate

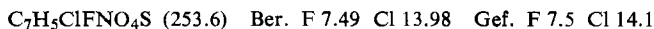
1. *2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (3a)*: 40 g *2,4-Dichlor-benzoesäure* werden bei Raumtemperatur unter Rühren in 120 ccm *Chlorsulfonsäure* eingetragen. Die Mischung wird rasch auf 155° hochgeheizt und noch 2 Stdn. bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur tropft man die hellbraune Reaktionslösung auf 1 kg Eis, läßt unter Rühren auf Raumtemperatur kommen, saugt das kristallin abgeschiedene *Sulfochlorid* ab und wäscht es mit Wasser neutral. Das feuchte gelbliche Rohprodukt (eine lufttrockene Probe schmilzt bei 167–175°, aus Chloroform/Petroläther bei 184°) wird unter Eiskühlung portionsweise in 400 ccm konz. *Ammoniak* eingetragen. Nach Stehenlassen über Nacht fällt man das Amid mit konz. Salzsäure bei pH 2 und kristallisiert es aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle um. Ausb. 39 g (69%), Schmp. 233° (Lit.<sup>12</sup>): 235–236°.

2. *2-Fluor-4-chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (3b)*: 100 g *2-Amino-4-chlor-benzoesäure-äthylester* (0.50 Mol) werden mit 300 ccm 5 n *HCl* 10 Min. auf dem Dampfbad erwärmt und die zweiphasige Mischung unter lebhaftem Rühren auf 0° abgekühlt. Die Suspension des *Hydrochlorids* diazotiert man in üblicher Weise mit 35 g *NaNO<sub>2</sub>* und versetzt die filtrierte Diazolösung mit 200 g 60-proz. *Tetrafluoroborsäure*. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei 0° wird das *Diazoniumtetrafluoroborat* abgesaugt, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet. Ausb. 116 g (78%), Zers.-P. 147°. Zur Spaltung wird es in einem 2-l-Rundkolben mit freier Flamme erwärmt, bis die BF<sub>3</sub>-Entwicklung beendet und eine klare gelbbraune Schmelze entstanden ist. Den rohen *2-Fluor-4-chlor-benzoesäure-äthylester* verseift man durch 1 stdg. Erhitzen mit der Lösung von 40 g *KOH* in 200 ccm 50-proz. Äthanol unter Rückfluß, fällt die Carbonsäure mit 2 n *HCl* aus und kristallisiert sie aus 30-proz. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle um. Ausb. 48 g (70%), Schmp. 203–204°.

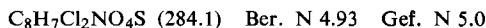
35 g *2-Fluor-4-chlor-benzoesäure* werden analog Versuch 1. mit *Chlorsulfonsäure* und nachfolgend mit *Ammoniak* umgesetzt und das Rohprodukt aus 80-proz. Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 26 g (51%), Schmp. 242–243°.



3. *4-Fluor-2-chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (3c)*: 100 g *2-Chlor-4-amino-benzoesäure-äthylester* werden analog 2. über das *Diazoniumtetrafluoroborat* (Zers.-P. 125°) und *4-Fluor-2-chlor-benzoesäure* (Schmp. 180–181°) in 3c übergeführt. Rohausb. 27 g (21%), Schmp. 242–244°. Aus Wasser Schmp. 246°.



4. *2,4-Dichlor-5-methylsulfamoyl-benzoesäure (3d)*: Analog 1. mit 400 ccm 10-proz. wäbr. *Methylamin*-Lösung an Stelle des Ammoniaks. Ausb. 34 g (57%) (aus 50-proz. Äthanol), Schmp. 200°.



5. *2,4-Dichlor-5-dimethylsulfamoyl-benzoesäure (3e)*: Analog 1. mit 400 ccm 15-proz. wäbr. *Dimethylamin*-Lösung an Stelle des Ammoniaks. Aus wäbr. Äthanol Schmp. 182°, Ausb. 39 g (62%).



6. *2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure-methylester (3a, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> statt CO<sub>2</sub>H)*: 27 g 3a werden mit 35 ccm *SOCl<sub>2</sub>* 1 Stde. zum Sieden erhitzt und das überschüss. *SOCl<sub>2</sub>* dann i. Vak.

<sup>12</sup> G. B. Jackmann, V. Petrov, O. Stephenson und A. M. Wild, J. Pharmacy Pharmacol. 14, 679 (1962).

abgezogen. Den Rückstand löst man in 100 ccm *Methanol*, tropft in die Lösung unter Eiskühlung und Rühren *Triäthylamin* bis zur schwach alkalischen Reaktion ein, läßt auf Raumtemperatur kommen und fällt den *Ester* durch Zugabe von 300 ccm Wasser aus. Aus 80-proz. Äthanol Schmp. 202°, Ausb. 21.6 g (76%).

$C_8H_7Cl_2NO_4S$  (284.1) Ber. N 4.93 1 OCH<sub>3</sub> 10.92 Gef. N 4.9 OCH<sub>3</sub> 10.7

7. *2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure-äthylester (3a, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> statt CO<sub>2</sub>H)*: Darstellung analog 6. Aus Äthanol Schmp. 116°, Ausb. 23 g (77%).

$C_9H_9Cl_2NO_4S$  (298.1) Ber. N 4.70 1 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 15.12 Gef. N 4.7 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 15.0

8. *2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure-amid (3a, CONH<sub>2</sub> statt CO<sub>2</sub>H)*: 27 g **3a** werden mit *Thionylchlorid* umgesetzt (Versuch 6.) und das rohe *Carbonsäurechlorid* in 100 ccm Tetrahydrofuran in 200 ccm konz. wäbr. *Ammoniak* eingerührt. Man engt dann auf dem Dampfbad auf die Hälfte ein und fällt das *Amid* mit Salzsäure aus (pH 4.0). Aus 80-proz. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle Ausb. 16 g (59%), Schmp. 208–210°.

$C_7H_6Cl_2N_2O_3S$  (269.1) Ber. N 10.41 Gef. N 10.4

9. *2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure-äthylamid (3a, CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> statt CO<sub>2</sub>H)*: Analog 8. mit 100 ccm 40-proz. wäbr. *Äthylamin*-Lösung. Aus Äthanol Schmp. 214°, Ausb. 21 g (70%).

$C_9H_{10}Cl_2N_2O_3S$  (297.2) Ber. N 9.43 Gef. N 9.4

10. *2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure-n-butylamid (3a, CONHC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> statt CO<sub>2</sub>H)*: In Versuch 8. verwendet man an Stelle des Ammoniaks eine Lösung von 40 ccm *n-Butylamin* in 100 ccm 80-proz. Tetrahydrofuran und kristallisiert das durch Eindampfen der Reaktionslösung und Verreiben des Rückstandes mit 200 ccm 1 *n* HCl erhaltene Rohprodukt aus 90-proz. Äthanol um. Ausb. 23 g (71%), Schmp. 180°.

$C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_3S$  (325.2) Ber. N 8.62 Gef. N 8.7

11. *2-Fluor-4-chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure-methylester (3b, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> statt CO<sub>2</sub>H)*: Die Lösung von 25.3 g **3b** in 250 ccm *Methanol* wird mit einer äther. Lösung von *Diazomethan* (1.05 Mol-Äquivv.) versetzt. Nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemperatur engt man auf ein Drittel ein und schüttelt mit 200 ccm *n* NaHCO<sub>3</sub> durch. Der kristallin abgeschiedene *Ester* wird mit Wasser gewaschen und auf dem Dampfbad getrocknet. Ausb. 23.5 g (88%), Schmp. 163–164°.

$C_8H_7ClFNO_4S$  (267.6) Ber. 1 OCH<sub>3</sub> 11.60 Gef. OCH<sub>3</sub> 11.8

12. *2,4-Dibrom-5-sulfamoyl-benzoesäure (3f)*: Aus 56 g *2,4-Dibrom-benzoesäure* werden analog 1. 36 g eines zwischen 230 und 233° schmelzenden Rohproduktes erhalten. Aus wäbr. Dimethylformamid Schmp. 243°.

$C_7H_5Br_2NO_4S$  (359.0) Ber. Br 44.52 N 3.90 Gef. Br 44.1 N 3.9

## B. Austausch des Halogens der 5-Sulfamoyl-benzoesäuren der Formel 3 gegen Amine

*Allgemeine Vorschrift*: Die 2,4-Dihalogen-5-sulfamoyl-benzoesäuren **3** werden mit 3–10 Äquivv. eines Amins — mit oder ohne Lösungsmittel — auf die angegebene Temperatur erwärmt. Bei Temperaturen oberhalb des Siedepunktes einer der Reaktionspartner oder des Lösungsmittels setzt man im Autoklaven unter Stickstoff um. Durch Eingießen der Reaktionslösung in überschüss. verd. Salzsäure wird das Kondensationsprodukt abgeschieden und unter Verwendung von Entfärbungskohle umkristallisiert.

### 13. *4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure (1)*

a) Die Lösung von 25.3 g **3b** in 50 g *Furfurylamin* wird 2 Stdn. auf 95° erwärmt. Dann verdünnt man mit 500 ccm Wasser und fällt das Kondensationsprodukt bei 0° mit Eisessig aus. Aus wäbr. Äthanol Zers.-P. 208°. Ausb. 28 g (85%).

$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  (330.8) Ber. Cl 10.72 N 8.47 Gef. Cl 10.7 N 8.5



b) 50 g **3a** werden mit 100 g *Furfurylamin* 4 Stdn. auf 130° erwärmt und die Mischung in 1 l eiskalte 10-proz. Essigsäure eingerührt. Das gelbliche Rohprodukt nimmt man in 500 ccm 1 n NaOH auf, entfärbt die Lösung bei 70–80° mit Aktivkohle, fällt die Säure bei 0° mit Eisessig aus und kristallisiert sie aus wäbr. Äthanol um. Ausb. 26 g (42%), Zers.-P. 205°.

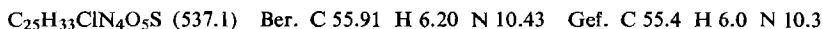
**1** löst sich klar in der äquiv. Menge warmem 1 n  $\text{NaHCO}_3$ . Bei 0° kristallisiert aus dieser Lösung das *Mononatriumsalz*. Nach Trocknen bei 50°/0.01 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  ist es wasserfrei. Oberhalb von 245° zunehmende Zers. unter Schwarzfärbung.



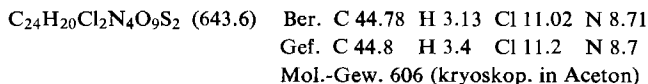
*Alkalibeständigkeit*: 1.0 g **1**, in 10 ccm 1 n NaOH 1 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt und dann mit Essigsäure ausgefällt, zeigt keine Veränderung (Cl-Gehalt, Zers.-P., UV- und IR-Spektrum).

*Säurespaltung*: 3.3 g **1** werden mit 50 ccm 1 n HCl 1 Stde. rückfließend erhitzt. Man filtriert heiß vom ungelösten braunen Harz ab und beläßt das Filtrat 2 Tage bei 0°. Die bräunliche kristalline Fällung (0.4 g, Zers.-P. 245–255°) wird zweimal aus verd. Äthanol umkristallisiert. Zers.-P. 265°, IR-spektroskopisch übereinstimmend mit **5** (s. Versuch 63).

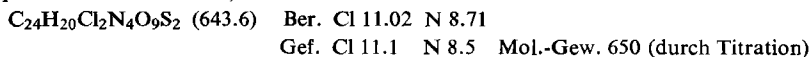
14. *N-[4-Chlor-5-sulfamoyl-2-(furyl)-(2-methylamino)-benzoyl]-dicyclohexylharnstoff(9)*: Zu der Lösung von 66.2 g **1** in 600 ccm Tetrahydrofuran gibt man 41.2 g *Dicyclohexylcarbodiimid*. Nach eintägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß zerstört man das nicht umgesetzte Carbodiimid durch Zugabe von 10 ccm Eisessig, saugt den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und dampft das Filtrat ein. Den Rückstand extrahiert man mit 800 ccm siedendem Äthanol, saugt heiß von dem ungelösten kristallinen Säureanhydrid von **1** ab und engt die Lösung auf ein Drittel ein. Über Nacht scheiden sich bei +10° farblose Kristalle von **9** ab. Ausb. 11 g (10%), Schmp. 163–165°.



15. *4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2-methyl)-anthranilsäure-anhydrid]*: Das in siedendem Äthanol unlösliche Reaktionsprodukt aus 14. löst man in 200 ccm warmem Dimethylformamid, gibt zu der filtrierten Lösung portionsweise 200 ccm Wasser und läßt 3 Stdn. bei Raumtemperatur kristallisieren. Nach Waschen mit 50-proz. Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß getrocknet. 38 g (59%) blaßgelbe Prismen, Zers.-P. 183–185°.



16. *Isomerisierungsprodukt des Säureanhydrids von 1 (Formelvorschlag 10)*: 7.0 g des *Anhydrids* aus 15. werden in 70 ccm 2 n NaOH gelöst. Nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur stellt man die Lösung mit 2 n HCl auf pH 2 ein und trennt die amorphe Fällung dekantierend ab. Durch Lösen in 25 ccm Äthanol und vorsichtiges Füllen mit 50 ccm Wasser (anreiben!) wird die Verbindung kristallin erhalten. Ausb. 4.8 g (68%) farblose Prismen, die sich oberhalb von 210° unter Schwarzfärbung zersetzen. Leicht löslich in kaltem 1 n  $\text{NaHCO}_3$ . S=O-Banden im IR-Spektrum (KBr) bei 1342 (1325) und 1166 (1140)/cm (in Klammern die entsprechenden Werte für **1**).



1 g des *Anhydrids* von **1** wird mit 10 ccm 20-proz. wäbr. *Ammoniak* 15 Min. bei 80° gerührt. Der ungelöste Anteil schmilzt nach dem Umkristallisieren aus wäbr. Dimethylformamid bei 217° und ist identisch mit *4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2-methyl)-anthranilsäure-amid]*, s. 19. (IR-Spektrum, Misch-Schmp.). Aus dem wäbr.-ammoniakalischen Filtrat wird durch Essigsäure **1** ausgefällt.

17. 4-Chlor-5-sulfamoyl-2-[furyl-(2)-methylamino]-benzylalkohol (**1**,  $\text{CH}_2\text{OH}$  statt  $\text{CO}_2\text{H}$ ): 6.9 g *Methylester* von **1** (s. unter 24.) werden in 50 ccm Dioxan mit 3.0 g  $\text{LiAlH}_4$  im offenen Kolben auf dem Dampfbad erwärmt, bis etwa bei  $90^\circ$  eine heftige Reaktion einsetzt. Sobald die Gasentwicklung beendet ist, extrahiert man das halb feste, gelbliche Reaktionsgemisch mit 200 ccm siedendem Äthanol, engt die filtrierte Lösung auf 80 ccm ein, versetzt sie mit 200 ccm Wasser und läßt über Nacht bei Raumtemperatur kristallisieren. 2.8 g (44%) blaßgelbe Kristalle, Schmp.  $155-156^\circ$ . Aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle farblose Prismen vom Schmp.  $157^\circ$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$  (316.8) Ber. C 45.49 H 4.14 N 8.84 Gef. C 45.6 H 4.3 N 9.0

18. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-N,N'-diacetyl-anthranilsäure (*Diacetylderivat* von **1**): 25 g **1** werden mit 25 ccm *Acetanhydrid* in 100 ccm Pyridin eine Stde. auf dem Dampfbad erwärmt. Die mit 500 ccm Wasser verdünnte Reaktionsmischung stellt man mit 2 n HCl auf pH 3.0 und läßt das *Diacetylderivat* über Nacht bei Raumtemperatur kristallisieren. 24.2 g (76%) schwach rötliches Pulver vom Zers.-P.  $203-204^\circ$ . Aus Äthanol Zers.-P.  $205-206^\circ$ . Die Verbindung ist in warmer 1 n  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung klar löslich und wird daraus bei pH 3 unverändert wieder gefällt.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$  (418.8) Ber. C 45.88 H 3.61 N 6.69 Gef. C 46.2 H 3.8 N 6.6

19. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure-amid (**1**,  $\text{CONH}_2$  statt  $\text{CO}_2\text{H}$ ): In die auf  $-5^\circ$  abgekühlte Lösung von 16.5 g **1** und 7.6 ccm *Triäthylamin* in 100 ccm trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei  $-5^\circ$  unter Rühren 5.2 ccm *Chlorameisensäure-äthylester*. Man läßt noch 5 Min. bei  $0^\circ$  reagieren und gießt die Lösung dann in 100 ccm eiskaltes, konz., wäßr. *Ammoniak* ein. Die Mischung wird auf ein Drittel eingengt und das abgeschiedene *Amid* aus wäßr. Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 2.4 g (14%), Zers.-P.  $223^\circ$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$  (329.8) Ber. N 12.74 Gef. N 12.8

*Verseifung*: 4.0 g des *Amids* werden in 40 ccm 1 n *NaOH* 1 Stde. rückfließend erhitzt. Man verdünnt dann mit 60 ccm Wasser, stellt mit Eisessig auf pH 8.0, filtriert und fällt die *Carbonsäure 1* durch 2 n HCl bei pH 3.0 aus. 1.9 g (47%) farblose Prismen vom Zers.-P.  $204-205^\circ$ .

20. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure-n-butylamid (**1**,  $\text{CONHC}_4\text{H}_9$  statt  $\text{CO}_2\text{H}$ ): 9.8 g des unter 10. gewonnenen *Butylamids* werden in 20 ccm *Furfurylamin* 3 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt und das mit verd. Essigsäure gefällte Kondensationsprodukt zweimal aus Äthanol umkristallisiert. 8.5 g (73%) farblose Prismen, Schmp.  $180$  bis  $181^\circ$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$  (385.9) Ber. N 10.89 Gef. N 11.0

21. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure-benzylamid (**1**,  $\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  statt  $\text{CO}_2\text{H}$ ): Die Lösung von 6.5 g *Säureanhydrid* von **1** in 30 ccm Tetrahydrofuran versetzt man mit 30 ccm *Benzylamin* und beläßt die Mischung 30 Min. bei Raumtemperatur. Das durch Zugabe von 70 ccm Wasser ausgefällte Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert. 3.9 g (93%) farblose Prismen vom Schmp.  $195-197^\circ$  (Gelbfärbung).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$  (419.9) Ber. N 10.01 Gef. N 10.2

22. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure-[N<sup>β</sup>,N<sup>β</sup>-pentamethylen-hydrazid] (**1**,  $\text{CONHC}_5\text{H}_{10}$  statt  $\text{CO}_2\text{H}$ ): Analog 21. mit 3.0 g N,N-Pentamethylen-hydrazin an Stelle des Benzylamins. Aus 70-proz. Äthanol Schmp.  $196-197^\circ$ , Ausb. 1.3 g (31%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$  (412.9) Ber. C 49.45 H 5.13 N 13.57 Gef. C 49.8 H 5.3 N 13.6

23. N-[4-Chlor-5-sulfamoyl-2-(furyl-(2)-methylamino)-benzoyl]-glycin (**1**,  $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$  statt  $\text{CO}_2\text{H}$ ): Analog 21. mit 3.0 g frisch dargestelltem *Glycin-äthylester* an Stelle des Benzylamins. Das Acylderivat kristallisiert aus Äthanol in farblosen Prismen. Ausb. 2.2 g (53%), Schmp.  $176^\circ$ . Zur *Verseifung* der Estergruppe beläßt man es in 15 ccm 1 n *NaOH* 1 Stde. bei

25° und stellt die Lösung dann mit 1 *n* HCl auf pH 3 ein. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur saugt man die kristalline Fällung ab, wäscht mit Wasser und trocknet auf dem Dampfbad. Ausb. 1.7 g (83%), Zers.-P. 203°.

$C_{14}H_{14}ClN_3O_6S$  (387.8) Ber. N 10.84 Gef. N 10.9

24. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure-methylester (1,  $CO_2CH_3$  statt  $CO_2H$ ): Zu der Lösung von 33 g 1 in 100 ccm Tetrahydrofuran gibt man äther. Diazomethan-Lösung in geringem Überschuß (ca. 200 ccm). Nach 5 Min. entfärbt man die hellgelbe Mischung durch Zugabe einiger Tropfen Eisessig, verdünnt mit Äther auf 400 ccm und läßt den Ester über Nacht bei 0° kristallisieren. 25 g (72%) farblose Prismen, Schmp. 184–185°.

$C_{13}H_{13}ClN_2O_5S$  (344.8) Ber. 1 OCH<sub>3</sub> 9.00 Gef. OCH<sub>3</sub> 8.9

25. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure-äthylester (1,  $CO_2C_2H_5$  statt  $CO_2H$ ): 8.9 g 3a,  $CO_2C_2H_5$  statt  $CO_2H$  (s. unter 7.), werden in 25 ccm Furfurylamin 1 Stde. auf 90° erwärmt. Das durch Zugabe von 200 ccm 10-proz. Essigsäure abgeschiedene Rohprodukt (10.6 g = 98%) wird aus Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Nadelchen vom Schmp. 152–154°. Nochmals aus Äthanol Schmp. 165 bis 167°.

$C_{14}H_{15}ClN_2O_5S$  (358.8) Ber. Cl 9.88 N 7.76 1 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 12.56  
Gef. Cl 10.1 N 7.8 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 11.9

*Konstitutionsbeweis:* 0.1 g des vorstehenden Äthylesters werden in 2 ccm 2 *n* NaOH 10 Min. auf 70° erwärmt, das Verseifungsprodukt durch Zugabe von Eisessig ausgefällt und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Zers.-P. 208°, IR-spektrometrisch mit 1 übereinstimmend.

26. 4-[Furyl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure: 8.9 g 3a,  $CO_2C_2H_5$  statt  $CO_2H$ , werden mit 25 ccm Furfurylamin 2 Stdn. auf 115° erwärmt. Das beim Eingießen in verd. Essigsäure abgeschiedene Kondensationsprodukt wird zweimal aus Äthanol umkristallisiert (4.6 g, Schmp. 134–136°) und durch kurzes Erwärmen in 30 ccm 2 *n* NaOH auf 60–70° verseift. Die Säure wird mit Eisessig bei pH 5 abgeschieden, aus 1 *n* NaHCO<sub>3</sub> umgefällt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (22%), Zers.-P. 217°.

$C_{16}H_{17}N_3O_6S$  (379.4) Ber. N 11.08 Gef. N 11.0

27. 7-Chlor-6-sulfamoyl-1-[furyl-(2)-methyl]-4-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin: Die Mischung von 3.3 g 1,  $CONH_2$  statt  $CO_2H$  (s. unter 19.), 40 ccm Äthanol, 2.0 ccm 1 *n* NaOH und 1.2 ccm 30-proz. wäbr. Formaldehyd-Lösung wird rückfließend erhitzt. Aus der anfangs klaren Mischung scheidet sich nach einigen Min. das Kondensationsprodukt bereits in der Wärme kristallin ab. Nach 30 Min. kühlt man auf Raumtemperatur, stellt mit 1 *n* HCl pH 7.0 ein, saugt nach kurzem Stehenlassen bei 0° ab und kristallisiert aus Dimethylformamid/Wasser um. 2.3 g (67%) farblose Prismen, Zers.-P. 245°.

$C_{13}H_{12}ClN_3O_4S$  (341.8) Ber. N 12.30 Gef. N 12.3

28. 4-Brom-5-sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure (1, Br statt Cl): Durch Kondensation von 18 g 3f mit 36 g Furfurylamin bei 125° (2 Stdn.). Das braune, amorphe Kondensationsprodukt wird durch Extraktion mit heißem 1 *n* NaHCO<sub>3</sub> von Harzen befreit und dann aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3.4 g (18%), Zers.-P. 216°.

$C_{12}H_{11}BrN_2O_5S$  (375.2) Ber. Br 21.30 Gef. Br 21.5

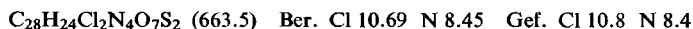
29. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-benzyl-anthranilsäure (4a)

a) Aus 27 g 3a und 42 ccm Benzylamin in Glykol-monomethyläther (3 Stdn. unter Rückfluß). Rohausb. 26 g, Zers.-P. 232–235°. Aus Äthanol 16 g (47%) farblose Prismen, Zers.-P. 244–245°.

$C_{14}H_{13}ClN_2O_4S$  (340.8) Ber. Cl 10.40 N 8.22 Gef. Cl 10.4 N 8.3

b) 8.9 g **3b** werden mit 20 ccm *Benzylamin* 1.5 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Das beim Eingießen der Reaktionslösung in 250 ccm 10-proz. Essigsäure abgeschiedene Kondensationsprodukt wird aus 250 ccm 1 *n* NaHCO<sub>3</sub> mit 2 *n* HCl gefällt, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet. Ausb. 11.8 g farbloses Pulver (quantitativ), Zers.-P. 238–240°. Aus Äthanol Zers.-P. 244°. Die Verbindung enthält kein Fluor und stimmt im IR-Spektrum mit dem gemäß a) erhaltenen Produkt überein.

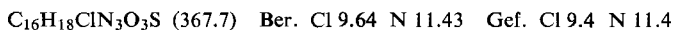
30. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-benzyl-anthranilsäure-anhydrid (*Anhydrid von 4a*): 68.2 g **4a** werden analog den Beispielen 14. und 15. mit *Dicyclohexylcarbodiimid* umgesetzt und das gebildete *Anhydrid* aus Dimethylformamid/Wasser umgefällt. Ausb. 41 g (62%) hellgelbe Nadelchen vom Zers.-P. 207°.



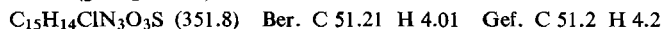
31. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-benzyl-anthranilsäure-amid (**4a**, CONH<sub>2</sub> statt CO<sub>2</sub>H): Zu der Lösung von 34.1 g **4a** in 100 ccm Dioxan tropft man bei 80° unter Rühren 20.0 ccm *Thionylchlorid* und rührt anschließend noch 15 Min. bei dieser Temperatur. Aus der auf Raumtemperatur abgekühlten gelben Reaktionslösung wird das Carbonsäurechlorid durch 300 ccm Petroläther als Öl gefällt, das beim Verreiben mit frischem Petroläther durchkristallisiert. Das Rohprodukt trägt man unter Eiskühlung und Rühren portionsweise in eine Mischung von 150 ccm Tetrahydrofuran und 200 ccm konz. *Ammoniak* ein, zieht dann überschüss. *Ammoniak* und die Hauptmenge des Tetrahydrofurans i. Vak. ab, verdünnt mit 300 ccm Wasser und läßt einige Stdn. bei 0° kristallisieren. Das schwach gefärbte *Amid* wird aus Dimethylformamid/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. 23.0 g (68%) farblose Prismen, Schmp. 224°.



32. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-benzyl-anthranilsäure-äthylamid (**4a**, CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> statt CO<sub>2</sub>H): 18.0 g **3a**, CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> statt CO<sub>2</sub>H, werden in 40 ccm *Benzylamin* 2 Stdn. auf 110° erwärmt und das durch Eingießen in 200 ccm 2 *n* HCl abgeschiedene Kondensationsprodukt aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 251–252°. Die Verbindung gibt mit dem über das Anhydrid von **4a** dargestellten Äthylamid keine Schmp.-Depression.



33. 7-Chlor-6-sulfamoyl-1-benzyl-4-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin: Durch Kondensation von 3.4 g **4a**, CONH<sub>2</sub> statt CO<sub>2</sub>H, mit *Formaldehyd* analog Beispiel 27. erhält man nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser 3.0 g (85%) farblose Prismen vom Schmp. 244–245° (geringe Zers.).



*Katalytische Abspaltung der Benzylgruppe*: 3.0 g des vorstehenden *Chinazolinons* in 60 ccm Dimethylformamid werden in Gegenwart von Palladiummohr in der Schüttelzelle bei Raumtemperatur hydriert. Innerhalb von 10 Min. wird die ber. Menge *Wasserstoff* aufgenommen, und das Hydrierungsprodukt fällt aus. Man bringt es durch Erwärmen wieder in Lösung, saugt vom Katalysator ab und versetzt das Filtrat mit 300 ccm Wasser. Nach 3 stdg. Stehenlassen saugt man das 7-Chlor-6-sulfamoyl-4-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin ab und trocknet auf dem Dampfbad. Ausb. 1.9 g (85%), Schmp. 256–258° (geringe Zers.). Die Verbindung gibt mit dem nach *Cohen*<sup>13)</sup> dargestellten Produkt keine Schmp.-Depression.

34. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-benzyl-anthranilsäure-methylester (**4a**, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> statt CO<sub>2</sub>H): Die Suspension von 10 g **4a** in 200 ccm *Methanol* wird bei Raumtemperatur mit HCl ge-

<sup>13)</sup> E. Cohen, B. Klarberg und J. R. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2731 (1960).

sättigt. Nach Stehenlassen über Nacht dampft man ein, verreibt den Rückstand mit 200 ccm 1 *n* NaHCO<sub>3</sub> und kristallisiert den ungelösten Ester aus wäbr. Dimethylformamid um. Ausb. 5.2 g (50%), Schmp. 188°.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (354.8) Ber. Cl 10.00 N 7.90 Gef. Cl 10.1 N 8.0

35. 4-Chlor-5-methylsulfamoyl-*N*-benzyl-anthranilsäure (4b): Aus 28.4 g 3d analog Versuch 29. a). Aus 95-proz. Äthanol Schmp. 238°, Ausb. 25 g (70%).

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (354.8) Ber. N 7.90 Gef. N 7.9

36. 4-Chlor-5-dimethylsulfamoyl-*N*-benzyl-anthranilsäure (4c): Aus 29.8 g 3e analog Versuch 29. a). Aus 50-proz. Äthanol Schmp. 206°. Ausb. 10 g (27%).

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (368.8) Ber. N 7.60 Gef. N 7.6

37. 4-Brom-5-sulfamoyl-*N*-benzyl-anthranilsäure (4d): Analog Versuch 29. a) unter Verwendung von 36 g 3f. Das gelbbraune amorphe Rohprodukt wird zweimal aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. 19 g (49%) farblose Prismen, Zers.-P. 247°.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (385.2) Ber. Br 20.75 N 7.27 Gef. Br 20.7 N 7.4

38. 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-[2-methoxy-benzyl]-anthranilsäure (4e): Aus 13.5 g 3a und 21 g 2-Methoxy-benzylamin in Glykol-monomethyläther (4 Stdn., Rückfluß). Aus wäbr. Äthanol Schmp. 220°, Ausb. 5.0 g (27%).

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (370.8) Ber. N 7.56 Gef. N 7.5

39. 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-[4-methyl-benzyl]-anthranilsäure (4f): Aus 10.8 g 3a und 16 ccm 4-Methyl-benzylamin in Glykol-monomethyläther (4 Stdn., Rückfluß). Aus wäbr. Äthanol Schmp. 230–231°, Ausb. 5.0 g (35%).

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (354.8) Ber. N 7.90 Gef. N 8.1

40. 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-methyl-*N*-benzyl-anthranilsäure (4g): Umsetzung von 10.8 g 3a mit 17.0 g *N*-Methyl-benzylamin in Diäthylenglykol-dimethyläther (2 Stdn., Rückfluß). Aus 50-proz. Äthanol farblose Prismen vom Zers.-P. 202°, Ausb. 6.0 g (42%).

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (354.8) Ber. Cl 10.00 N 7.90 Gef. Cl 9.8 N 8.0

41. 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-[thenyl-(2)]-anthranilsäure (4h): Aus 25.3 g 3b und 56 g frisch dest. Thenyl-(2)-amin analog Versuch 29. b). Aus wäbr. Äthanol 30.2 g (87%) farblose Prismen vom Zers.-P. 201°.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (346.8) Ber. Cl 10.22 S 18.49 Gef. Cl 10.3 S 18.2

42. 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-*N*-dibenzyl-anthranilsäure (4i): 26.7 g Methyl ester von 3b (s. unter 11.) werden mit 100 g Dibenzylamin 3 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt und die klare Reaktionslösung dann in 1 *l* 1 *n* Essigsäure eingerührt. Zur Verseifung erwärmt man das kristallin abgeschiedene Kondensationsprodukt in 500 ccm 0.5 *n* NaOH 15 Min. auf 100°, entfärbt die blaßgelbe Lösung mit Aktivkohle und fällt das Endprodukt mit verd. Salzsäure aus. Es ist nach Waschen mit Wasser analysenrein. Ausb. 36.6 g (85%), Zers.-P. 206°.

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (430.9) Ber. Cl 8.22 N 6.50 Gef. Cl 8.2 N 6.6

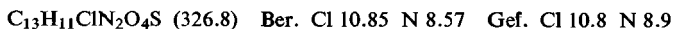
43. 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-[1-phenyl-äthyl]-anthranilsäure (4j): Aus 5.4 g 3a und 8 g 1-Phenyl-äthylamin in Glykol (3 Stdn., 150°). Aus Äthanol/Wasser Schmp. 191–193°, Ausb. 0.5 g (7%).

44. 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-[2-phenyl-äthyl]-anthranilsäure (4k): Aus 10.8 g 3a und 25 ccm 2-Phenyl-äthylamin in Diäthylenglykol-dimethyläther (2 Stdn., Rückfluß). Das mit verd.

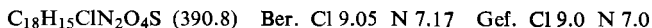
Salzsäure gefällte Kondensationsprodukt ist ein gelbes Harz. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol 12.2 g (86%) gelbliche Prismen, die sich zwischen 195 und 205° zersetzen. Nochmals aus Äthanol Zers.-P. 215°.



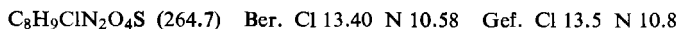
45. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-phenyl-anthranilsäure (4l): 10 g 3a werden mit 30 ccm Anilin 12 Stdn. rückfließend erhitzt. Nach Fällern mit 200 ccm 2n HCl und Umkristallisieren aus 40-proz. Methanol Zers.-P. 245°. Ausb. 5.7 g (47%).



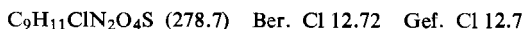
46. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[naphthyl-(1)-methyl]-anthranilsäure (4m): 5.1 g 3b werden mit 6.3 g [Naphthyl-(1)-methyl]-amin in 15 ccm Pyridin 2 Stdn. rückfließend erhitzt. Das nach Verdünnen mit Wasser durch HCl bei pH 3 abgeschiedene Kondensationsprodukt fällt man aus 200 ccm 0.5 n NaOH unter Verwendung von Aktivkohle um. Aus 90-proz. Äthanol Ausb. 6.3 g (81%), Zers.-P. 222–223°. Die Verbindung löst sich leicht in kalter 1 n NaOH, kaum in heißem 1 n NaHCO<sub>3</sub>.



47. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-methyl-anthranilsäure (4n): Aus 27 g 3a und 200 ccm 10-proz. wäbr. Methylamin-Lösung bei 125–130° (5 Stdn.). Aus 35-proz. Äthanol Schmp. 264° (Zers.), Ausb. 14 g (53%).



48. 4-Chlor-5-methylsulfamoyl-N-methyl-anthranilsäure (4o): Umsetzung von 28.6 g 3d mit 100 ccm 25-proz. wäbr. Methylamin-Lösung bei 130° (2 Stdn.). Aus 35-proz. Äthanol Ausb. 18.5 g (66%), Zers.-P. 242–244°.



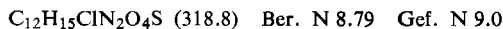
49. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-cyclohexylmethyl-anthranilsäure (4p): Aus 10.8 g 3a und 25 ccm Cyclohexylmethylamin in Diäthylenglykol-dimethyläther (3 Stdn., Rückfluß). Schmp. 213° (aus 50-proz. Äthanol).



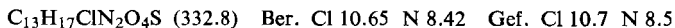
50. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[tetrahydrofuryl-(2)-methyl]-anthranilsäure (4q): Analog Versuch 49. mit 25 ccm [Tetrahydrofuryl-(2)-methyl]-amin. Zers.-P. 228° (aus 50-proz. Äthanol).



51. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N.N-pentamethylen-anthranilsäure (4r): Aus 10.8 g 3a und 16 ccm Piperidin in Glykol-monobutyläther (3 Stdn., Rückfluß). Rohausb. 10.4 g (82%), Zers.-P. 213–219°. Aus 50-proz. Methanol Zers.-P. 224°.



52. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-cyclohexyl-anthranilsäure (4s): Umsetzung von 10.8 g 3a und 23 ccm Cyclohexylamin in Diäthylenglykol-dimethyläther (3 Stdn., Rückfluß). Aus 50-proz. Äthanol 5.3 g (40%) farblose Prismen, Zers.-P. 248–249°.



53. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-isobutyl-anthranilsäure (4t): Aus 22 g 3a und 24 g Isobutylamin in Glykol-monomethyläther (3 Stdn., Rückfluß). Schmp. 236° (aus wäbr. Äthanol), Ausb. 11.6 g (46%).



54. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[*n*-octyl]-anthranilsäure (**4u**): Umsetzung von 10.8 g **3a** und 18.0 g *n*-Octylamin in 30 ccm Diäthylenglykol-dimethyläther (3 Stdn., Rückfluß). Aus 25-proz. Äthanol 6.3 g (43%), Schmp. 211°.

$C_{15}H_{23}ClN_2O_4S$  (362.9) Ber. N 7.72 Gef. N 7.7

55. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-allyl-anthranilsäure (**4v**): Aus 20 g **3a** und 100 ccm 50-proz. wäbr. Allylamin-Lösung bei 150° (2 Stdn.). Das Rohprodukt wird durch Umfällen aus 1 *n*  $Na_2CO_3$  von braunen Schmierem befreit und aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. 15.4 g (71%) farblose Nadelchen, Zers.-P. 218°.

$C_{10}H_{11}ClN_2O_4S$  (290.7) Ber. Cl 12.20 N 9.64 Gef. Cl 12.2 N 9.9

56. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[2,3-dibrom-propyl]-anthranilsäure-amid (**4w**,  $CONH_2$  statt  $CO_2H$ ): In die Lösung von 5.8 g **4v**,  $CONH_2$  statt  $CO_2H$  (dargestellt über das Chlorid von **4v** analog 31., Schmp. 232—233°, aus Dimethylformamid/Wasser) in 300 ccm Eisessig tropft man bei 50° die Lösung von 1.02 ccm Brom in 30 ccm Eisessig unter Rühren ein. Das Brom wird sofort verbraucht. Das nach Zugabe von 600 ccm Wasser abgeschiedene Dibromid wird aus 80-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 5.3 g (59%), Zers.-P. 193°.

$C_{10}H_{12}Br_2ClN_3O_3S$  (449.7) Ber. N 9.35 Gef. N 9.5

57. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-diäthyl-anthranilsäure (**4x**): 10.8 g **3a** in 100 ccm 50-proz. wäbr. Diäthylamin-Lösung werden auf 160° (5 Stdn.) erhitzt. Aus der mit Wasser verdünnten und angesäuerten Reaktionslösung kristallisiert das Kondensationsprodukt innerhalb von 3 Tagen bei 0° aus. Aus 50-proz. Äthanol Schmp. 214°, Ausb. 6.2 g (50%).

$C_{11}H_{15}ClN_2O_4S$  (306.8) Ber. Cl 11.56 N 9.13 Gef. Cl 11.6 N 9.0

58. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[2-äthylmercapto-äthyl]-anthranilsäure (**4y**): Aus 10.8 g **3a** und 16.8 g 2-Äthylmercapto-äthylamin in Diäthylenglykol-dimethyläther (3 Stdn., Rückfluß). Schmp. 192—193° (aus 50-proz. Äthanol), Ausb. 5.7 g (42%).

$C_{11}H_{15}ClN_2O_4S_2$  (338.8) Ber. Cl 10.47 Gef. Cl 10.7

59. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[2-hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (**4z**): Aus 10 g **3a** und 15 ccm 2-Hydroxy-äthylamin bei 160° (2 Stdn.). Rohausb. 7.2 g (65%), Zers.-P. 240—245°. Aus 35-proz. Äthanol 5.3 g (48%) vom Zers.-P. 246°.

$C_9H_{11}ClN_2O_5S$  (294.7) Ber. N 9.51 Cl 12.03 Gef. N 9.6 Cl 12.0

60. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[3-methoxy-propyl]-anthranilsäure (**4α**): Aus 10.8 g **3a** und 11 g 3-Methoxy-propylamin in Glykol-monomethyläther (5 Stdn., Rückfluß). Schmp. 204° (aus Äthanol/Wasser), Ausb. 4.5 g (35%).

$C_{11}H_{15}ClN_2O_5S$  (322.8) Ber. C 40.93 H 4.68 Gef. C 40.8 H 4.8

61. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[2-acetamino-äthyl]-anthranilsäure (**4β**): Aus 10.8 g **3a** und 14.3 g Monoacetyl-äthylendiamin in Glykol-monobutyläther (3 Stdn., Rückfluß). Rohausb. 7.6 g (57%) vom Zers.-P. 236—238°. Aus 50-proz. Äthanol farblose Nadelchen, Zers.-P. 249°.

$C_{11}H_{14}ClN_3O_5S$  (335.8) Ber. Cl 10.56 Gef. Cl 10.7

62. 4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[2-amino-äthyl]-anthranilsäure (**4γ**): 20 g **4β** erwärmt man in 60 ccm 5 *n* NaOH 2 Stdn. auf dem Dampfbad, stellt die Lösung dann mit verd. Salzsäure auf pH 7 ein und läßt die Aminoverbindung bei 0° kristallisieren. Ausb. 12.7 g (73%), Zers.-P. 269°.

$C_9H_{12}ClN_3O_4S$  (293.7) Ber. N 14.31 Gef. N 14.2

63. 4-Chlor-5-sulfamoyl-anthranilsäure (**5**): Aus 20 g **3b** und 200 ccm konz. wäbr. Ammoniak bei 160° (3 Stdn.). Aus 50-proz. Äthanol Zers.-P. 270—272°, Ausb. 16.5 g (83%). Identisch mit dem nach I. c.<sup>7)</sup> (Zers.-P. 269—271°) dargestellten Produkt.

64. 4-Chlor-N-amino-5-sulfamoyl-anthranilsäure (7): 10.8 g **3a** und 7.5 g 80-proz. Hydrazinhydrat werden mit 20 ccm Glykol-monomethyläther 2 Stdn. rückfließend erhitzt. Dann gießt man in 200 ccm Wasser und läßt bei 0° und pH 6.0 (HCl) über Nacht kristallisieren. Ausb. 6.2 g (58%) blaßgelbe Prismen vom Zers.-P. 285°. Aus wäßr. Dimethylformamid Zers.-P. 290°. Die Verbindung löst sich klar in 0.1 n HCl.

$C_7H_8ClN_3O_4S$  (265.7) Ber. Cl 13.34 N 15.82 Gef. Cl 13.5 N 15.6

65. 6-Chlor-3-oxo-5-sulfamoyl-indazolin (8): 1.5 g **7** werden aus siedender 1 n HCl und nachfolgend aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 1.0 g (71%) des in kalter 0.1 n HCl praktisch unlöslichen Cyclisierungsproduktes vom Zers.-P. 290°.

$C_7H_6ClN_3O_3S$  (247.7) Ber. C 33.94 H 2.44 N 16.97 Gef. C 33.9 H 3.0 N 17.0

66. 2-Chlor-4-benzylamino-5-sulfamoyl-benzoesäure (6a): 8.9 g **3c** werden in 20 ccm Benzylamin 3 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Das durch verd. Essigsäure abgeschiedene Kondensationsprodukt wird aus 200 ccm 1 n  $NaHCO_3$  mit 2 n HCl gefällt und dann luftgetrocknet. 11.5 g (96%) farbloses Pulver, Zers.-P. 228–232°. Aus Äthanol feine Nadelchen vom Zers.-P. 232°. Zur Unterscheidung von dem Isomeren **4a** kann die Lage folgender Banden im IR-Spektrum (KBr) herangezogen werden (in Klammern die Werte für **4a**): C=O 1701 (1678), S=O 1333 (1325) und 1147 (1136)/cm.

$C_{14}H_{13}ClN_2O_4S$  (340.8) Ber. Cl 10.40 N 8.22 Gef. Cl 10.4 N 8.1

67. 2-Chlor-4-benzylamino-5-sulfamoyl-benzoesäure-amid (6a,  $CONH_2$  statt  $CO_2H$ ): 16.2 g **3a**,  $CONH_2$  statt  $CO_2H$  (s. unter 8.), und 16.2 g Benzylamin werden in 60 ccm Glykol-monomethyläther 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Eingießen in 300 ccm 5-proz. Essigsäure werden 18.8 g eines zwischen 195 und 205° schmelzenden Isomerenmischungs abgeschieden. Durch Auskochen mit 2 mal 250 ccm 90-proz. Äthanol trennt man das schwerer lösliche 4-Benzylamino-Derivat ab und kristallisiert es aus wäßr. Dimethylformamid um. Ausb. 1.6 g (8%), Schmp. 260–262°.

$C_{14}H_{14}ClN_3O_3S$  (339.7) Ber. Cl 10.44 N 12.36 Gef. Cl 10.3 N 12.4

68. 6-Chlor-7-carbamoyl-4-benzyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd: 3.4 g **6a**,  $CONH_2$  statt  $CO_2H$ , werden in einer Mischung von 1.0 ccm 30-proz. wäßr. Formaldehyd-Lösung, 20 ccm Äthanol, 20 ccm Diäthylenglykol-dimethyläther und 10 ccm 0.2 n NaOH 1 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt. Aus der klaren Reaktionslösung kristallisiert das Kondensationsprodukt beim Abkühlen auf Raumtemperatur. Ausb. 2.7 g (77%), Schmp. 241–243°. Aus wäßr. Dimethylformamid Schmp. 244°.

$C_{15}H_{14}ClN_3O_3S$  (351.7) Ber. Cl 10.08 N 11.95 Gef. Cl 10.3 N 11.9

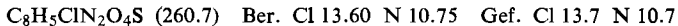
69. 2-Chlor-4-[furyl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzoesäure (11): 4.0 g **3c** werden in 12 ccm Furfurylamin 2 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Die gelbliche Reaktionslösung gießt man in 120 ccm 5-proz. Essigsäure, stellt mit HCl pH 3 ein und trennt die nur teilweise kristalline Fällung dekantierend ab. Aus 50-proz. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert 3.45 g (66%) fast farblose Prismen, Zers.-P. 201–202° (Schwarzfärbung). Die Substanz verfärbt sich unter der Einwirkung von Licht und Sauerstoff. Ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem Isomeren **1** und dessen Derivaten ist die Verschiebung der C=O-Bande von 1681 nach 1709/cm.

$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  (330.8) Ber. Cl 10.72 N 8.47 Gef. Cl 10.8 N 8.5

70. 6-Chlor-7-carboxy-2H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (14): 10 g **11** werden in 50 ccm wasserfreier Ameisensäure 2 Stdn. rückfließend erhitzt. Die aus der Reaktionsmischung bei



Raumtemperatur abgeschiedenen grauen Prismen werden durch Umfällen aus 1 n NaHCO<sub>3</sub> unter Verwendung von Aktivkohle entfärbt. Ausb. 6.9 g (88 %), Zers.-P. 336—338°.



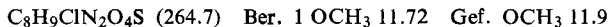
71. 6-Chlor-7-carboxy-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (15): Zu 10 g 14 in 120 ccm 1 n NaHCO<sub>3</sub> gibt man bei Raumtemperatur 4.0 g Natriumborhydrid. Aus der zunächst klaren Mischung scheiden sich nach einiger Zeit farblose Kristalle ab. Nach 1 Stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur gibt man tropfenweise 2 n HCl zu, wobei zunächst bei pH 7 wieder eine klare Lösung entsteht, aus der sich dann bei pH 2 15 kristallin abscheidet. Ausb. 6.9 g (69 %), Zers.-P. 235—237°.



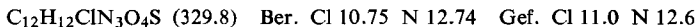
72. 2-Chlor-4-amino-5-sulfamoyl-benzoesäure (13): 5.2 g 14 erwärmt man in 100 ccm 2 n NaOH 2 Stdn. auf dem Dampfbad, kühlt auf Raumtemperatur ab und stellt mit 5 n HCl auf pH 2 ein. Es kristallisieren 3.5 g (70 %) farblose Nadelchen vom Zers.-P. 230—231°. Aus Wasser Zers.-P. 232—233°.



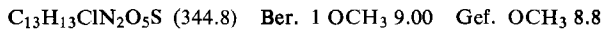
Der daraus mit der ber. Menge Diazomethan in Tetrahydrofuran dargestellte Methylester schmilzt bei 225°.



73. 2-Chlor-4-[furyl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzoesäure-amid (Amid von 11): 3c wird mit SOCl<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> (vgl. Beispiel 8.) in das Amid umgewandelt (Schmp. 221°) und dieses mit der 4-fachen Menge Furfurylamin 2 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Das mit verd. Essigsäure gefällte Kondensationsprodukt wird aus wäbr. Äthanol umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 226—227°.



74. 2-Chlor-4-[furyl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzoesäure-methylester (Methylester von 11): Aus 11 mit Diazomethan in Tetrahydrofuran. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 137°.



75. 6-Chlor-7-carboxy-4-[furyl-(2)-methyl]-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd (12): 3.3 g 11 werden in 50 ccm Äthanol mit 1.5 ccm 30-proz. wäbr. Formaldehyd-Lösung und 2 ccm 1 n NaOH 1 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt. Aus der klaren Reaktionslösung fällt man das Kondensationsprodukt mit 150 ccm 1-proz. Essigsäure (2.9 g = 84 % gelbliche Kristalle, Zers.-P. 218—220°) und kristallisiert es aus 50-proz. Äthanol unter Zusatz von Entfärbungskohle um. Farblose Nadelchen, die sich bei 223—224° unter Schwarzfärbung und Gasentwicklung zersetzen.



76. 2-Chlor-4-[tetrahydrofuryl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzoesäure (6q): 4.0 g 3c werden in 12.0 ccm [Tetrahydrofuryl-(2)-methyl]-amin unter Rühren 1 Stde. auf 110° erwärmt. Das beim Eingießen der Reaktionslösung in 80 ccm 2 n HCl ausgefällte Reaktionsprodukt kristallisiert aus 75-proz. Äthanol in farblosen Prismen. Schmp. 217—218°, Ausb. 2.7 g (51 %).

