

Nebenprodukte auf. Aus sehr wenig Wasser mit großem Verlust, oder aus Äther-Petroläther umkristallisiert, schmilzt die Verbindung bei 139–140° und gibt in der Mischprobe mit authentischer *cis*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) vom Schmp. 139–140^{8,11)} keine Schmp.-Erniedrigung. Zur Analyse wird i. Hochvak. sublimiert.

$C_6H_6O_4$ (130.1) Ber. C 46.18 H 4.65 Äquiv.-Gew. 65.05
Gef. C 46.01 H 4.38 Äquiv.-Gew. 65.15

Die Säure, im Block bei 200° und gewöhnl. Druck erhitzt, liefert ein farbloses Destillat, das nach dem Erstarren bei 54–57° schmilzt und keine Schmp.-Erniedrigung mit aus der synthetischen *cis*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) gewonnenem Anhydrid vom Schmp. 57° ergibt.

99. Kurt Kraft und Ferdinand Dengel: Über die Synthese einiger aromatischer Fluorverbindungen, II. Mitteilung*) **)

[Aus der Forschungsabteilung der Knoll A.-G., Chemische Fabriken, Ludwigshafen a. Rh.]
(Eingegangen am 10. März 1952)

In Fortführung einer früheren Arbeit wurden weitere aromatische Fluorverbindungen der Phenyläthylamin- und der Sulfonamid-Reihe dargestellt, die hinsichtlich ihrer den Grundumsatz senkenden bzw. antibakteriellen Wirkung physiologisches Interesse besitzen.

In der vorangegangenen Mitteilung**) war über die Synthese einiger aromatischer Fluorverbindungen berichtet worden, wobei sich als günstiges Ausgangsmaterial die leicht zugänglichen Chlormethyl-Derivate von Fluorbenzolen erwiesen hatten. Es erschien wünschenswert, weitere aromatische Fluorverbindungen dieser Art herzustellen, um für die therapeutische Anwendung Stoffe zu bekommen, die wesentlich weniger giftig sind als die bisher beschriebenen. Die erhaltenen Stoffe sollten einerseits auf ihre antithyreoide Wirkung untersucht werden sowie zusätzlich auf bakteriostatische bzw. baktericide Wirkung, weshalb im Anschluß an die von [*m*-Fluor-phenyl]-äthylamin abgeleiteten Stoffe auch noch solche der Sulfonamidreihe und der Salicylsäure dargestellt wurden.

Zunächst wurde das schon in der vorigen Abhandlung beschriebene 3-Fluor-4-methoxy-benzylcyanid, das damals bei der Hydrierung und Verseifung Fluor-tyramin ergeben hatte, durch alkalische Verseifung in die 3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure (I) vom Schmp. 116° übergeführt.

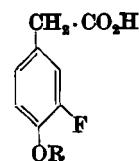
Diese läßt sich dann durch Erhitzen mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure unschwer zur 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure (II) vom Schmp. 133° verseifen, die ein gut lösliches Natriumsalz gibt.

Durch Kochen des genannten Cyanids mit Eisessig und konz. Bromwasserstoffsäure läßt sich die Verseifung der Nitrilgruppe und die Abspaltung der Methoxygruppe in einem Arbeitsgang durchführen, wobei ebenfalls in guter Ausbeute die 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure (I) entsteht.

**) M. Conrad u. M. Gutzeit, B. 17, 1185 [1884].

*) Meinem verehrten Lehrer, Herrn Geheimrat H. Wieland, zum 75. Geburtstag gewidmet. K. Kraft.

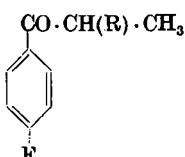
**) I. Mitteil.: K. Kraft, B. 84, 150 [1951].



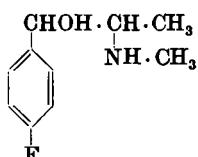
I: R = CH₃ II: R = H

Mit Rücksicht auf die physiologische Bedeutung des Ephedrins war es weiterhin von Interesse, ein Fluor-ephedrin zu untersuchen. Zu seiner Herstellung wurde ausgegangen von Fluorbenzol, das sich mit Propionylchlorid nach Friedel-Crafts leicht zum [*p*-Fluor-phenyl]-äthyl-keton (III) umsetzen lässt. Dieses lässt sich in üblicher Weise in Eisessig mit Brom ins [*p*-Fluor-phenyl]-[α -brom-äthyl]-keton (IV) überführen, das als Rohprodukt mit Methylamin unmittelbar weiter umgesetzt wurde zum [*p*-Fluor-phenyl]-[α -methylamino-äthyl]-keton (V). Das Aminoketon lässt sich nun durch Hydrierung mit Platinoxyd und Eisessig bei Zimmertemperatur und 3 Atm. Wasserstoffdruck in das gewünschte 1-[*p*-Fluor-phenyl]-2-methylamino-propanol-(1) (*rac*.*p*-Fluor-ephedrin) (VI) überführen, das als Hydrochlorid bei 222° schmilzt.

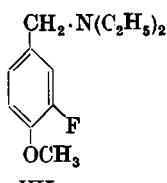
Eine weitere, einfacher gebaute basische Fluorverbindung ließ sich durch Umsetzung des in der vorigen Arbeit beschriebenen 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorids mit Diäthylamin glatt gewinnen. Das leicht lösliche Hydrochlorid der Base (VII) schmolz bei 210—211°.



III: R = H IV: R = Br
V: R = NHCH₃



VI



VII

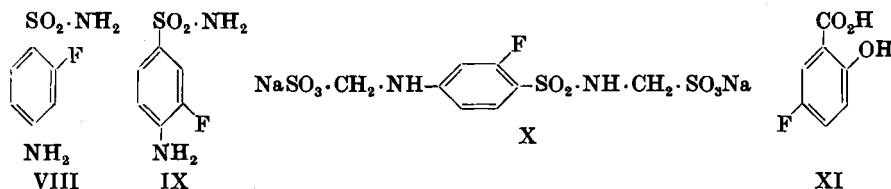
Weiterhin wurden die beiden möglichen kernfluorierten Sulfonamide auf folgendem Weg hergestellt: ausgehend von den bereits bekannten *o*- bzw. *m*-Fluor-anilinen¹⁾ wurden die sauren Sulfate dieser Basen bei 190° „verbacken“. Bei dieser Arbeitsweise tritt die SO₃H-Gruppe ausschließlich in die *para*-Stellung zur NH₂-Gruppe. Die beiden auf diese Weise dargestellten 2- bzw. 3-Fluor-4-amino-benzolsulfonsäuren wurden darauf in Form der Natriumsalze in üblicher Weise acetyliert und dann mit Phosphorpentachlorid in die entsprechenden Sulfochloride übergeführt, aus denen sich durch Einwirkung von Ammoniak in nahezu quantitativer Ausbeute die entsprechenden kernfluorierten 4-Acetamino-benzolsulfamide gewinnen ließen. Die Acetylgruppe ließ sich in beiden Verbindungen durch kurzes Kochen mit 20-proz. Salzsäure abspalten, wodurch man das 2-Fluor-4-amino-benzolsulfamid (VIII) vom Schmp. 139.5° bzw. das 3-Fluor-4-amino-benzolsulfamid (IX) vom Schmp. 169—170.5° mit guter Ausbeute erhielt. Die geringe Wasserlöslichkeit der Sulfonamide wurde auch für die Fluor-Derivate bestätigt gefunden. Um eine auch bei Zimmertemperatur gut lösliche Verbindung dieser Art zu erhalten, wurde das 2-Fluor-4-amino-benzolsulfamid mit der 2 Moll. entsprechenden Menge oxy-methan-sulfonsauren Natriums in der Siedehitze umgesetzt, wobei die Kondensation sowohl an der Kernamino-Gruppe wie an der Sulfonamido-Gruppe vor sich ging und eine Verbindung der Formel X entstand. Diese Verbindung ist ein in Wasser spielend lösliches Dinatriumsalz. Die freie Disulfonsäure ist unbeständig und konnte nicht in reiner Form dargestellt werden.

¹⁾ G. Schiemann u. R. Pillarsky, B. 62, 3041 [1929]; F. Swarts, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 82, 65 [1913].

Mit Rücksicht auf das therapeutische Interesse der Salicylsäure wurde auch die bereits bekannte 5-Fluor-salicylsäure (XI) in die Untersuchungen mit einbezogen. Während C. M. Suter und A. W. Weston diese Verbindung durch Umsetzung nach Grignard von 2-Brom-4-fluor-phenetol und anschließende Aufspaltung²⁾ und Ferguson und Mitarbb. die 3-Fluor-salicylsäure durch Oxydation von 3-Fluor-salicylaldehyd³⁾ erhielten, stellten wir sie leicht nach Kolbe aus dem Natriumsalz des bekannten *p*-Fluor-phenols mit Kohlendioxyd bei 130° her. Die Säure schmilzt bei 176–178° und zeigt praktisch die gleichen Löslichkeitseigenschaften wie Salicylsäure.

Die geeignet erscheinenden oben beschriebenen Fluorverbindungen wurden pharmakologisch und klinisch auf ihre grundumsatzsenkende Wirkung untersucht. Dabei hat sich auf Grund ihrer guten Verträglichkeit die 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure auch klinisch bei Hyperthyreose besonders bewährt und wurde in die Therapie (Capacin) eingeführt⁴⁾.

Die tödliche Dosis dieser Substanz liegt bei der weißen Maus bei 3.5 g/kg und sie übertrifft damit hinsichtlich ihrer geringen Toxizität alle anderen von uns untersuchten Fluorverbindungen bei weitem. Über weitere damit zusammenhängende pharmakologische Fragen sowie über die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung der übrigen beschriebenen Fluorverbindungen wird an anderer Stelle noch berichtet werden.



Beschreibung der Versuche

3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure (I): 100 g des in der ersten Mitteil.^{**}) beschriebenen 3-Fluor-4-methoxy-benzylcyanids werden geschmolzen und mit 50 ccm vergälltem Alkohol in einen Jenaer Rundkolben gespült. Nach Zugabe einer Lösung von 46 g Natriumhydroxyd in 150 ccm Wasser wird unter Rückfluß und mechan. Röhren 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, worauf die milchige Suspension völlig klar geworden ist. Man stellt das Rührwerk ab und kocht noch 3 Stdn. weiter, wobei man den Alkohol durch den Kühler entweichen lässt. Die dicke, klare Lösung wird mit 100 ccm Wasser versetzt und nach dem Erkalten durch Ausäthern von nicht sauren Anteilen befreit. Man bringt mit konz. Salzsäure auf pH 6, filtriert, entfärbt mit Kohle, verjagt den gelösten Äther i. Vak. und scheidet aus der erhaltenen Lösung die Carbonsäure mit konz. Salzsäure ab. Nach Umkristallisieren aus Wasser schmilzt die 3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure bei 116°; Ausb. 108 g (97% d. Th.).

$C_9H_9O_3F$ (184.2) Ber. C 58.69 H 4.93 Gef. C 58.58 H 4.99

3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure (II): a) 108 g 3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure werden mit 300 ccm wasserheller 48-proz. Bromwasserstoffssäure (d 1.48) während 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man lässt dann über Nacht im Kühlschrank stehen, worauf (u. U. nach vorherigem Impfen) der Kolbeninhalt zu einem dicken Kristallbrei erstarrt, der abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen wird. Das Kristallat wird

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 61, 2317 [1939].

³⁾ L. N. Ferguson, J. C. Reid u. M. Calvin, Journ. Amer. chem. Soc. 68, 2502 [1946].

⁴⁾ H. Casterra, Dtsch. Gesundheitswesen 1947, 704; W. May, Dtsch. med. Wschr. 1949, 379.

zweimal aus je 120 ccm Wasser mit je 2 g Kohle umkristallisiert. Man erhält 77 g 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure vom Schmp. 132–133°. Aus der tiefroten HBr-Mutterlauge, die i. Vak. zur Trockne gedampft wird, und der wässr. Mutterlauge lassen sich noch weitere 12 g der reinen Säure gewinnen; Gesamtausb. 89 g (89.2% d.Th.).

$C_8H_7O_3F$ (170.1) Ber. C 56.47 H 4.15 Gef. C 56.39 H 4.22 Äquiv.-Gew. 170.5

b) 100 g 3-Fluor-4-methoxy-benzylcyanid werden mit 200 ccm Eisessig und 500 ccm wasserheller 48-proz. Bromwasserstoffsäure (d 1.48) 15 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend konzentriert man die Reaktions-Lösung i. Vak. auf dem Wasserbad auf etwa $\frac{1}{3}$ ihres Volumens und läßt über Nacht auf Eis stehen. Die abgeschiedenen Kristalle werden auf einer Glassinternutsche abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und wie im vorstehenden Versuch durch Umkristallisieren gereinigt; Schmp. 130–133°. Die Ausbeute beträgt 87.5 g 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure (II) (85% d.Th.).

Bei der Verseifung des Nitrils zur 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure in einem Arbeitsgang erhält man infolge unvollständiger Abspaltung der Methoxygruppe gelegentlich Präparate von niedrigerem Schmelzpunkt. Die Reinigung solcher Gemische ist schwierig. Es empfiehlt sich daher, die Verseifung des Nitrils – wie vorstehend beschrieben – in 2 Stufen vorzunehmen und zunächst die -CN-Gruppe durch alkal. Hydrolyse in $-CO_2H$ überzuführen und anschließend die Aufspaltung der Methoxygruppe mit HBr vorzunehmen.

[*p*-Fluor-phenyl]-äthyl-keton (III): In eine Mischung von 500 g Fluorbenzol und 185 g Propionylchlorid in einem Rundkolben mit Rückflußkühler werden allmählich 300 g Aluminiumchlorid eingetragen, schließlich noch $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird mit Äther aufgenommen und mit 2*n*HCl ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird i. Vak. fraktioniert destilliert. Nach Abnehmen eines unverändertes Fluorbenzol enthaltenden Vorlaufs geht zwischen 80 und 98°/12 Torr das [*p*-Fluor-phenyl]-äthyl-keton über. Nach nochmaligem Destillieren erhält man das Keton als farbloses Öl mit dem Sdp.₁₁ 95° (Ausb. 190 g).

C_9H_9OF (152.2) Ber. C 71.01 H 5.98 Gef. C 71.03 H 5.99

[*p*-Fluor-phenyl]-[α -brom-äthyl]-keton (IV): 40 g [*p*-Fluor-phenyl]-äthyl-keton werden in 80 ccm Eisessig gelöst und langsam 12 ccm Brom zugetropft. Man erwärmt auf dem Wasserbad, wobei nach einigen Minuten unter HBr-Entwicklung Entfärbung eintritt. Es wird noch 30 Min. auf dem Wasserbad stehengelassen und anschließend der Eisessig i. Vak. abdestilliert. Der braune Rückstand wird darauf i. Vak. fraktionsiert. Das Bromketon geht bei 120–123°/13 Torr als schwach gelblich gefärbtes Öl über; Ausb. 56 g (92% d.Th.).

C_9H_8OBrF (231.1) Ber. Br 34.59 Gef. Br 35.51

[*p*-Fluor-phenyl]-[α -methylamino-äthyl]-keton (V): 54 g des obigen [*p*-Fluor-phenyl]-[α -brom-äthyl-ketons] werden ohne weitere Reinigung in 100 ccm Benzol gelöst. Unter kräftigem Rühren gibt man bei 25° eine Lösung von 31.5 g Methylamin-hydrochlorid in 240 ccm 2*n*NaOH zu. Nach etwa 1 Stde. ist der stechende Geruch des Bromketons verschwunden, worauf man die Benzolschicht abtrennt und die wässr. Phase mit Äther ausschüttelt. Die vereinigte Benzol- und Äther-Lösung wird zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und nach Zugabe von wenig Alkohol Chlorwasserstoff eingeleitet. Die Lösung färbt sich vorübergehend blau bzw. braun; das Hydrochlorid des [*p*-Fluor-phenyl]-[α -methylamino-äthyl]-ketons scheidet sich teils kristallin, teils ölig aus. Man gießt die überstehende Lösung ab, versetzt den Rückstand mit Natronlauge und nimmt die Base in Äther auf. Die Äther-Lösung wird mit Natriumhydroxyd getrocknet und mit Kohle entfärbt. Beim erneuten Einleiten von Chlorwasserstoff fällt das Hydrochlorid des Aminoketons in farblosen Kristallen vom Schmp. 220–222° aus. Das Salz kann unmittelbar für die nachfolgende Hydrierung eingesetzt werden.

$C_{10}H_{12}ONF \cdot HCl$ (217.7) Ber. C 55.15 H 6.02 N 6.44 Gef. C 55.22 H 6.10 N 6.36

1-[*p*-Fluor-phenyl]-2-methylamino-propanol-(1) (*p*-Fluor-ephedrin) (VI): 4 g [*p*-Fluor-phenyl]-[α -methylamino-äthyl]-keton-hydrochlorid werden in

50 ccm Eisessig gelöst und mit 0.5 g Platinoxyd bei 3 atü Wasserstoff und Zimmertemperatur geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme ist nach 90 Min. beendet. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Eisessig nach, fügt zum Filtrat 30 ccm Wasser und macht mit Natriumhydroxyd alkalisch. Die abgeschiedene Base wird in Äther aufgenommen, mit Natriumhydroxyd getrocknet und Chlorwasserstoff eingeleitet. Dabei scheidet sich das Hydrochlorid des *p*-Fluor-ephedrins als weißes Kristallpulver aus, das nach einmaligem Umlösen aus Alkohol bei 222° schmilzt; Ausb. 2.5 g (62% d.Th.). Der Misch-Schmelzpunkt mit dem gleich hoch schmelzenden [*p*-Fluor-phenyl]-[α -methylamino-äthyl]-keton-hydrochlorid lag bei 180°.

$C_{10}H_{14}ONF \cdot HCl$ (219.7) Ber. C 54.66 H 6.88 N 6.38 Gef. C 54.79 H 7.06 N 6.44

3-Fluor-4-amino-benzolsulfonsäure: 60 g *o*-Fluor-anilin werden vorsichtig mit 54 g 98-proz. konz. Schwefelsäure versetzt und unter Durchleiten eines schwachen N_2 -Stromes 10 Stdn. im Ölbad auf 190° erhitzt. Der erstarrte Kuchen wird nach dem Erkalten in Soda-Lösung gelöst, eine kleine Menge nicht sulfonierte Base mit Wasserdampf abgetrieben und aus der sodaalkalischen Lösung nach Schütteln mit Kohle durch Schwefelsäure die 3-Fluor-4-amino-benzolsulfonsäure in weißen Kristallen abgeschieden; Ausb. 82.4 g (80% d.Th.). Die Substanz ist in Wasser löslich; sie verkohlt beim Erhitzen.

3-Fluor-4-acetamino-benzolsulfonsaures Natrium: 82 g 3-Fluor-4-amino-benzolsulfonsäure werden in der ber. Menge Soda-Lösung gelöst, auf dem Wasserbad trockengedampft und fein gepulvert i.Vak. bei 100° getrocknet. Beim Übergießen des Natriumsalzes mit 90 g Acetanhydrid erhitzt sich die Mischung sehr stark, worauf der Brei noch 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt wird. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, das Salz mit Äther gewaschen und 10 Stdn. i.Vak.-Trockenschrank bei 80° über Kaliumhydroxyd getrocknet. Die Ausbeute beträgt 100 g 3-Fluor-4-acetamino-benzolsulfonsaures Natrium (93% d.Th.).

3-Fluor-4-acetamino-benzolsulfamid: 100 g des vorstehenden Natriumsalzes werden mit 90 g Phosphorpentachlorid vermischt und die breiig-flüssige Masse nach 10 Min. allmählich in Eiswasser eingerührt. Das Sulfochlorid scheidet sich sogleich als weißes, etwas flockiges Pulver ab und wird auf der Nutsche mit Eiswasser säurefrei gewaschen. Das feuchte Sulfochlorid wird darauf im Becherglas mit 250 ccm Wasser angeteigt, mit 90 ccm konz. Ammoniak-Lösung ($d = 0.91$) versetzt und unter Umrühren auf dem Wasserbad erwärmt. Nachdem die Temperatur auf 40° angestiegen ist, erstarrt die Mischung zu einem weichen Kristallbrei, der nach dem Erkalten abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus siedendem Wasser umgelöst wird. Man erhält 74 g (81% d.Th.) 3-Fluor-4-acetamino-benzolsulfamid vom Schmp. 203–204° (Mikro-Bestimmung) in schneeweissen, weichen, verfilzten Kristallen. Leicht löslich in heißem Wasser und heißem Alkohol, gut löslich in Aceton, unlöslich in Äther.

$C_8H_9O_3N_4FS$ (232.2) Gef. C 41.53 H 3.99 N 12.20 Ber. C 41.37 H 3.91 N 12.07

3-Fluor-4-amino-benzolsulfamid (IX): 30 g der vorstehenden Acetylverbindung werden mit 120 ccm 20 Gew.-% Salzsäure 30 Min. unter Rückfluß gekocht und die klare Lösung darauf mit Natronlauge neutralisiert ($p_H 5$). Das abgeschiedene Kristallpulver wird auf der Nutsche chloridfrei gewaschen und aus Wasser umgelöst. Ausb. 22.3 g 3-Fluor-4-amino-benzolsulfamid (92% d.Th.); Schmp. 169–170.5° (korrig.).

$C_6H_9O_3N_2FS$ (190.2) Gef. C 37.96 H 3.82 N 14.88 Ber. C 37.89 H 3.71 N 14.73

2-Fluor-4-amino-benzolsulfonsäure: 101 g *m*-Fluor-anilin werden mit 91 g 98-proz. Schwefelsäure in das saure Sulfat übergeführt und in der beim Beispiel der 3-Fluor-4-amino-benzolsulfonsäure beschriebenen Weise bei 190° „verbacken“ und aufgearbeitet. Man erhält 135 g 2-Fluor-4-amino-benzolsulfonsäure (78% d.Th.) als weißes Kristallpulver. Die Verbindung lässt sich gut aus Wasser umkristallisieren. Beim Erhitzen tritt Schwarzfärbung und Zersetzung ein.

2-Fluor-4-acetamino-benzolsulfonsaures Natrium: 130 g der vorstehenden Sulfonsäure werden mit Natronlauge genau neutralisiert, die Lösung trockengedampft und der gepulverte Rückstand im Vak.-Trockenschrank bei 100° getrocknet.

Die Acetylierung des Natriumsalzes mit 150 g Acetanhydrid analog dem Beispiel des 3-Fluor-Isomeren liefert 158 g 2-fluor-4-acetamino-benzolsulfonsaures Natrium (91% d.Th.).

2-Fluor-4-acetamino-benzolsulfamid: 150 g des vorstehend gewonnenen Natriumsalzes werden in völlig analoger Weise, wie bei der 3-Fluor-Verbindung beschrieben, mit Phosphorpentachlorid in das Sulfochlorid übergeführt und dieses mit Ammoniakwasser umgesetzt. Das Rohprodukt ist bereits ziemlich rein. Nach dem Umlösen aus Wasser schmilzt es bei 239–240° (Mikro-Bestimmung). Ausb. 109 g 2-Fluor-4-acetamino-benzolsulfamid (80% d.Th.). Löst sich wenig in kaltem Wasser, gut dagegen in heißem Alkohol, Methanol und Wasser.

$C_8H_8O_3N_2FS$ (232.2) Ber. C 41.37 H 3.91 N 12.07 Gef. C 41.43 H 3.97 N 12.06

2-Fluor-4-amino-benzolsulfamid (VIII): 50 g der vorstehenden Acetamino-Verbindung werden in 200 ccm 20 Gew.-% Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und wie das 3-Fluor-Isomere aufgearbeitet. Man erhält 38.7 g aus Wasser umkristallisiertes 2-Fluor-4-amino-benzolsulfamid (94% d.Th.) in schneeweissen, kleinblättrigen Kristallen; Schmp. 139.5° (Mikro-Bestimmung). Löslichkeit in Wasser von 20° etwa 0.5%; gut löslich in heißem Wasser.

$C_6H_7O_2FS$ (190.2) Ber. C 37.89 H 3.71 N 14.73 Gef. C 37.98 H 3.79 N 14.84

N,N'-Bis-sulfomethyl-2-fluor-4-amino-benzolsulfamid-dinatriumsalz (Bis-formaldehyd-natriumhydrogensulfit-Verbindung des 2-Fluor-4-amino-benzolsulfamids) (X): 10 g 2-Fluor-4-amino-benzolsulfamid werden mit der währ. Lösung von 14.1 g oxydymethan-sulfonsaurem Natrium (hergestellt durch Vermischen von 7.9 g 40-proz. Formaldehyd und 28.8 g einer 38-proz. Natriumhydrogensulfit-Lösung) übergossen, 10 ccm Wasser zugefügt und 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die klare, hellgelbe Lösung wird darauf in 200 ccm Alkohol gegossen, worauf sich das Natriumsalz pulvrig abscheidet. Zur Reinigung wird es zweimal mit je 75 ccm Alkohol aufgekocht und abgesaugt. Man erhält 20.4 g (91% d.Th.) des Dinatriumsalzes als schneeweis Pulver, das sich spielend in Wasser, dagegen sehr schwer in organ. Lösungsmitteln löst.

$C_8H_9O_3N_2FS_2Na_2$ (422.4) Ber. C 22.75 H 2.15 N 6.64 Gef. C 22.52 H 2.21 N 6.71

Diäthyl-[3-fluor-4-methoxy-benzyl]-amin (VII): 17.5 g 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid wurden mit 49 g einer 90 Gew.-proz. währ. Lösung von techn. Diäthylamin (dem 3fachen d.Th.) übergossen. Die Mischung erwärmt sich und wurde darauf noch 1 Stde. im Wasserbad auf 90–100° erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Natronlauge und Äther geschüttelt, der Abdampfrückstand der Äther-Lösung i. Vak. vom Diäthylamin befreit und die Rohbase im Kugelrohr bei 10 Torr destilliert. Zwischen 120 und 130° (Luftbadtemp.) gingen 16.5 g (78% d.Th.) Diäthyl-[3-fluor-4-methoxy-benzyl]-amin als nahezu farbloses Öl über. Der Destillationsrückstand besteht aus 2.7 g eines zähen Öles.

Das Hydrochlorid schied sich aus der konz. alkohol. Lösung der Base auf Zugabe von alkohol. Salzsäure beim Erkalten als weißes Kristallpulver ab und schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol bei 210–211°. Das Salz ist sehr leicht löslich in Wasser, löslich in warmem Methanol und Äthanol.

$C_{12}H_{18}ONF \cdot HCl$ (247.7) Ber. N 5.65 Cl 14.31 Gef. N 5.69 Cl 14.23

5-Fluor-salicylsäure (XI): 29.5 g *p*-Fluor-phenol werden in der ber. Menge Natronlauge gelöst, das Wasser i. Vak. verdampft und das rasch gepulverte Phenolat bei 130° über Diphosphorpanoxyd getrocknet. Die trockene Substanz wird darauf in einen kleinen Schüttelautoklaven aus Stahl, der mit einigen Porzellankugeln beschickt ist, eingefüllt, bei 160–170° i. Vak. völlig getrocknet und bei 5 atü Kohlendioxyd-Druck 3 Stdn. unter Schütteln auf 130° erhitzt. Der pulvrig Autoklaveninhalt löst sich trübe in Wasser. Die mit Kohle entfärbte klare Lösung scheidet auf Zusatz von konz. Salzsäure die 5-Fluor-salicylsäure in bereits ziemlich reiner Form ab. Nach dem Umlösen aus Wasser i. Ggw. von Kohle erhält man 32 g 5-Fluor-salicylsäure (78% d.Th.) in rein weißen Kristallen vom Schmp. 176–178° (korr.). Die Substanz ist wenig löslich in kaltem, gut in warmem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther.

$C_7H_6O_3F$ (156.1) Ber. C 53.85 H 3.22 Gef. C 53.98 H 3.29