

Walter Siedel, Karl Sturm und Wilhelm Scheurich

Zur Chemie des Furosemids, II¹⁾

Über Amino-sulfamoyl-benzoesäure-Derivate

Aus den Farbwerken Hoechst AG, Frankfurt (Main)

(Eingegangen am 12. Juli 1965)

■
4-Chlor-5-sulfamoyl-anthranilsäure (**1a**) und die isomere 2-Chlor-4-amino-5-sulfamoyl-benzoesäure (**4a**) werden durch Hydrogenolyse (Pd/H₂ in Methanol) ihrer *N*-substituierten Derivate **1b–1e** bzw. **4b** und **4c** erhalten. Hydriert man nach Aufnahme von 1 Moläquiv. H₂ weiter, so wird auch das Chloratom eliminiert. Die Hydrierung der beiden [Furyl-(2)-methylamino]-Isomeren **1b** und **4b** in Tetrahydrofuran, Dioxan und Essigsäure-äthylester führt nicht zur Hydrogenolyse, sondern zur Reduktion des Furanrings. Die *p*-Amino-benzoesäure-Derivate **4b** und **c** werden ausgehend von 2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-nitrobenzol (**2b**) dargestellt.

■
Im Zusammenhang mit der in der voranstehenden Veröffentlichung beschriebenen Synthese des Furosemids²⁾ (**1b**) waren die beiden isomeren Amino-sulfamoyl-benzoesäure-Derivate **1a** und **4a** von Interesse, insbesondere im Hinblick auf eventuelle pharmakologische Wirkungen neuer Umsetzungsprodukte.

4-Chlor-5-sulfamoyl-anthranilsäure (**1a**) stellten erstmals Cohen, Klarberg und Vaughan jr.³⁾ her. Eine zweite Synthese dieser Verbindung durch selektiven Austausch des zur Carboxylgruppe *o*-ständigen Chloratoms in 2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (**2a**) gegen die Aminogruppe mittels Ammoniak unter Druck beschreiben wir vorstehend¹⁾.

Der im folgenden beschriebene Weg zu **1a** entspricht dem letztgenannten insofern, als auch der selektive Chloraustausch bei **2a** vorgenommen wird, allerdings nicht mit Ammoniak, sondern mit Benzylamin^{1,4)}. Aus der so erhaltenen 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-benzyl-anthranilsäure (**1c**) wird anschließend der Benzylrest hydrogenolytisch mit Palladiummohr als Katalysator entfernt. Obwohl diese Synthese von **1a** um eine Stufe länger ist als der direkte Austausch des Chlors gegen die Aminogruppe, ist sie doch mit 55–60% Ausbeute ergiebiger und führt schnell zu einem reinen, einheitlichen Produkt.

1) I. Mitteil.: K. Sturm, W. Siedel, R. Weyer und H. Ruschig, Chem. Ber. 99, 328 (1966), vorstehend.

2) Furosemid = Kurzbezeichnung für 4-Chlor-*N*-[furyl-(2)-methyl]-5-sulfamoyl-anthranilsäure (Handelspräparat LASIX® (Saluretikum) der Farbwerke Hoechst AG).

3) E. Cohen, B. Klarberg und J. R. Vaughan jr., J. Amer. chem. Soc. 81, 5508 (1959); 82, 2731 (1960); vgl. Merck & Co., Inc. (Erf. F. C. Novello), Amer. Pat. 2 910 488 (1959), C. A. 54, 2271 e (1960); Belg. Pat. 574 891 (1959).

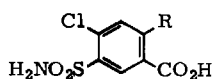
4) Vgl. auch Farbwerke Hoechst AG (Erf. K. Sturm, W. Siedel und R. Weyer) Dtsch. Bundespat. 1 122 541 (1962), C. A. 56, 14 032 e (1962); 1 129 501 (1962), C. A. 57, 13 689 (1962) (Erf. W. Siedel und K. Sturm) Dtsch. Bundespat. 1 174 797 (1964).

Die reduktive Abspaltung des Amin-Substituenten zum freien Amin **1a** ist auch bei 4-Chlor-5-sulfamoyl-*N*-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure (**1b**), dem *N*-[Thienyl-(2)-methyl]- (**1d**) und dem *N,N*-Dibenzyl-Derivat (**1e**) mit Palladiummohr als Katalysator durchführbar. Bei **1e** ist es auch möglich, je nach Wahl des Katalysators entweder beide Benzylreste zugleich (mittels Pd/H₂) oder nur einen der beiden Benzylreste (mittels Raney-Ni/H₂) selektiv abzuspalten.

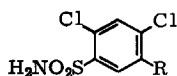
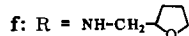
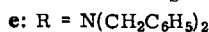
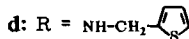
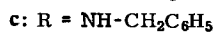
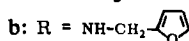
Die zu **1a** isomere 2-Chlor-4-amino-5-sulfamoyl-benzoesäure (**4a**) erhielten wir aus 2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzonitril (**2d**), das wir zur Untersuchung der Aktivierung der Chloratome durch die Nitrilgruppe ausgehend von 2,4-Dichlor-5-sulfamoylnitrobenzol (**2b**) über 2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-anilin (**2c**) und die entsprechende Diazoniumverbindung herstellten. Durch Umsetzung des Nitrils unter Austausch eines Chloratoms wurde 2-Chlor-4-[furyl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzonitril (**3a**) erhalten.

Der Beweis, daß beim Nitril **2d** das Chloratom in 4-Stellung das stärker aktivierte und damit dem selektiven Austausch leichter zugänglicher ist, konnte durch Verseifung von **3a** erbracht werden. Das Verseifungsprodukt erwies sich im Schmelzpunkt und IR-Spektrum als identisch mit der in der I. Mitteilung¹⁾ (Versuch 69.) auf anderem Wege gewonnenen 2-Chlor-4-[furyl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzoesäure (**4b**).

Die Umsetzung von **3a** mit Ameisensäure und nachfolgende Verseifung mit Natronlauge führte unter Eliminierung des Furyl-(2)-methyl-Restes über das bereits ebenfalls beschriebene¹⁾ 6-Chlor-7-carboxy-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid schließlich zur gewünschten 2-Chlor-4-amino-5-sulfamoyl-benzoesäure (**4a**).



1a: R = NH₂

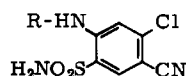


2a: R = CO₂H

b: R = NO₂

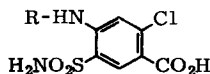
c: R = NH₂

d: R = CN



3a: R =

b: R = C₆H₅CH₂



4a: R = H

b: R =

c: R = C₆H₅CH₂

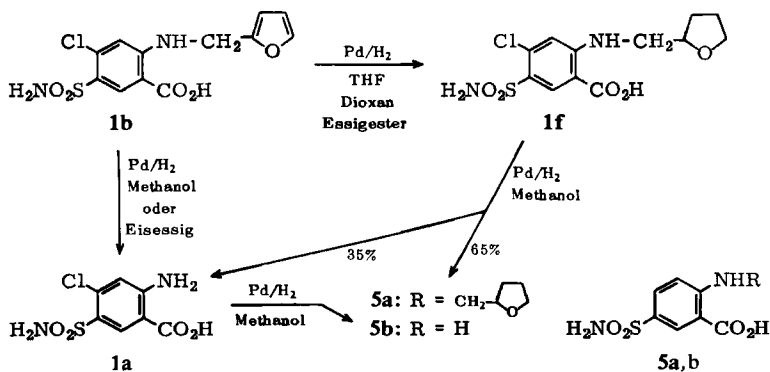
d: R =

Wie Furfurylamin reagierte auch Benzylamin mit dem Nitril **2d** selektiv zu **3b**. Die durch Verseifung entstandene 2-Chlor-4-benzylamino-5-sulfamoyl-benzoesäure (**4c**) erwies sich im Gegensatz zum Furfuryl-Analogen **4b** gegen Ameisensäure stabil und gab auch kein Benzothiadiazin-Derivat.

Wie beim Furosemid (**1b**) und seinen Benzyl- bzw. Thienyl-(2)-methyl-Analogen (**1c** bzw. **1d**) können auch aus 2-Chlor-4-[furyl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzoesäure (**4b**) und ihrem Benzyl-Analogen (**4c**) in methanolischer Lösung mittels Pd/H₂ der Furyl-(2)-methyl-Rest bzw. der Benzylrest zu **4a** abgespalten werden.

Während die Eliminierung des Benzylrestes bei der katalytischen Hydrierung aus den Benzyl-Derivaten **1c** und **4c** sowohl in Alkoholen, als auch in Tetrahydrofuran, Dioxan, Eisessig und Essigsäure-äthylester gleichartig vor sich geht, ist das Verhalten des Furyl-(2)-methyl-Restes in den beiden Isomeren **1b** und **4b** stark vom Lösungsmittel abhängig. In Alkoholen (vorzugsweise in Methanol) und Eisessig wird zuerst der Furyl-(2)-methyl-Rest hydrogenolytisch eliminiert, dann das 4- bzw. 2-Chloratom gegen Wasserstoff ausgetauscht und gleichzeitig das entstandene 2-Methylfuran zum Tetrahydrofuran reduziert. Auf diese Weise wurde 5-Sulfamoyl-anthranilsäure (**5b**) gewonnen. In Tetrahydrofuran, Dioxan und Essigsäure-äthylester tritt dagegen keine Hydrogenolyse des Furyl-(2)-methyl-Restes ein, sondern nur Hydrierung des Furanrings (**1f** und **4d**). Eine Abspaltung der Chloratome ist bei den beiden letzten Verbindungen unter den üblichen Bedingungen der katalytischen Hydrierung mit Palladiummohr in Tetrahydrofuran nicht mehr möglich, wohl aber in Methanol. So konnte 5-Sulfamoyl-*N*-[tetrahydrofuryl-(2)-methyl]-anthranilsäure (**5a**) unter Abspaltung von ca. 65 % Cl aus **1f** erhalten werden. Daneben fiel **1a** an. Verbindung **5a** wurde auch aus 2-Chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure und Furfurylamin (Cl-Austausch) und folgender Hydrierung in Tetrahydrofuran sowie direkt mit Tetrahydrofurfurylamin dargestellt.

Bei den Hydrierungen, bei denen lediglich der Furanring hydriert wird, entstehen gelbe Additionsverbindungen aus Tetrahydrofuryl-Produkt und Lösungsmittel (Tetrahydrofuran, Dioxan oder Essigsäure-äthylester), die beim Umkristallisieren (z. B. aus Methanol oder Wasser) jedoch zerlegt werden. Eine nähere Untersuchung dieser Erscheinung ist im Gange.



Beschreibung der Versuche

4-Chlor-5-sulfamoyl-N-benzyl-anthranilsäure (1c): 270 g *2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzoesäure (2a)* werden mit 500 ccm frisch dest. *Benzylamin* schnell auf 130° erhitzt. Man beläßt 1 Stde. bei dieser Temp., kühlt dann auf 100° ab und gibt unter starkem Rühren in 3–4 l kaltes Wasser, dem man sofort 400 ccm konz. Salzsäure zusetzt. Nach halbstdg. Rühren wird das Reaktionsprodukt **1c** abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und noch feucht in 1 l Äthanol aufgeschlämmt. Nach kurzem Erhitzen der Aufschlämmung auf 60–70° wird im Eisbad gekühlt und abgesaugt. Nach erneutem Waschen mit Äthanol und Trocknen werden 255 g (75%) farblose Kristalle erhalten. Schmp. 246° (Zers.) (Block); 256° (Zers.) (Koffler-Bank).

$C_{14}H_{13}ClN_2O_4S$ (340.8) Ber. C 49.30 H 3.85 Cl 10.42 N 8.24 S 9.42
Gef. C 49.5 H 3.7 Cl 10.4 N 8.6 S 9.5

Aus den Waschwässern können durch Eindampfen zur Trockne und Extrahieren des Rückstandes mit Äthanol 20% **2a** wiedergewonnen werden.

Methylester: Aus **1c** mittels äther. *Diazomethan*-Lösung in Methanol. Aus Methanol farblose Prismen, Schmp. 188–190° (Block).

4-Chlor-5-sulfamoyl-anthranilsäure (1a)

1. In einer 2-l-Schüttelente suspendiert man 200 g **1c** in 1.5 l Methanol und hydriert nach Zusatz von 5 g Palladiummohr, wobei die Temp. bis etwa 50° steigt. Nach etwa 2–3 Stdn. sind 90–95% (für 1 Moläquiv. ber.) *Wasserstoff* aufgenommen. Das während der Hydrierung ausgefallene Anthranilsäure-Derivat **1a** wird durch Erwärmen wieder in Lösung gebracht. Nach Abtrennen des Katalysators läßt man im Eisbad kristallisieren. Ausb. 115 g (78%) farblose Kristalle. Aus Wasser farblose Nadeln. Schmp. 267° (Zers.) (Block). Identisch nach Schmp., Misch-Schmp., IR- und Röntgendiagramm mit dem aus **2a** mittels Ammoniak erhaltenen Umsetzungsprodukt.

$C_7H_7ClN_2O_4S$ (250.6) Ber. C 33.61 H 2.79 Cl 14.20 N 11.20
Gef. C 32.9 H 3.2 Cl 14.0 N 11.6

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

a) *In Methanol*: 200.0 g **1b** werden in 2 l Methanol aufgeschlämmt und wie unter 1. mit Pd/H₂ bei Normaldruck hydriert. Bei der stürmischen Hydrierung steigt die Temp. auf 35–45° an. Nach Aufnahme von 29.7 l *Wasserstoff* (2.2 Moläquivv.) wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 120.0 g Trockensubstanz. Nach Reinigung mit Kohle in siedendem Wasser werden bei der Kristallisation verschiedene Fraktionen erhalten. Die zuerst anfallende Fraktion (70.0 g = 47%) ist Verbindung **1a**. Schmp. 264° (Zers.) (Block).

Gef. C 33.8 H 2.9 Cl 13.9 N 11.4

b) *In Eisessig*: 8.0 g **1b** werden in 150 ccm Eisessig aufgeschlämmt und mit Pd/H₂ hydriert. Die Hydrierung verläuft langsam und endet mit der Aufnahme von 580 ccm H₂ (1.1 Moläquivv.) nach etwa 5 Stdn. Die braune Lösung wird i. Vak. weitgehend eingeeengt und mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht. Nach Reinigung mit Kohle wird im Eisbad mit verd. Salzsäure gefällt. Ausb. 5.0 g (80%) bläugelbes Produkt. Aus Wasser farblose Nadeln, Schmp. 262°.

3. Aus *4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[thenyl-(2)]-anthranilsäure (1d)*⁵⁾: 0.8 g **1d** (2.3 mMol) werden in 80 ccm Methanol wie üblich mit Pd/H₂ hydriert. Die träge verlaufende Hydrierung

wird nach Aufnahme von 95 ccm (0.8 Moläquivv.) *Wasserstoff* abgebrochen. Nach Abtrennen des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mehrmals mit verd. Natronlauge und verd. Salzsäure umgefällt. Ausb. 0.3 g (51 %) farblose Nadeln, Schmp. 262° (Zers.) (Block), IR-spektroskopisch identisch mit **1a** (Darstellung 1. und 2.)

4. Aus 4-Chlor-5-sulfamoyl-N,N-dibenzyl-anthranilsäure (**1e**): 8.0 g **1e** (18.5 mMol) werden in 75 ccm Dioxan mit Pd/H₂ hydriert. Es werden 975 ccm (2.1 Moläquivv.) *Wasserstoff* aufgenommen. Nach Abtrennen des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleiben 6.0 g rohes **1a**, die durch mehrfaches Umfällen mit NaHCO₃-Lösung und verd. Salzsäure 4.0 g (72 %) reines Kristallisat ergeben. Schmp. 268° (Zers.) (Block), IR-spektroskopisch identisch mit **1a** aus Herstellung nach 1., 2. und 3.

Hydrierung von 1e mit Raney-Nickel als Katalysator: 2.5 g **1e** (5.8 mMol) werden in 50 ccm Dioxan mit Raney-Ni/H₂ hydriert, wobei 121.3 ccm (0.95 Moläquivv.) *Wasserstoff* aufgenommen werden. Nach üblicher Aufarbeitung und Reinigung Ausb. 1.6 g (82 %) **1c**, Schmp. 245° (Zers.) (Block). Misch-Schmp. mit **1c** ohne Depression, IR-spektroskopisch übereinstimmend.

4-Chlor-5-sulfamoyl-anthranilsäure-methylester (Methylester von **1a**)

1. Aus **1a**: 18.0 g **1a** werden in 250 ccm Methanol mit einer Ätherlösung von *Diazomethan* (aus 30 g Nitrosomethylharnstoff) verestert. Der *Methylester* fällt aus. Ausb. 16.0 g (85 %), aus Äthanol Schmp. 214° (Block).

C₈H₉ClN₂O₄S (264.7) Ber. Cl 13.38 N 10.58 1OCH₃ 11.72 Gef. Cl 13.3 N 10.7 OCH₃ 11.7

2. Aus dem *Methylester* von **1c**: 18.0 g *Methylester* (52.2 mMol) werden in 200 ccm Methanol mit Pd/H₂ hydriert. Die H₂-Aufnahme ist nach 2½ Stdn. mit 1.14 l H₂ (1 Moläquivv.) beendet. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisiert der *Ester* beim Einengen der methanol. Lösung rein aus. Ausb. 12.1 g (80 %), Schmp. 214° (Block). Keine Schmp.-Depression mit dem *Ester* aus Darstellung 1.

2.4-Dichlor-5-sulfamoyl-nitrobenzol (**2b**): 310 g *Kaliumsalz der 2.4-Dichlor-nitrobenzolsulfonsäure-(5)* werden mit 400 ccm *Phosphoroxchlorid* und hierauf unter Rühren bei Raumtemperatur mit 332 g *Phosphorpentachlorid* portionsweise versetzt. Dann wird 1 Stde. auf 110° erhitzt. Wenn anschließend das Reaktionsgemisch auf 70° abgekühlt ist, wird mit einer Glasfritte vom entstandenen Kaliumchlorid abgesaugt (75–80 g). Im Eisbad kristallisiert das *Sulfochlorid*. Hellgelbe Kristalle, Ausb. 270 g (93 %), Schmp. 120° (Kofler-Bank).

C₆H₂Cl₃NO₄S (290.5) Ber. Cl 36.50 N 4.85 S 11.05 Gef. Cl 37.6 N 5.3 S 11.1

In die Lösung von 100.0 g des *Sulfochlorids* in 1 l Methylenchlorid wird bei 25–28° unter Rühren ein schwacher Strom *Ammoniak* bis zur Sättigung eingeleitet (etwa 1½–2 Stdn.). Nach einer weiteren Stde. Rührens im Eisbad wird das entstandene Kristallisat abgesaugt, das noch feuchte Produkt hierauf mit 500 ccm Wasser verrührt, erneut abgesaugt, mit Wasser gewaschen, feucht bei 80–90° in 100–120 ccm Dioxan gelöst und etwa 15 Stdn. zur Kristallisation stehengelassen. Ausb. 76–80 g (83 %) farblose Kristalle, Schmp. 177°.

C₆H₄Cl₂N₂O₄S (271.0) Ber. Cl 26.09 N 10.33 S 11.82 Gef. Cl 26.8 N 10.6 S 11.9

2.4-Dichlor-5-sulfamoyl-anilin (**2c**): 27.0 g **2b** in 150–200 ccm Methanol werden bei Raumtemperatur mit 5 g Raney-Nickel in der Schüttelente hydriert. Schon während der Hydrierung fällt das schwerlösliche *Amin* aus. Nach Beendigung der Hydrierung wird auf dem Dampfbad

5) Darstellung vgl. I. c. 1).

erhitzt, bis alles Amin in Lösung gegangen ist, dann vom Katalysator abfiltriert und die Substanz im Eisbad zur Kristallisation gebracht. Ausb. 21.0 g (87%) perlmutterglänzende Plättchen; Schmp. 214° (Bank).

$C_6H_6Cl_2N_2O_2S$ (241.0) Ber. Cl 29.44 N 11.62 S 13.30 Gef. Cl 29.1 N 11.9 S 12.9

Monoacetyl-Verbindung: Aus 12.0 g *Amin* und 4.0 g *Acetylchlorid* in 200 ccm Essigsäure-äthylester Ausb. 12.0 g (86%). Aus Äthanol Schmp. 239° (Bank).

$C_8H_8Cl_2N_2O_3S$ (283.1) Ber. Cl 25.09 Gef. Cl 24.6

2,4-Dichlor-5-sulfamoyl-benzonitril (2d): Zu einer Lösung von 24.0 g **2c** in 100 ccm 2*n* HCl tropft man bei 0° unter guter Kühlung und Rühren eine Lösung von 7 g *Natriumnitrit* in 50 ccm Wasser. Nach 2 Stdn. weiteren Rührens wird diese Lösung innerhalb 20 Min. zu einer $[Cu(CN)_4]SO_4$ -Lösung getropft (in eine Lösung von 250 g Kupfersulfat ($\cdot 5H_2O$) in 500 ccm Wasser wird innerhalb 20 Min. eine Lösung von 280 g Kaliumcyanid in 500 ccm Wasser portionsweise eingetragen und dann auf 60–70° erhitzt). Unter lebhafter N_2 -Entwicklung scheidet sich ein braunes harzartiges Produkt ab. Nach 15 Min. Stehenlassen bei 60–70° kühlt man ab, saugt den festen Anteil ab und trocknet ihn über P_2O_5 . Das trockene Rohprodukt wird mit Benzol heiß gelöst. Aus der klaren Lösung kristallisieren nach dem Einengen etwa 10 g (40%) Nitril **2d** aus. Derbe, farblose Nadeln, Schmp. 191° (Bank).

$C_7H_4Cl_2N_2O_2S$ (251.0) Ber. Cl 28.25 N 11.15 Gef. Cl 28.7 N 11.5

2-Chlor-4-[furyl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzonitril (3a): 37.5 g **2d** in 200 ccm frisch dest. Dioxan und 29.5 g dest. *Furyl-(2)-methylamin* (Furfurylamin) werden 8 Stdn. auf 100° erhitzt. Durch Eingießen in 1 l Essigsäure-äthylester wird das entstandene *Furyl-(2)-methylamin-hydrochlorid* gefällt (ca. 14–15 g). Nach Absaugen wird die Lösung i. Vak. zur Kristallisation eingeengt, das Kristallisat mit 100 ccm Chloroform angerührt, abgesaugt, das Rohprodukt (ca. 32–34 g) aus Äthanol (eventuell nach Behandlung mit Aktivkohle) durch Zusatz von wenig Wasser zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle, Ausb. 29–30 g (64%). Schmp. 184° (Bank).

$C_{12}H_{10}ClN_3O_3S$ (311.7) Ber. Cl 11.40 N 13.50 Gef. Cl 12.7 N 14.5

2-Chlor-4-[furyl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzoesäure (4b): Die Lösung von 6.0 g **3a** in 30 ccm 2*n* NaOH und 150 ccm Wasser wird 4 Stdn. auf 75–80° erwärmt, dann die dunkelbraune Lösung mit Aktivkohle geklärt, bei 0° mit 2*n* HCl schwach angesäuert und der gebildete Niederschlag abgesaugt und über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 6.5 g (100%). Zur weiteren Reinigung löst man nochmals in verd. Natronlauge und fällt mit Salzsäure in der Kälte. Aus Äthanol farblose Nadeln. Schmp. 224° (Bank).

$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ (330.7) Ber. Cl 10.72 N 8.49 Gef. Cl 11.2 N 8.6

2-Chlor-4-benzylamino-5-sulfamoyl-benzonitril (3b): Eine Mischung von 10.0 g *Benzylamin*, 75 ccm Dioxan und 6.0 g **2d** wird $2\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf gibt man in 500 ccm Wasser. Nach Abkühlen scheiden sich 9.5 g (77%) Rohprodukt ab. Aus Äthanol lange farblose Nadeln, Schmp. 207° (Bank).

$C_{14}H_{12}ClN_3O_2S$ (321.8) Ber. Cl 11.0 N 13.05 S 9.95 Gef. Cl 10.5 N 12.8 S 10.2

2-Chlor-4-benzylamino-5-sulfamoyl-benzoesäure (4c): 9.0 g **3b** werden in 75 ccm 2*n* NaOH und 50 ccm Wasser $2\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rühren auf 90–95° erhitzt. Nach Kühlung im Eisbad wird mit 2*n* HCl schwach angesäuert, wobei **4c** ausfällt. Rohausb. 9.5 g (98%), aus Äthanol lange, meist schief angeschnittene, farblose Nadeln, Schmp. 234° (Block).

$C_{14}H_{13}ClN_2O_4S$ (340.8) Ber. Cl 10.40 N 8.24 Gef. Cl 10.5 N 8.5

2-Chlor-4-amino-5-sulfamoyl-benzoesäure (4a)

a) Aus **4b** über *6-Chlor-7-carboxy-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid*⁵⁾ (C₈H₅ClN₂O₄S (260.6), ber. S 12.30, gef. S 12.5). Ausb. etwa 50% **4a**, Schmp. 243° (Zers.) (Block).

C₇H₇ClN₂O₄S (250.6) Ber. Cl 14.20 N 11.20 S 12.80 Gef. Cl 14.7 N 11.2 S 13.0

b) Aus **4c** durch *katalytische Hydrierung*: 3.5 g **4c** werden in 100 ccm Methanol (oder Tetrahydrofuran) mit Pd/H₂ hydriert. Nach Aufnahme von 240 ccm *Wasserstoff* (1 Moläquiv.) wird wie üblich aufgearbeitet. **4a** fällt mitunter als harziger Rückstand an. Nach Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser und Umfällen aus NaHCO₃-Lösung mit verd. Salzsäure Ausb. 2.5 g (95%). Farblose Blättchen, Schmp. 243–244° (Block).

C₇H₇ClN₂O₄S (250.6) Ber. Cl 14.20 S 12.80 Gef. Cl 13.9 S 12.6

Misch-Schmp. mit dem Produkt nach a) ohne Depression. Mit **1a** tritt Depression auf 235° (Block) ein. Bei der Hydrierung in Methanol ist eine geringe Abspaltung von Chlor und Auftreten von Chlorwasserstoff zu beobachten, im Gegensatz zur Hydrierung in Tetrahydrofuran.

4-Chlor-5-sulfamoyl-N-[tetrahydrofuryl-(2)-methyl]-anthranilsäure (1f): 50.0 g **1b** werden in 500 ccm Tetrahydrofuran (THF) mit Pd/H₂ hydriert. Nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung intensiv zitronengelb. Die Hydrierung kommt nach etwa 3 Stdn. mit der Aufnahme von 6.42 l *Wasserstoff* (1.90 Moläquiv.) zu Ende. Nach Abtrennen des Katalysators wird i. Vak. zur Trockene eingedampft. Rohausb. 51.0 g blaßgelbes kristallisiertes Produkt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser 43.0 g (86%) feine Nadeln; Schmp. 220–221° (Zers.) (Block). Misch-Schmp. mit **1b** 183–188° (Zers.) (Block).

C₁₂H₁₅ClN₂O₅S (334.8) Ber. Cl 10.60 Gef. Cl 10.9

2-Chlor-4-[tetrahydrofuryl-(2)-methylamino]-5-sulfamoyl-benzoesäure (4d): Herstellung aus **4b** entsprechend **1f**. Kurze derbe Nadeln; Schmp. 196° (Zers.) (Block).

C₁₂H₁₅ClN₂O₅S (334.8) Ber. Cl 10.60 N 8.40 Gef. Cl 10.4 N 8.9

5-Sulfamoyl-anthranilsäure (5b): 12.5 g **1a** werden in 200 ccm Methanol mit Pd/H₂ hydriert. Die Hydrierung (Hydrogenolyse des Cl-Atoms) verläuft langsam und ist nach 45 Stdn. mit der Aufnahme von 1.05 l *Wasserstoff* (0.94 Moläquiv.) beendet. Nach Abtrennen des Katalysators wird die Lösung i. Vak. völlig eingedampft (Starke HCl-Nebel!). Der Rückstand liefert aus Wasser 9.5 g (88%) lange Nadeln; Schmp. 238–239° (Zers.) (Block).

C₇H₈N₂O₄S (216.2) Ber. C 38.35 H 3.70 N 12.95 Gef. C 38.4 H 4.2 N 13.1

5-Sulfamoyl-N-[tetrahydrofuryl-(2)-methyl]-anthranilsäure (5a)

a) 15.0 g **1f** werden in 200 ccm Methanol mit Pd/H₂ hydriert. Die Umsetzung kommt nach Aufnahme von 1.04 l *Wasserstoff* (0.93 Moläquiv.) zum Stillstand. Die Bestimmung der Cl⁻-Ionen zeigt, daß 65% an Chlor-freiem Produkt **5a** vorliegen. Durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser werden schließlich 4.2 g farblose Nadeln mit Schmp. 181° (Block) erhalten.

C₁₂H₁₆N₂O₅S (300.3) Ber. C 48.04 H 5.38 N 9.35
Gef. C 47.8 H 5.3 N 9.4 (Cl Spuren)

Aus den oben angefallenen wäßr. Mutterlaugen werden 1.4 g reines Anthranilsäurederivat **1a** gewonnen. Schmp. 265° (Zers.) (Block).

Nachtrag b. d. Korr. (3. 11. 65)

b) 46.0 g *2-Chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure* werden in 150 ccm *Furfurylamin* 2¹/₂ Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Eintragen des Reaktionsgemisches in 800 ccm Wasser und 200 ccm

8-proz. Natronlauge werden durch mehrmaliges Ausschütteln mit Essigsäure-äthylester überschüss. Furfurylamin und harzige Produkte entfernt. Die wäßr. Lösung wird i. Vak. eingengt, mit 20-proz. Salzsäure angesäuert und die entstandene Fällung aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 30 g farblose Nadeln von *5-Sulfamoyl-N-[furyl-(2)-methyl]-anthranilsäure*, Schmp. 200–201° (Block).

$C_{12}H_{12}N_2O_5S$ (296.3) Ber. N 9.46 S 10.85 Gef. N 9.3 S 11.1

10 g der Furylanthranilsäure werden in 250 ccm Tetrahydrofuran mit Pd/H₂ hydriert. Nach Aufnahme von 1550 ccm *Wasserstoff* wird die Hydrierung abgebrochen. Das nach Abtrennung des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende braune Harz wird in heißem Wasser gelöst. Nach Klärung mit Aktivkohle kristallisiert **5a** in farblosen Nadeln. Ausb. 6.0 g. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 183° (Block).

$C_{12}H_{16}N_2O_5S$ (300.3) Ber. N 9.35 S 10.69 Gef. N 9.3 S 10.6

Keine Schmp.-Depression mit unter a) gewonnener Substanz.

c) **5a** wird auch durch Umsetzung von *2-Chlor-5-sulfamoyl-benzoesäure* mit Tetrahydrofurfurylamin (155°, 1½ Stdn.) unter HCl-Abspaltung erhalten. Schmp. 179° (Block).

[325/65]