

25. Röntgenkontrastmittel.

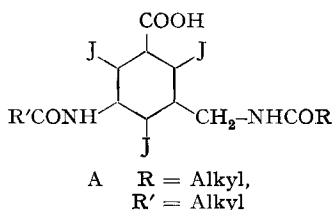
6. Mitteilung

Jodierte Derivate der 3-Aminomethyl-benzoesäure

von E. Felder, D. Pitré und L. Fumagalli

(23. XI. 64)

In Fortführung früherer Arbeiten über RÖNTGEN-Kontrastmittel hatten wir uns das Ziel gesetzt, eine Reihe von 3-Acyaminomethyl-5-acylamino-2,4,6-trijodbenzoesäuren der Formel A herzustellen, in der Hoffnung wenig toxische Verbindungen zu erhalten, deren Salze sich zur Herstellung hochkonzentrierter wässriger Lösungen für die röntgenographische Darstellung von Gefässen und Ausscheidungsorganen eignen.



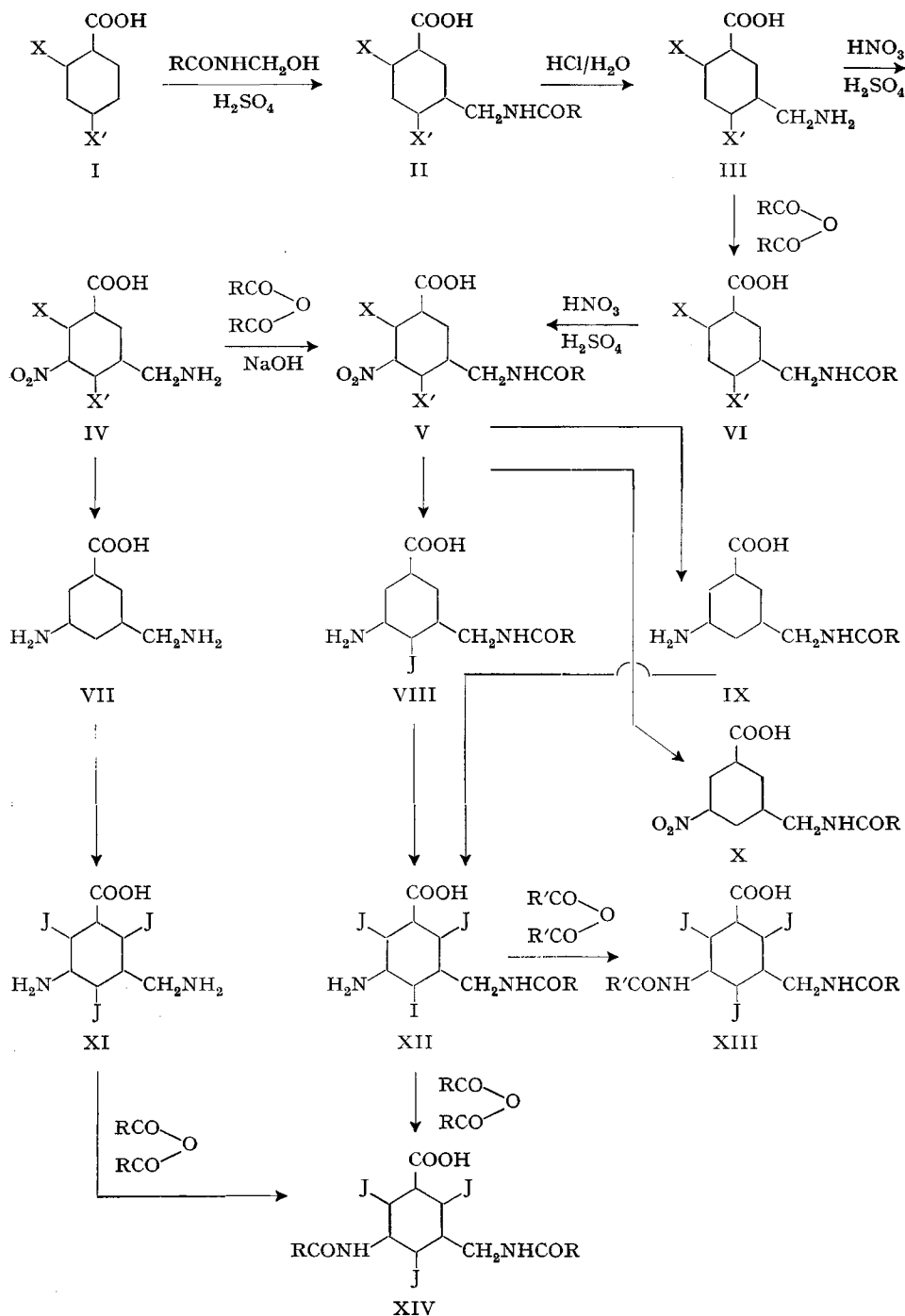
Für die Synthese schien zunächst der im Schema dargestellte, von Benzoesäure (I; X = X' = H) ausgehende, Weg gangbar. Es zeigte sich jedoch, dass bei der Nitrierung sowohl der *m*-Aminomethyl-benzoesäure (II; X = X' = H) als auch deren Acetylderivat zwei isomere Produkte entstehen, welche sich nicht leicht trennen lassen. Die Struktur des für unsere Untersuchungen besonders wichtigen Isomeren (V; X = X' = H, R = CH₃) konnte durch Überführung in die 5-Nitro-isophthalsäure bewiesen werden.

Die unerwünschte Bildung von Isomeren konnte durch Verwendung von 2-Halogen-, 4-Halogen- oder 2,4-Dihalogenbenzoesäure als Ausgangsmaterial (I; X oder/und X' = Halogen) vermieden werden. Bei diesen Säuren erfolgt der Eintritt der Aminomethylgruppe immer in Stellung 3 (III; X oder/und X' = Halogen), was durch Abbau zu den entsprechenden Halogenisophthalsäuren bewiesen wurde.

3-Aminomethyl-4(bzw. 6)-halogen-benzoesäuren oder -4,6-dihalogenbenzoesäuren werden ausschliesslich in Stellung 5 nitriert, und man erhält die reinen 3-Aminomethyl-5-nitro-benzoesäure-Derivate IV in hoher Ausbeute. Die Acylierung der Aminomethylgruppe erfolgt bei den halogenierten Verbindungen zweckmässig nach der Nitrierung und führt so zu V.

Die Entfernung der Halogenatome aus IV oder V gelang glatt unter gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe durch katalytische Hydrierung (10-proz. Pd-Kohle) der wässrigen Lösung der Natriumsalze bei Atmosphärendruck. In einzelnen Fällen wurde direkt die wässrige Suspension der entsprechenden Säure hydriert, wobei das bei der Reduktion gebildete Amin als Hydrochlorid in Lösung ging.

Schema



Die 4-Jod-3-acetylaminomethyl-5-nitrobenzoesäure (V, $X = H$, $X' = J$) liess sich bei Atmosphärendruck in Methanol in Gegenwart von RANEY-Nickel unter Erhaltung des Jodatoms zur 4-Jod-3-acetylaminomethyl-5-aminobenzoessäure (VIII) reduzieren. Mit 10-proz. Palladiumkohle in alkalisch wässriger Lösung wird dagegen V ($X = H$, $X' = J$) zuerst dehalogeniert; bei Unterbrechung der Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff erhält man die 3-Acetylaminomethyl-5-nitrobenzoesäure (X).

Von den im Schema aufgeführten Aminen VII, VIII und IX diente VII zweckmässig als Zwischenprodukt für die Herstellung von symmetrisch acylierten Derivaten XIV und IX für die Herstellung asymmetrisch acylierter Derivate XIII, während VIII die Möglichkeit gab auch Monojodderivate herzustellen.

Die dreifache Jodierung von VII und IX zu XI bzw. XII erfolgte mit hoher Ausbeute sowohl mit $KJCl_2$ als auch mit JCl in saurer wässriger Lösung; die jodierten Verbindungen XI bzw. XII liessen sich durch Erwärmen mit Säureanhydrid im Überschuss unter Zusatz von etwas konz. Schwefelsäure acylieren.

Die Acylierung der Säure XII ($R = CH_3$) mit den Anhydriden der Propionsäure, Buttersäure oder höheren aliphatischen Säuren führt zu 3-(N-Acetyl-N-acyl-aminomethyl)-5-acylamino-2,4,6-trijodbenzoesäuren, die durch Behandeln mit Natronlauge unter Abspaltung des Acetylrestes der diacylierten Aminogruppe in die Diacylderivate XIV übergehen.

Die Herstellung von Adipinsäure-bis-(3-carboxy-5-acyl-amino-2,4,6-trijod-benzylamid) erfolgte nach folgendem etwas modifizierten Verfahren: die 3-Aminomethyl-5-nitro-6-chlorbenzoesäure (V; $X = Cl$, $X' = H$) wurde in das Äthylesterhydrochlorid übergeführt und dieses in wasserfreiem Dioxan in Gegenwart von Pyridin mit Adipinsäuredichlorid umgesetzt. Hierauf wurde die Estergruppe verseift und die Säure als Natriumsalz in wässriger Lösung hydriert. Bei der üblichen Jodierung mit Jodchlorid in saurer wässriger Lösung fiel ein Gemisch von unvollständig jodierten Produkten infolge ihrer extremen Schwerlöslichkeit vorzeitig aus. Die Jodierung mit JCl in 50-proz. Essigsäure führte dagegen zum gewünschten hexajodierten Produkt. Von der 3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijodbenzoesäure wurden auch einige Ester hergestellt, wobei sich vor allem der Umsatz des Natriumsalzes mit Alkylierungsmitteln bewährte.

Bei der pharmakologischen Untersuchung¹⁾ zeichnete sich die 3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijodbenzoesäure durch gute Verträglichkeit und ausgesprochene Harngängigkeit aus. Diese Eigenschaften wurden auch bei den nächst höheren Acylderivaten festgestellt, während mit weiter zunehmender Kettenlänge der Acylreste eine zunehmende Ausscheidung durch die Galle beobachtet wurde.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind im offenen Röhrchen auf dem Apparat nach TOTTOLI bestimmt und nicht korrigiert. Die Äquivalentgewichte sind in wässrig-alkoholischer Lösung durch potentiometrische Titration an der Glas- bzw. Silberelektrode (Potentiometer METROHM E 396) bestimmt worden. Die Elementaranalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (M. GRANDI).

3-N-Chloracetylaminomethylbenzoesäure (II; $X = X' = H$, $R = CH_2Cl$). Die Herstellung erfolgt nach EINHORN & MAUERMAYER [2]. In Abänderung der Vorschrift wird die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und das Rohprodukt vor der Kristallisation durch Lösen in Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ausfällen mit 18-proz. Salzsäure vorgereinigt.

3-Aminomethyl-benzoesäure-hydrochlorid (III; $X = X' = H$). 100 g 3-Chloracetylaminomethylbenzoesäure werden mit 1000 ml 18-proz. Salzsäure unter Rückfluss und Rühren $2\frac{1}{2}$ Std. gekocht (nach 30 Min. klare Lösung). Beim Abkühlen dieser Lösung scheidet sich das 2-Aminomethylbenzoesäure-hydrochlorid aus. Dieses wird filtriert und getrocknet: 68 g vom Smp. 263–264°, Äq.-Gew. 187. Nach Umkristallisation aus 18-proz. Salzsäure bleibt der Smp. unverändert.

$C_8H_9O_2N \cdot HCl$	Ber. C 51,21	H 4,83	N 7,46	Cl 18,90%
(187,63)	Gef. „ 51,11	„ 5,48	„ 7,41	„ 18,95%

3-Acetylaminomethyl-benzoesäure (VI; $X = X' = H$, $R = CH_3$). Eine Lösung von 187 g 3-Aminomethyl-benzoesäure-hydrochlorid in 500 ml Wasser wird mit 40 g Natriumhydroxyd in 200 ml Wasser versetzt und auf 60° erhitzt. Bei dieser Temperatur fügt man 110 g Essigsäureanhydrid unter Rühren auf einmal zu. Die Temperatur steigt auf 60–70° und gleichzeitig scheidet sich die 3-Acetylaminomethyl-benzoesäure aus. Nach Erkalten auf Raumtemperatur wird einige Std. auf dem Eisbad gehalten und danach filtriert. Durch Umkristallisation des feuchten Produkts aus 4000 ml Wasser erhält man 160 g 3-Acetylaminomethyl-benzoesäure vom Smp. 168–170°, Äq.-Gew. 194,3.

$C_{10}H_{11}O_3N$ (193,20)	Ber. C 62,17	H 5,74	N 7,25%	Gef. C 62,26	H 5,92	N 7,26%
-----------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

3-Acetylaminomethyl-5-nitro-benzoesäure (V; $X = X' = H$, $R = CH_3$). – a) *Nitrierung der 3-Acetylaminomethyl-benzoesäure*. In einem 1-l-Dreihalskolben werden unter Rühren bei Raumtemperatur 100 g 3-Acetylaminomethyl-benzoesäure in 260 ml konz. H_2SO_4 gelöst. Die auf 0° bis 4° abgekühlte Lösung wird mit einer Mischung von 40 ml konz. H_2SO_4 und 40 ml HNO_3 ($d = 1,4$) versetzt, wobei die Temperatur unter 4° gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung noch 1 Std. bei der gleichen Temperatur gerührt und anschließend auf 2000 g zerstoßenes Eis gegossen. Nach zwei Std. wird der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: Man erhält 124 g einer Substanz vom Smp. 188–215°, Äq.-Gew. 243, die sich im Papierchromatogramm (Papier WATMAN Nr. 1; *n*-Butanol, 10-proz. Essigsäure = 1:1) als ein Gemisch zweier Körper erweist; man erhält einen gelben Fleck, $R_f = 0,70$ und einen etwas weniger intensiv orange gefärbten Fleck, $R_f = 0,90$. Zur Trennung wird die gut pulverisierte Mischung mit 1200 ml Äthanol 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Der unlösliche Anteil wird in der Hitze abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Es werden 34 g (27,6%) 3-Acetylaminomethyl-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 272°, R_f 0,90, erhalten.

$C_{10}H_9O_5N_2$	Ber. C 50,42	H 4,23	N 11,76	CH_3CO 18,07%
(238,20)	Gef. „ 50,31	„ 4,50	„ 11,70	„ 18,09%

Aus der alkoholischen Mutterlauge kristallisieren nach eintägigem Stehen 48 g eines laut Analyse isomeren Produktes vom Smp. 203°, $R_f = 0,70$, das durch Umkristallisieren aus Äthanol chromatographisch rein mit dem Smp. 205° erhalten wird.

$C_{10}H_9O_5N_2$ (238,20)	Ber. C 50,42	H 4,23	N 11,76%	Gef. C 50,41	H 4,43	N 11,18%
----------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

b) *Nitrierung der 3-Aminomethyl-benzoesäure*. 5 g 3-Aminomethyl-benzoesäure werden unter Rühren portionsweise in 10 ml konz. H_2SO_4 gelöst, wobei man die Temperatur nicht über 40° steigen lässt. Zur Lösung werden 4,5 ml HNO_3 ($d = 1,52$) so hinzugefügt, dass sich die Reaktionsmischung nicht über 50° erwärmt. Dann wird das Gemisch 3 Std. bei 50° gerührt, abgekühlt und auf 100 g Eis gegossen. Das abgeschiedene Reaktionsprodukt wird nach 2 Std. abgenutscht: 3,5 g neutrales Sulfat als Monohydrat vom Smp. 183–185°, Äq.-Gew. 272, H_2O gef. 7,0% (nach KARL FISCHER bestimmt). Eine Lösung von 2,0 g dieses Sulfates in 15 ml 1N NaOH wird unter Rühren bei 40° mit 1 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 2 Std. Stehen wird der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,4 g 3-Acetylaminomethyl-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 263°. Durch Auskochen mit Äthanol steigt der Smp. auf 272°; Misch-Smp. mit einer durch Nitrierung von 3-Acetylaminomethylbenzoesäure erhaltenen Probe ohne Depression.

Abbau der 3-Acetylaminomethyl-5-nitro-benzoesäure zur 5-Nitro-isophtalsäure. Eine Aufschlammung von 2,38 g 3-Acetylaminomethyl-5-nitro-benzoesäure in 25 ml 18-proz. HCl wird 4 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Beim Abkühlen scheiden sich 1,13 g 3-Aminomethyl-5-nitro-benzoesäure-hydrochlorid vom Smp. 270° ab. Die Lösung von 685 mg dieses Hydrochlorids in 100 ml 2-proz. KOH wird bei 60° tropfenweise mit einer Lösung von 315 mg $KMnO_4$ in 60 ml Wasser versetzt. Nach 2 Std. ist das Permanganat verbraucht. Die Mischung wird filtriert, das Filtrat auf 20 ml eingeeengt und mit konz. HCl angesäuert. Man erhält 270 mg 5-Nitro-

isophtalsäure vom Smp. 246–248°. Nach Umkristallisation aus Wasser Smp. 248–249°, Misch-Smp. mit nach [3] hergestellter 5-Nitro-isophtalsäure ebenso. Rf-Wert: 0,90 (*n*-Butanol, 10-proz. Essigsäure = 1:1).

Überführung der 3-Acetylamino-methyl-x-nitro-benzoesäure vom Smp. 205° in 4-Acetylamino-isophtal-säure. 2,8 g Säure vom Smp. 205° werden mit 25 ml 16-proz. HCl 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen im Vakuum wird in 100 ml Wasser aufgenommen und mit konz. KOH basisch gemacht. Die auf dem Dampfbad erhitzte Lösung wird innerhalb 15 Min. mit einer Lösung von 0,95 g KMnO_4 in 50 ml Wasser versetzt. Nach 15 Min. wird filtriert und im Vakuum auf 20 ml eingedampft. Der durch Ansäuern erhaltene Niederschlag wird nach 24 Std. abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert: Äq.-Gew. 106,2, Smp. 245–246°, 0,38 g Nitro-isophtalsäure, Misch-Smp. mit 5-Nitro-isophtalsäure vom Smp. 248–250°: 217–220°.

2,6 g der neuen Nitro-isophtalsäure werden in 90 ml Eisessig und 4 ml Essigsäureanhydrid in einer Schüttelente unter Zusatz von 0,5 g 10-proz. Palladiumkohle reduziert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt schnell, wobei sich die acetylierte Verbindung abscheidet. Nach 1 Std. setzt man 100 ml Eisessig zu, erhitzt zum Sieden und filtriert. Nach Einengen des Filtrates auf 60 ml werden 1,7 g 4-Acetylamino-isophtalsäure vom Smp. 267° (Zer.) isoliert. Durch Umkristallisieren aus 100 ml Eisessig erhält man 1,35 g Säure mit dem Äq.-Gew. 112, Smp. 272° (Zers.); Misch-Smp. mit authentischer 4-Acetylamino-isophtalsäure (durch Oxydation von Acetyl-2,4-xylydin nach [4] erhalten) ohne Depression. Beide Proben wiesen den gleichen Rf-Wert von 0,91 (Butanol, Eisessig, Wasser = 4:1:1) auf.

1,1 g 4-Acetylamino-isophtalsäure werden mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan in 1 g Dimethylester übergeführt. Nach Umkristallisation aus Methanol werden 0,7 g vom Smp. 126° erhalten; Misch-Smp. mit einer nach [4] hergestellten Probe ohne Depression.

3-Acetylamino-methyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure (XII, $R = \text{CH}_3$). Eine Suspension von 9,5 g nicht ganz reiner 3-Acetylamino-methyl-5-nitro-benzoesäure (Smp. 266–268°) in 250 ml Wasser wird mit 10 ml 10-proz. Salzsäure sowie 0,75 g 10-proz. Palladiumkohle versetzt und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert, wobei die Säure rasch in Lösung geht. Nach beendeter Absorption wird die Lösung filtriert, auf 2500 ml verdünnt und bei Raumtemperatur unter Rühren innerhalb 10 Min. mit 122 ml 1*N* KJCl_2 -Lösung versetzt. Nach 2 Std. Rühren wird das kristalline Jodierungsprodukt abfiltriert, einmal mit 5-proz. wässriger SO_2 -Lösung, anschließend mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet: 19 g 3-Acetylamino-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure, Smp. 215–220°, Äq.-Gew. 598. Das Produkt wird mit 1,6 g NaOH in 500 ml Wasser gelöst und nach Abfiltrieren der unlöslichen Anteile mit 10-proz. Salzsäure gefällt. Ausbeute: 15 g, Smp. 228–230°, Äq.-Gew. 583.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_2\text{J}_3$ (585,91) Ber. N 4,78 J 64,97% Gef. N 4,78 J 64,78%

3-Acetylamino-methyl-5-acetylamino-2,4,6-trijodbenzoesäure (XIV; $R = \text{CH}_3$). Eine Suspension von 20 g 3-Acetylamino-methyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure in 100 ml Essigsäureanhydrid wird unter Rühren bei 40° mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt, wobei die Temperatur auf 55° steigt und fast vollständige Lösung eintritt. Nach 2stündigem Erwärmen auf dem Dampfbad wird die Lösung abgekühlt und auf 500 g verriesenes Eis gegossen. Das kristalline Acetylierungsprodukt wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen: 14,8 g vom Smp. 145°. Das Rohprodukt wird unter Zugabe von 10-proz. NaOH in 100 ml Wasser gelöst, die Lösung filtriert und mit 18-proz. Salzsäure ausgefällt: 13 g vom Smp. 210–213°, Äq.-Gew. 642. Zur weiteren Reinigung werden 10 g in 20 ml Äthanol bei 60° gelöst und mit 1,5 g Morphin versetzt. Zur abgekühlten Lösung gibt man 250 ml Äther, wobei das Morphinolinsalz ausfällt, das man in 500 ml Wasser löst. Nach Entfärbung mit Aktivkohle wird die Säure mit 18-proz. Salzsäure wieder gefällt: 8,5 g Produkt vom Smp. 215–217°, Äq.-Gew. 621. Dieses Produkt wird mit 50 ml Eisessig gekocht; beim Abkühlen der Lösung kristallisieren 6,8 g 3-Acetylamino-methyl-5-acetylamino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 254–255°, Äq.-Gew. 625,5 aus.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_2\text{J}_3$ (628,15) Ber. N 4,46 J 60,60% Gef. N 4,55 J 60,48%

N-Hydroxymethyl-dichloressigsäureamid. 81 g 37-proz. Formaldehyd werden unter Rühren mit 1 g Kaliumcarbonat und 128 g Dichloracetamid versetzt und auf 50° erwärmt, wobei vollständige Lösung eintritt. Durch sofortiges Abkühlen erhält man 114 g N-Hydroxymethyl-dichloressigsäureamid vom Smp. 60–62°. 28 g dieser Verbindung werden in 20 ml Aceton gelöst und durch

Abkühlen auf -15° zur Kristallisation gebracht. Es werden 16,5 g vom Smp. $74-75^{\circ}$ erhalten. Nach zwei weiteren Umkristallisationen beträgt die Ausbeute 10 g vom Smp. $77-79^{\circ}$.

$C_3H_5O_2NCl_2$	Ber.	C 22,82	H 3,19	N 8,86	Cl 44,90%
(157,99)	Gef.	„ 22,22	„ 3,30	„ 8,86	„ 44,74%

3-Dichloracetylaminomethyl-6-chlor-benzoesäure (II; $X = Cl$, $X' = H$, $R = CHCl_2$). Eine Lösung von 47 g 2-Chlorbenzoesäure in 470 ml H_2SO_4 ($d = 1,85$) wird bei 20° unter Rühren mit 71 g N-Hydroxymethyl-dichloressigsäureamid versetzt. Nach zweitägigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Mischung auf 1000 g zerstoßenes Eis gegossen und die entstandene kristalline Verbindung am folgenden Tage abgesaugt. Die noch feuchte Substanz wird in 1000 ml 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst, von geringen Verunreinigungen abfiltriert und mit 18-proz. HCl wieder ausgefällt: 66,5 g (75%) *3-Dichloracetylaminomethyl-6-chlor-benzoesäure* vom Smp. 155° , Äq.-Gew. 296. Durch Umkristallisieren von 10 g aus 10 ml 70-proz. Äthanol werden 4,0 g vom Smp. 163° erhalten.

$C_{10}H_8O_3NCl_3$	Ber.	C 40,50	H 2,72	N 4,72	Cl 35,86%
(296,54)	Gef.	„ 40,79	„ 2,76	„ 4,68	„ 35,55%

3-Dichloracetylaminomethyl-4-chlor-benzoesäure (II; $X = H$, $X' = Cl$, $R = CHCl_2$). Aus 100 g 4-Chlorbenzoesäure in 1000 ml konz. H_2SO_4 mit 165 g N-Hydroxymethyl-dichloressigsäureamid wie oben beschrieben umgesetzt, erhält man durch Giessen auf 2500 g Eis und Umfällen 163 g vom Smp. $169-171^{\circ}$, Äq.-Gew. 292. Nach Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol Smp. $190-191^{\circ}$, Äq.-Gew. 295, 2.

$C_{10}H_8O_3NCl_3$	Ber.	C 40,50	H 2,72	N 4,72	Cl 35,86%
(296,54)	Gef.	„ 40,93	„ 3,08	„ 4,80	„ 35,61%

3-Dichloracetylaminomethyl-4,6-dichlor-benzoesäure (II; $X = X' = Cl$, $R = CHCl_2$). Analog werden 115 g 4,6-Dichlorbenzoesäure in 1150 ml konz. H_2SO_4 mit 142 g N-Hydroxymethyl-dichloressigsäureamid umgesetzt. Durch Giessen auf 4000 g Eis werden 95 g (97,5%) vom Smp. 186° , Äq.-Gew. 326,3, erhalten. 3 g hiervon ergeben nach Umkristallisation aus 20 ml 70-proz. Äthanol 1,8 g vom Smp. 199° , Äq.-Gew. 332.

$C_{10}H_7O_3NCl_4$	Ber.	C 36,30	H 2,13	N 4,23	Cl 42,85%
(330,98)	Gef.	„ 36,92	„ 2,10	„ 4,21	„ 42,75%

3-Dichloracetylaminomethyl-4-jod-benzoesäure (II; $X = H$, $X' = J$, $R = CHCl_2$). Eine Lösung von 96 g 4-Jodbenzoesäure in 970 ml konz. H_2SO_4 wird mit 100 g N-Hydroxymethyl-dichloressigsäureamid versetzt und eine Woche bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Es wird auf 2500 g Eis gegossen, abfiltriert und säurefrei gewaschen. Die erhaltene Verbindung wird zur Lösung von 67 g Natriumhydrogencarbonat in 2000 ml Wasser gegeben und 2 Std. gerührt. Nach Abfiltrieren vom unlöslichen Anteil wird mit HCl gefällt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 142 g vom Smp. 198° . Zur Reinigung wird bei 40° in einer Lösung von 46 g Natriumhydrogencarbonat in 850 ml Wasser gelöst, mit 425 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung versetzt und auf 5° abgekühlt. Das ausgeschiedene Natriumsalz wird in 3000 ml Wasser gelöst, filtriert und die *3-Dichloracetylaminomethyl-4-jod-benzoesäure* mit verdünnter Salzsäure ausgefällt: 97,5 g Smp. 207° , Äq.-Gew. 399. 10 g aus 180 ml 75%igen Äthanol umkristallisiert ergeben 7,8 g vom Smp. $211-212^{\circ}$.

$C_{10}H_8O_3NCl_2J$	(387,99)	Ber.	N 3,61	Cl 18,28	J 32,71%	Gef.	N 3,43	Cl 18,02	J 32,26%
----------------------	----------	------	--------	----------	----------	------	--------	----------	----------

3-Aminomethyl-6-chlor-benzoesäure (III; $X = Cl$, $X' = H$). 56,5 g 6-Chlor-3-dichloracetylaminomethyl-benzoesäure und 170 ml 10-proz. HCl werden 4 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei eine klare Lösung erhalten wird. Man lässt über Nacht im Eisschrank auskristallisieren, saugt ab und wäscht mit 60 ml Aceton-Äther: 37,5 g 6-Chlor-3-aminomethyl-benzoesäure-hydrochlorid vom Smp. 240° .

22 g Hydrochlorid werden in 190 ml Wasser gelöst und durch Versetzen mit verd. NaOH bis zum pH 5,8 in die Base übergeführt, die mit 50 ml Wasser gewaschen wird: 19,6 g vom Smp. 296° (Zers.). Die Verbindungen sind mit den aus 6-Chlor-3-chloracetylaminomethyl-benzoesäure erhaltenen Produkten, die in der Literatur beschrieben werden [5], identisch.

3-Aminomethyl-4-chlor-benzoesäure (III; $X = H$, $X' = Cl$). Eine Mischung von 300 g roher 3-Dichloracetylaminomethyl-4-chlor-benzoesäure, 1700 ml konz. HCl, 1300 ml Wasser und 500 ml Eisessig wird 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Filtration lässt man das Filtrat über Nacht auskristallisieren: 176 g 3-Aminomethyl-4-chlor-benzoesäure-hydrochlorid vom Smp. $286-287^{\circ}$,

Äq.-Gew. 220,7 (acidimetrisch), 232,5 (argentometrisch). Eine Probe zeigte nach zweimaligem Umkristallisieren aus HCl einen Smp. von 284–286°.

$C_8H_8O_2NCl \cdot HCl$	Ber.	C 43,27	H 4,08	N 6,31	Cl 31,93	Cl' 15,96%
(222,07)	Gef.	„ 43,50	„ 4,08	„ 6,23	„ 31,78	„ 15,78%

68 g Hydrochlorid werden in 700 ml Wasser bei 55–60° gelöst und mit einer Lösung von 12,3 g NaOH in 70 ml Wasser versetzt. Die Abscheidung der Base wird durch 15 Min. Stehenlassen in der Wärme und weiteren 3 Std. bei Zimmertemperatur vervollständigt: 52 g 3-Aminomethyl-4-chlor-benzoesäure vom Smp. 288–290°.

$C_8H_8O_2NCl$	Ber.	C 51,77	H 4,34	N 7,55	Cl 19,10%
(185,61)	Gef.	„ 51,41	„ 4,25	„ 7,36	„ 19,01%

3-Aminomethyl-4,6-dichlor-benzoesäure (III; $X = X' = Cl$). 100 g 4,6-Dichlor-5-dichloracetylaminomethyl-benzoesäure, 900 ml 18-proz. HCl und 180 ml Eisessig werden 4 Std. unter Rückfluss gekocht, heiss filtriert und dann gekühlt. Das Kristallisat wird abgesaugt und mit 80 ml Aceton und 100 ml Äther gewaschen: 55 g 3-Aminomethyl-4,6-dichlor-benzoesäure-hydrochlorid vom Smp. 306°. 4 g aus 50 ml 9-proz. HCl umkristallisiert ergeben 3,3 g vom Smp. 306°, Äq.-Gew. 257,3.

$C_8H_7O_3NCl_2 \cdot HCl$	Ber.	C 37,45	H 3,14	N 5,44	Cl 41,46	Cl' 13,82%
(256,51)	Gef.	„ 37,58	„ 3,11	„ 5,65	„ 41,29	„ 13,77%

Eine Lösung von 2,56 g Hydrochlorid in 25 ml 1N NaOH wird mit Wasser auf 40 ml aufgefüllt und mit 0,71 ml Eisessig versetzt. Nach Absaugen wird mit 20 ml Aceton und 20 ml Äther gewaschen: 2,2 g 3-Aminomethyl-4,6-dichlor-benzoesäure vom Smp. 320° (Zers.), Äq.-Gew. 222,6.

$C_8H_7O_2NCl_2$	Ber.	C 43,68	H 3,21	N 6,36	Cl 32,00%
(220,06)	Gef.	„ 43,72	„ 3,16	„ 6,45	„ 31,85%

Abbau der 3-Aminomethyl-4,6-dichlor-benzoesäure zur 4,6-Dichlorisophtalsäure. Eine Suspension von 4,4 g 3-Aminomethyl-4,6-dichlor-benzoesäure in 400 ml Wasser wird mit 2 g Magnesiumsulfat versetzt, mit KOH basisch gemacht und unter Rückfluss gekocht, wobei 4,56 g feingepulvertes $KMnO_4$ innerhalb von 5 Std. hinzugesetzt werden. Nach Abfiltrieren des Mangandioxids wird das alkalische Filtrat auf ca. 100 ml eingengt, die Dichlorisophtalsäure mit HCl ausgefällt und aus 30-proz. Äthanol umkristallisiert: 2,6 g vom Smp. 276° (Literatur Smp. 278° [6]). Äq.-Gew. 241.

1,17 g dieser Säure werden in 30 ml Äther suspendiert und mit Diazomethan verestert. Nach Abdampfen der Lösung wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 0,7 g 2,4-Dichlorisophtalsäure-dimethylester vom Smp. 99° (Literatur Smp. 98° [6]).

3-Aminomethyl-4-jod-benzoesäure (III; $X = H$, $X' = J$). 38,8 g 3-Dichloracetylaminomethyl-4-jod-benzoesäure, 570 ml 18-proz. HCl und 370 ml Essigsäure werden 4 Std. unter Rückfluss gekocht, heiss filtriert und abgekühlt: 30 g 3-Aminomethyl-4-jod-benzoesäurehydrochlorid vom Smp. 268–270°, Äq.-Gew. 313.

Die Aufschlammung von 3,14 g Hydrochlorid in 10 ml Wasser wird durch Zugabe von 200 ml 1N NaOH gelöst, auf 40° erhitzt und mit 7 ml Essigsäure versetzt. Nach einer Std. wird der Niederschlag abgesaugt und zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen: 2,6 g 3-Aminomethyl-4-jod-benzoesäure vom Smp. 282–283°.

$C_8H_7O_4N_2J$ (322,06)	Ber.	N 8,70	J 39,41%	Gef.	N 8,10	J 39,82%
--------------------------	------	--------	----------	------	--------	----------

3-Acetylaminomethyl-6-chlor-benzoesäure (VI; $X = Cl$, $X' = H$, $R = CH_3$). 3,7 g 3-Aminomethyl-6-chlor-benzoesäure werden mit 0,8 g NaOH in 50 ml Wasser gelöst, auf 40° erwärmt, mit 2,25 g Essigsäureanhydrid versetzt und 3 Std. unter Rühren auf 50° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird bis zum Umschlag von Kongorot angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 115 ml Wasser umkristallisiert: 3,1 g 3-Acetylaminomethyl-6-chlor-benzoesäure vom Smp. 128°.

$C_{10}H_{10}O_3NCl$	Ber.	C 52,76	H 4,43	N 6,15	Cl 15,57%
(227,65)	Gef.	„ 52,51	„ 4,60	„ 6,67	„ 15,78%

3-Acetylaminomethyl-4-chlor-benzoesäure (VI; $X = H$, $X' = Cl$, $R = CH_3$). 9,25 g 3-Aminomethyl-4-chlor-benzoesäure werden in 100 ml Wasser und 50 ml 1N NaOH gelöst und wie im vorstehenden Beispiel mit 6,1 g Essigsäureanhydrid umgesetzt: 9,5 g vom Smp. 196°. Durch Um-

kristallisation aus 75 ml Methanol werden 7,5 g 3-Acetylaminomethyl-4-chlor-benzoesäure vom Smp. 198–199°, Äq.-Gew. 228,7, erhalten.

$C_{10}H_{10}O_3NCl$	Ber. C 52,76	H 4,43	N 6,15	Cl 15,57%
(227,65)	Gef. „ 52,85	„ 4,40	„ 6,10	„ 15,79%

3-Acetylaminomethyl-4,6-dichlor-benzoesäure (VI; $X = X' = Cl$, $R = CH_3$). 2,6 g 4,6-Dichlor-3-aminomethyl-benzoesäure-hydrochlorid werden mit 1 g NaOH in 80 ml Wasser gelöst. Wie vorher beschrieben wird die Lösung analog mit 1,2 g Essigsäureanhydrid umgesetzt und das Rohprodukt aus 350 ml Wasser umkristallisiert: 2 g 3-Acetylaminomethyl-4,6-dichlor-benzoesäure vom Smp. 190°.

$C_{10}H_8O_3NCl_2$	Ber. C 45,84	H 3,46	N 5,34	Cl 27,06%
(262,69)	Gef. „ 45,88	„ 3,46	„ 5,37	„ 27,14%

3-Acetylaminomethyl-4-jod-benzoesäure (VI; $X = H$, $X' = J$, $R = CH_3$). 1,57 g 3-Aminomethyl-4-jod-benzoesäure wird analog, wie vorher beschrieben, umgesetzt. Aus Äthanol umkristallisiert: 1,2 g 3-Acetylaminomethyl-4-jod-benzoesäure vom Smp. 240–242°.

$C_{10}H_{10}O_3NJ$ (319,10)	Ber. N 4,39	J 39,77%	Gef. N 4,54	J 40,08%
------------------------------	-------------	----------	-------------	----------

3-Acetylaminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure (V; $X = Cl$, $X' = H$, $R = CH_3$). Eine auf 4° abgekühlte Mischung von 19,2 ml HNO_3 ($d = 1,52$) und 166 ml konz. H_2SO_4 wird portionsweise mit 42,6 g 3-Aminomethyl-6-chlor-benzoesäure versetzt, ohne dass die Temperatur 40° überschreitet, und anschliessend 3 Std. unter Rühren auf 50° erwärmt. Nach Abkühlen wird auf 1000 g Eis gegossen, wobei sich das saure Sulfat der 3-Aminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure abscheidet, das nach 30 Min. Stehen abgesaugt wird. Eine mit Aceton gewaschene und getrocknete Probe wies einen Smp. von 263° auf.

$C_8H_7O_4N_2Cl.H_2SO_4$	Ber. C 29,23	H 2,76	Cl 10,79	S 9,75	SO_4 29,22%
(328,69)	Gef. „ 29,19	„ 2,48	„ 10,80	„ 9,70	„ 29,05%

Das noch feuchte saure Sulfat wird in 200 ml Wasser und 100 ml konz. NaOH aufgenommen und bei 40° mit 27 ml Essigsäureanhydrid versetzt, wobei die Temperatur auf 50° steigt. Die Mischung wird anschliessend 3 Std. ohne weiteres Erhitzen gerührt. Nach dem Abkühlen wird bis zum Umschlag von Kongorot mit verd. HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und mit 80 ml Wasser gewaschen: 41 g 3-Acetylaminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure vom Smp. 194°, Äq.-Gew. 281. Durch Umkristallisation von 5 g aus 350 ml Wasser werden 4 g vom Smp. 195° erhalten.

$C_{10}H_9O_5N_2Cl$	Ber. C 44,05	H 3,33	N 10,28	Cl 13,00%
(272,65)	Gef. „ 44,06	„ 3,42	„ 10,16	„ 13,18%

3-Propionylaminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure (V; $X = Cl$, $X' = H$, $R = C_2H_5$). 27,6 g 3-Aminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure werden mit 4,8 g NaOH in 320 ml Wasser gelöst, bei 40° mit 16,9 g Propionsäureanhydrid versetzt und 3 Std. auf 50° erhitzt. Nach Abkühlen und Ansäuern mit 18-proz. HCl wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit 100 ml Wasser gewaschen: 30,5 g 3-Propionylaminomethyl-5-nitro-6-chlorbenzoesäure vom Smp. 172°. 7 g werden aus 500 ml Wasser umkristallisiert: 5,5 g vom Smp. 172°, Äq.-Gew. 288.

$C_{11}H_{11}O_5N_2Cl$	Ber. C 46,08	H 3,87	N 9,77	Cl 12,37%
(286,67)	Gef. „ 46,21	„ 3,75	„ 9,75	„ 12,78%

3-Butyrylaminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure (V; $X = Cl$, $X' = H$, $R = C_3H_7$). 27,6 g 3-Aminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure und 19,6 g Buttersäureanhydrid ergaben unter analogen Reaktionsbedingungen 32,5 g 3-Butyryl-Derivat vom Smp. 154°. Durch Umkristallisieren von 2 g aus 200 ml Wasser werden 1,2 g reine 3-Butyrylaminomethyl-5-nitro-6-chlorbenzoesäure vom Smp. 157° erhalten.

$C_{12}H_{13}O_5N_2Cl$	Ber. C 47,93	H 4,37	N 9,32	Cl 11,79%
(300,70)	Gef. „ 48,00	„ 4,40	„ 9,28	„ 11,95%

3-Caproylaminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure (V; $X = Cl$, $X' = H$, $R = C_6H_{11}$). Durch Umsetzung von 46 g 3-Aminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure und 64 g Capronsäureanhydrid

werden 63 g 3-Caproylaminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure vom Smp. 128–130° erhalten. 2 g werden aus 10 ml 50-proz. Äthanol umkristallisiert; 1,5 g vom Smp. 132–133°, Äq.-Gew. 328.

$C_{14}H_{17}O_5N_2Cl$	Ber. C 51,15	H 5,21	N 8,52	Cl 10,78%
(328,75)	Gef. „ 51,35	„ 5,21	„ 8,67	„ 10,88%

3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure (IV; $X = H$, $X' = Cl$). Eine auf 4° abgekühlte Mischung von 22,4 ml HNO_3 ($d = 1,52$) und 188 ml H_2SO_4 wird mit 50 g 3-Aminomethyl-5-chlor-benzoesäure so versetzt, dass die Reaktionstemperatur ständig 45° beträgt. Nach beendigtem Zusatz wird das Gemisch 3 Std. auf 50–55° erwärmt. Es wird abgekühlt, auf Eis gegossen und der entstandene Niederschlag nach 30 Min. abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und im Vakuum getrocknet; 70 g Sulfat der 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure, Smp. 234–235°. Eine aus Wasser umkristallisierte Probe zeigte ein Äq.-Gew. von 296.

$C_8H_7O_4N_2Cl \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4 \cdot H_2O$	Ber. C 32,28	H 3,38	N 9,41	Cl 11,91	S 5,38%
(297,66)	Gef. „ 32,62	„ 3,44	„ 9,39	„ 12,01	„ 5,59%

20 g neutrales Sulfat-Monohydrat werden in 30 ml Wasser und 20 ml konz. NaOH gelöst, über Kieselgur filtriert und mit Essigsäure bis pH 5 angesäuert; 13,2 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitrobenzoesäure vom Smp. 243–246°, Äq.-Gew. 230.

$C_8H_7O_4N_2Cl$	Ber. C 41,67	H 3,06	N 12,15	Cl 15,38%
(230,61)	Gef. „ 41,60	„ 3,28	„ 12,12	„ 15,49%

3-Acetylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure (V; $X = H$, $X' = Cl$, $R = CH_3$). 2,3 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure werden mit 0,4 g NaOH in 60 ml Wasser gelöst, bei 40° mit 1,1 g Essigsäureanhydrid versetzt und das Gemisch 3 Std. auf 50° erwärmt. Nach Abkühlen wird mit 18-proz. HCl angesäuert; 2,2 g 3-Acetylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 201–203°, Äq.-Gew. 273,7. Eine aus verdünntem Äthanol umkristallisierte Probe zeigte einen Smp. von 214–216° und ein Äq.-Gew. von 271,5.

$C_{10}H_9O_5N_2Cl$	Ber. C 44,05	H 3,33	N 10,27	Cl 13,00%
(272,65)	Gef. „ 43,97	„ 3,41	„ 10,12	„ 13,14%

3-Propionylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure (V; $X = H$, $X' = Cl$, $R = C_2H_5$). Analog werden 2,3 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure und 1,45 g Propionsäureanhydrid umgesetzt. Aus 500 ml Wasser umkristallisiert; 2,2 g 3-Propionylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 181°, Äq.-Gew. 286.

$C_{11}H_{11}O_5N_2Cl$ (286,67)	Ber. C 46,08	H 3,87	Cl 12,37%	Gef. C 45,90	H 3,99	Cl 12,60%
---------------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

3-Butyrylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure (V; $X = H$, $X' = Cl$, $R = C_3H_7$). Durch analoge Umsetzung von 2,3 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure mit 1,5 g Buttersäureanhydrid und Umkristallisation aus 800 ml Wasser werden 1,5 g vom Smp. 197°, Äq.-Gew. 301, erhalten.

$C_{11}H_{13}O_5N_2Cl$	Ber. C 47,93	H 4,37	N 9,32	Cl 11,79%
(300,70)	Gef. „ 47,75	„ 4,52	„ 9,30	„ 11,98%

3-Caproylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure (V; $X = H$, $X' = Cl$, $R = C_6H_{11}$). Durch Reaktion von 11,5 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure mit 13 g Capronsäureanhydrid werden 13,2 g 3-Caproylaminomethyl-4-chlor-5-nitrobenzoesäure vom Smp. 164–165° erhalten, die aus 100 ml 50-proz. Äthanol umkristallisiert werden; 11 g vom Smp. 167°, Äq.-Gew. 330.

$C_{14}H_{17}O_5N_2Cl$	Ber. C 51,15	H 5,21	N 8,52	Cl 10,78%
(328,75)	Gef. „ 51,30	„ 5,19	„ 8,59	„ 10,87%

3-Benzoylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure (V; $X = H$, $X' = Cl$, $R = C_6H_5$). Eine Lösung von 13,2 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure in 120 ml 1N NaOH und 200 ml Wasser wird unter Rühren bei 30° mit 8,4 g Benzoylchlorid versetzt und nach 3 Std. bei konstanter Temperatur mit 18-proz. HCl angesäuert. Der Niederschlag wird in 200 ml Wasser unter Zusatz von 15-proz. NH_4OH gelöst und mit Äthanol versetzt, wobei das Reaktionsprodukt ausfällt. Nach Waschen mit Wasser werden 12 g vom Smp. 208–209° isoliert, die aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert werden; 9 g 3-Benzoylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 210°.

$C_{18}H_{11}O_5N_2Cl$	Ber. C 53,82	H 3,31	N 8,37	Cl 10,59%
(334,72)	Gef. „ 53,80	„ 3,10	„ 8,36	„ 10,60%

3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure-äthylester-hydrochlorid. Eine Suspension von 100 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure in 300 ml abs. Äthanol wird mit 150 ml 5N HCl in abs. Äthanol 4 Std. unter Rückfluss und Rühren erhitzt, wobei vollständige Auflösung stattfindet. Nach Abkühlen und Animpfen wird das Kristallisat mit Äther gewaschen und getrocknet: 89,4 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure-äthylester-hydrochlorid vom Smp. 199°. Aus der Mutterlauge werden nach Einengen weitere 27,5 g vom Smp. 188–189° isoliert.

$C_{10}H_{11}O_4N_2Cl \cdot HCl$	Ber. C 40,70	H 4,10	N 9,70	Cl 24,03	Cl' 12,01%
(295,12)	Gef. „ 40,81	„ 4,09	„ 9,55	„ 23,88	„ 12,07%

3-Aminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure (IV; X = H, X' = J). Eine auf 5 bis 10° gekühlte Mischung von 80 ml H_2SO_4 und 8,4 ml HNO_3 ($d = 1,52$) wird portionsweise mit 27,7 g 3-Aminomethyl-4-jod-benzoesäure versetzt, wobei die Reaktionstemperatur auf 20° bis 23° gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 4 Std. auf 50° erwärmt, abgekühlt und auf 450 g Eis gegossen: 32,7 g neutrales Sulfat der 3-Aminomethyl-4-jod-5-nitrobenzoesäure vom Smp. 206–208°. Durch zweimaliges Umkristallisieren von 5 g aus 50-proz. Äthanol werden 1,3 g vom Smp. 207–208° erhalten.

$C_8H_7O_4N_2J \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4 \cdot H_2O$ (389,11)	Ber. N 7,20	J 32,62	S 4,12%	Gef. N 6,84	J 32,70	S 4,25%
--	-------------	---------	---------	-------------	---------	---------

3-Acetylaminomethyl-4-jod-5-nitrobenzoesäure (V; X = H, X' = J, R = CH_3). 27,7 g (0,1 Mol) 3-Aminomethyl-4-jod-benzoesäure werden in kleinen Anteilen zur Mischung von 80 ml H_2SO_4 (99,3%) und 8,4 ml HNO_3 ($d = 1,52$) gefügt, ohne dass die Temperatur von 30° überschritten wird. Dann wird die Mischung 3 Std. auf 50–55° erwärmt und anschliessend auf 250 g Eis gegossen. Der Niederschlag wird nach 1 Std. Stehen bei 10° abfiltriert und in 300 ml Wasser durch Zusatz von 3,0 ml 30-proz. NaOH gelöst. Die auf 40° erwärmte und filtrierte Lösung wird in einem Schuss mit 20 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 3 Std. Kochen unter Rückfluss wird mit HCl bis zum Umschlag von Kongorot angesäuert, filtriert und getrocknet: 26,2 g (72%) vom Smp. 195–200°, Äq.-Gew. 358. Durch Umkristallisation aus 150 ml 70-proz. Äthanol werden 21,5 g 3-Acetylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 201–203°, Äq.-Gew. 365, erhalten.

$C_{10}H_9O_5N_2J$ (364,10)	Ber. J 34,86%	Gef. J 35,08%
-----------------------------	---------------	---------------

3-Propionylaminomethyl-4-jod-5-nitrobenzoesäure (V; X = H, X' = J, R = C_2H_5). 19,2 g 3-Aminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure werden in 100 ml Wasser mit 2,4 g NaOH gelöst, bei 40° mit 15 ml Propionsäureanhydrid versetzt und das Gemisch 1 Std. bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen wird das als Natriumsalz vorliegende Reaktionsprodukt abfiltriert, noch feucht in 200 ml Wasser gelöst und mit 18-proz. HCl wieder ausgefällt: 22,2 g 3-Propionylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 203–204°, Äq.-Gew. 381. Durch Umkristallisieren von 2 g aus 40 ml Essigsäureäthylester wird 1 g vom Smp. 192–193°, Äq.-Gew. 380, erhalten.

$C_{11}H_{11}O_5N_2J$ (378,13)	Ber. J 33,56	N 7,41%	Gef. J 33,58	N 7,42%
--------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

3-Butyrylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure (V; X = H, X' = J, R = C_3H_7). Analog werden aus 4,5 g 3-Aminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure und 4,8 ml Buttersäureanhydrid 5,3 g 3-Butyrylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 213–214°, Äq.-Gew. 392,1, erhalten. Eine aus Wasser-Dioxan umkristallisierte Probe zeigte einen Smp. von 214°.

$C_{12}H_{13}O_5N_2J$ (392,15)	Ber. N 7,14	J 32,36	C_3H_7CO –18,13%	Gef. N 7,04	J 32,58	C_3H_7CO –18,60%
--------------------------------	-------------	---------	--------------------	-------------	---------	--------------------

3-Benzoylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure (V; X = H, X' = J, R = C_6H_5). Aus 32,2 g 3-Aminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure und 15,4 g Benzoylchlorid werden 40 g 3-Benzoylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 220°, Äq.-Gew. 433, erhalten, die aus 1200 ml 50-proz. Äthanol umkristallisiert werden: 35 g vom Smp. 222°, Äq.-Gew. 427.

$C_{15}H_{11}O_5N_2J$ (426,17)	Ber. N 6,57	J 29,77%	Gef. N 6,65	J 29,57%
--------------------------------	-------------	----------	-------------	----------

3-Acetylaminomethyl-5-nitro-benzoesäure (V; X = H, X' = H, R = CH_3). 14,6 g 3-Acetylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure werden mit 8 g NaOH in 300 ml Wasser gelöst, über Kieselgur filtriert und in einer Schüttelente mit Temperaturregulierung nach Zugabe von 2 g 10-proz. Palladiumkohle bei 20° und Atmosphärendruck hydriert. Führt man eine vollständige Hydrierung durch, wobei insgesamt 4 Mol. Wasserstoff aufgenommen werden, so beobachtet man nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff einen verhältnismässig starken Anstieg der Hydrierungsgeschwindigkeit. Daher wird die Hydrierung nach Aufnahme von 900 ml Wasserstoff abgebrochen,

die der theoretischen Menge von 1 Mol. entsprechen. Bis zu diesem Zeitpunkt erfolgt fast ausschliesslich die Abspaltung des Halogens. In der Tat konnten nach Filtration in der Reaktionslösung 96,4% der theoretischen Menge Jod-Ionen nachgewiesen werden. Durch Ansäuern mit 18-proz. HCl werden 8,2 g 3-Acetylaminomethyl-5-nitro-benzoesäure vom Smp. 265–268°, Äq.-Gew. 240, erhalten. Nach Umkristallisation aus Äthanol zeigte ein Misch-Smp. mit einer auf anderem Wege hergestellten Probe keine Depression.

$C_{10}H_{10}O_5N_2$ (238,20) Ber. C 50,42 H 4,23 N 11,76% Gef. C 50,10 H 4,11 N 11,04%

3-Acetylaminomethyl-5-aminobenzoessäure-hydrochlorid (IX; $R = CH_3$). 29,2 g 3-Acetylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure werden mit 16 ml konz. NaOH in 600 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 4 g Palladiumkohle bei 32–35° unter Atmosphärendruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist anfänglich langsam, erfolgt aber später verhältnismässig schnell. Die filtrierte Lösung wird mit 18 ml konz. HCl angesäuert, im Vakuum auf 100 ml eingengt und mit weiteren 6 ml konz. HCl versetzt. Der erhaltene Niederschlag des Hydrochlorids wird mit kalter HCl gewaschen: 17,7 g 3-Acetylaminomethyl-5-aminobenzoessäure-hydrochlorid vom Smp. 269–270°. Durch Umkristallisieren von 16,8 g aus 150 ml 18-proz. HCl und Entfärben mit Aktivkohle werden 10,2 g vom Smp. 274–276° erhalten.

$C_{10}H_{12}O_3N_2 \cdot HCl$ Ber. C 49,08 H 5,35 N 11,45 Cl 14,49%
(244,68) Gef. „ 49,09 „ 5,51 „ 11,08 „ 14,72%

3-Acetylaminomethyl-5-acetylaminobenzoessäure. 5,4 g 3-Acetylaminomethyl-5-nitro-6-chlorbenzoessäure werden in 50 ml 1N NaOH und 170 ml Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur unter Normaldruck in Gegenwart von 0,5 g 10-proz. Palladiumkohle in 1 Std. hydriert. Man filtriert und versetzt das Filtrat bei 50° mit 5 ml Essigsäureanhydrid. Nach 2 Std. Stehen saugt man den entstandenen Niederschlag ab: 4,7 g 3-Acetylaminomethyl-5-acetylaminobenzoessäure vom Smp. 258–260°, Äq.-Gew. 253. Umkristallisation aus 1000 ml Wasser ergibt 4,2 g vom Smp. 260–262°.

$C_{12}H_{14}O_4N_2$ (250,26) Ber. C 57,59 H 5,64 N 11,20% Gef. C 57,92 H 5,78 N 11,02%

3-Aminomethyl-5-amino-benzoessäure-dihydrochlorid (VII). 6,2 g 3-Acetylaminomethyl-5-amino-benzoessäure werden mit 65 ml 18-proz. HCl 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und getrocknet: 5,2 g 3-Aminomethyl-5-amino-benzoessäure-dihydrochlorid vom Smp. 258–260°, Äq.-Gew. 130.

$C_8H_{10}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ Ber. C 37,36 H 5,49 N 10,90 Cl 27,58 H_2O 7,01%
(257,12) Gef. „ 36,78 „ 5,52 „ 10,88 „ 27,41 „ 8,21%

Eine Suspension von 6,9 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoessäure in 80 ml Wasser wird bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck unter Zusatz von 2 g 10-proz. Palladiumkohle reduziert. In 2 Std. werden 2,3 l Wasserstoff aufgenommen. Nach Filtrieren wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in 15 ml heissem Wasser gelöst, mit 15 ml 36-proz. HCl versetzt, abgekühlt, das Kristallinat abgesaugt und getrocknet: 4 g vom Smp. 250–255°, Äq.-Gew. 128,6, Wassergehalt 7% (nach KARL FISCHER bestimmt). Misch-Smp. mit durch Desacetylierung von 3-Acetylaminomethyl-5-amino-benzoessäure erhaltenem Produkt ohne Depression.

3-Acetylaminomethyl-5-amino-benzoessäure (IX; $R = CH_3$). Eine Suspension von 21,8 g 3-Acetylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoessäure und 4 g 10-proz. Palladiumkohle in 600 ml Wasser wird in einer Schüttelente bei 20–30° unter Atmosphärendruck in 1,25 Std. hydriert. Die zunächst langsam erfolgende Wasserstoffaufnahme wird nach einiger Zeit wesentlich schneller. Nach Filtrieren wird die Reaktionslösung auf ein kleines Volumen eingengt, das Kristallinat abgesaugt und mit Aceton gewaschen: 17,5 g 3-Acetylaminomethyl-5-amino-benzoessäure-hydrochlorid vom Smp. 270–272°, Äq.-Gew. 267.

3-Acetylaminomethyl-4-jod-5-amino-benzoessäure (VIII; $R = CH_3$). Eine Lösung von 10,3 g 3-Acetylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoessäure in 400 ml Methanol wird bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck unter Verwendung von 7 g RANEY-Nickel reduziert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff zur Reduktion einer Nitrogruppe wird der Katalysator abfiltriert. Eine Probe der Lösung zeigte einen Gehalt an Jod-Ionen von 12%, bezogen auf eine vollständige Dehalogenierung. Das Filtrat wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 200 ml Wasser digeriert, wobei die Verbindung allmählich kristallin wird. Nach einigen Std. wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 7 g vom Smp. 156–165°, die nach Umkristallisation aus 300 ml

Wasser 4,5 g 3-Acetylaminomethyl-4-jod-5-amino-benzoesäure vom Smp. 204–205°, Äq.-Gew. 332, ergeben. Weiteres Umkristallisieren lässt den Smp. unverändert.

$C_{10}H_{11}O_3N_2J$ (334,12) Ber. N 8,38 J 37,98% Gef. N 8,24 J 37,65%

3-Acetylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure (XII; R = CH₃). – a) Aus *3-Acetylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure*: 21,8 g dieser Säure werden in 500 ml Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur unter Atmosphärendruck in Gegenwart von RANEY-Nickel hydriert. Die zur Reduktion der Nitrogruppe erforderliche Menge Wasserstoff wurde in 3 Std. absorbiert. Es wird abgedampft und der Rückstand mit 15 ml 36-proz. HCl in 200 ml Wasser aufgenommen. Nach Filtration wird die Lösung in einen mit Rührer versehenen 10-l-Rundkolben übergeführt und mit Wasser auf 6 l aufgefüllt. Bei Zimmertemperatur werden 140 ml 1N KJCl₂-Lösung in 20 Min. hinzugetropt und das Gemisch 3 Std. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 50 ml Wasser, dann mit 30 ml 5-proz. NaHSO₃-Lösung und mit weiteren 50 ml Wasser gewaschen. Nun wird der Niederschlag mit 500 ml Wasser aufgeschlämmt und durch Hinzufügen von 15-proz. NH₄OH gelöst. Nach Abfiltrieren von geringen Verunreinigungen wird unter Zusatz von wenig NaHSO₃ mit HCl wieder ausgefällt: 21,5 g 3-Acetylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 225–226° (Zers.), Äq.-Gew. 583,8.

$C_{10}H_9O_3N_2J_3$ (585,91) Ber. N 4,78 J 64,97% Gef. N 4,78 J 64,73%

b) Aus *3-Acetylaminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure*: 5,45 g dieser Säure werden mit 1,6 g NaOH in 150 ml Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur unter Atmosphärendruck in Gegenwart von 1 g 10-proz. Palladiumkohle in 50 Min. hydriert. Eine Probe der Lösung wies einen Gehalt an Chlor-Ionen von 97% des theoretischen Wertes auf. Zur mit HCl angesäuerten und mit Wasser auf 1250 ml verdünnten Lösung werden innerhalb von 10 Min. unter Rühren 62 ml 1N KJCl₂-Lösung getropft. Nach 3 Std. Rühren wird der Niederschlag abgesaugt, mit 20 ml 5-proz. NaHSO₃-Lösung und 50 ml Wasser gewaschen und aus ammoniakalischer Lösung umgefällt: 7,6 g 3-Acetylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 240° (Zers.), Äq.-Gew. 585.

c) Aus *3-Acetylaminomethyl-4,6-dichlor-5-nitro-benzoesäure*: 6,15 g dieser Säure werden mit 2,4 g NaOH in 150 ml Wasser gelöst, analog reduziert und jodiert: 5,7 g 3-Acetylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 230° (Zers.).

3-Propionylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure (XII; R = C₂H₅). – a) Aus *Propionylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure*: 10,3 g dieser Säure werden in 300 ml Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 7 g RANEY-Nickel reduziert. Nach Filtrieren wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand in 200 ml Wasser unter Zusatz von 15 ml 18-proz. HCl aufgenommen. Die Lösung wird filtriert, in einen 6-l-Rundkolben übergeführt und mit Wasser auf 3000 ml aufgefüllt. Unter Rühren werden innerhalb von 30 Min. 70 ml 1N KJCl₂-Lösung hinzugetropt. Nach 3 Std. wird abgesaugt, mit 50 ml Wasser, 30 ml 3-proz. NaHSO₃-Lösung und mit 2 × 50 ml Wasser gewaschen. Die Säure wird aus 500 ml ammoniakalischer Lösung umgefällt: 11 g 3-Propionylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 215–218° (Zers.), Äq.-Gew. 594. Nach weiterem Umfällen werden 10 g vom Smp. 218–220° (Zers.), Äq.-Gew. 598, erhalten.

$C_{11}H_{11}O_3N_2J_3$ (599,94) Ber. N 4,67 J 63,46% Gef. N 4,40 J 63,68%

b) Aus *3-Propionylaminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure*: 5,7 g dieser Säure werden mit 1,6 g NaOH in 150 ml Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur unter Atmosphärendruck mit 1 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Nach 1 Std. war die theoretische Menge H₂ zur Reduktion des Halogens und der Nitrogruppe aufgenommen. Eine Probe wies 98,2 Proz. des theor. Gehaltes an Chlor-Ionen auf. Die Lösung wird mit Wasser auf 1250 ml verdünnt und mit 61 ml 1N KJCl₂-Lösung, wie vorher beschrieben, jodiert: 9,1 g 3-Propionylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 230° (Zers.), Äq.-Gew. 599.

$C_{11}H_{11}O_3N_2J_3$ (599,94) Ber. N 4,67 J 63,46% Gef. N 3,70 J 63,79%

3-Propionylaminomethyl-5-propionylamino-2,4,6-trijod-benzoesäure (XIV; R = C₂H₅). 16 g 3-Propionylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure werden in 30 ml Propionsäureanhydrid aufgeschlämmt, auf 60° erwärmt, mit 0,1 ml konz. H₂SO₄ versetzt und 3 Std. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei bereits nach 1 Std. vollständige Auflösung erfolgte. Gegen Ende des Erhitzens beginnt die Abscheidung eines Niederschlags, die durch Stehenlassen über Nacht vervollständigt wird. Nach Absaugen und Waschen mit 2 × 20 ml Äther wird der Niederschlag mit

3 g NaHCO_3 in 50 ml Wasser gelöst. Durch Ansäuern der filtrierten Lösung mit 18-proz. HCl bis zum Umschlag von Kongorot wird die freie Säure ausgefällt, die mit Wasser gewaschen und getrocknet wird: 14 g vom Smp. 226–228°. Das ermittelte Äq.-Gew. von 712 deutet auf ein Tripropylderivat hin. Durch Lösen dieses Produktes in 42 ml 1N NaOH und 85 ml Wasser, 6 Std. Erhitzen auf 60° und Ansäuern erhält man 11,7 g 3-Propionylaminomethyl-5-propionylamino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 183–185°, Äq.-Gew. 658; aus 100 ml Äthanol: 7 g vom Smp. 234–235°, Äq.-Gew. 655.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{J}_3$ (656,00) Ber. N 4,27 J 58,04% Gef. N 4,13 J 58,05%

3-Butyrylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure (XII; $R = \text{C}_3\text{H}_7$). 6 g 3-Butyrylaminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure werden mit 1,6 g NaOH in 150 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 1 g 10-proz. Palladiumkohle bei Zimmertemperatur unter Atmosphärendruck in 1 Std. hydriert. Die filtrierte und mit HCl angesäuerte Lösung wird mit Wasser auf 1250 ml verdünnt und unter kräftigem Rühren und Zutropfen von 61 ml 1N KJCl_2 -Lösung jodiert. Man rührt das Gemisch 18 Std. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und mit NaHSO_3 -Lösung gewaschen und umgefällt: 9,2 g vom Smp. 218° (Zers.), Äq.-Gew. 611.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2\text{J}_3$ (613,92) Ber. N 4,56 J 62,01% Gef. N 3,97 J 61,47%

3-Butyrylaminomethyl-5-butrylaminomethyl-2,4,6-trijod-benzoesäure (XIV; $R = \text{C}_3\text{H}_7$). Eine Suspension von 29,2 g 3-Acetylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure in 120 ml Buttersäureanhydrid wird auf 60° erwärmt, mit 0,3 ml konz. H_2SO_4 versetzt, wobei eine Temperaturerhöhung auf 70–75° beobachtet wird, und 3 Std. auf 90° erhitzt. Nach 1 Std. erfolgt bereits völlige Auflösung, anschliessend beginnt die Abscheidung eines Niederschlags. Nach Stehenlassen über Nacht wird abgesaugt und mit 2×30 ml Äther gewaschen: 27,9 g vom Smp. 210–212°, Äq.-Gew. 767. 0,5 g werden bei 30° mit 0,1 g NaHCO_3 in 3 ml Wasser gelöst und mit 3 ml gesättigter NaCl -Lösung versetzt. Nach Abkühlen auf 10° werden 0,3 g Natriumsalz isoliert, die mit 5 ml Wasser aufgenommen und mit 18-proz. HCl angesäuert werden: 3-(N-Butyryl-N-acetyl-amino-methyl)-5-butrylaminomethyl-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 212–214°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2\text{J}_3$ (726,09) Ber. N 3,86 J 52,44% Gef. N 3,84 J 52,14%

27 g Rohprodukt werden mit 10 ml 15-proz. NaOH in 200 ml Wasser gelöst und bei 60° unter Rühren in kleinen Anteilen mit einer Lösung von 1,2 g NaOH in 20 ml Wasser so versetzt, dass stets der pH-Wert 8 erreicht wird. Die basisch bleibende Reaktionslösung wird mit 80 g NaCl versetzt und abgekühlt. Die Lösung wird nach Abfiltrieren der entstandenen geringen Salzmenge mit 1,5 l Wasser verdünnt und mit 18-proz. HCl bis zum Umschlag von Kongorot angesäuert. Der voluminöse Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet: 19 g 3-Butyrylaminomethyl-5-butrylaminomethyl-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 189–190°, Äq.-Gew. 690.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{J}_3$ (684,05) Ber. N 4,09 J 55,66% Gef. N 3,92 J 55,23%

3-Caproylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure (XII; $R = \text{C}_5\text{H}_{11}$). Eine Lösung von 16,5 g 3-Caproylaminomethyl-5-nitro-6-chlor-benzoesäure in 300 ml Wasser und 108 ml 1N NaOH wird unter Zusatz von 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck reduziert. Nach Beendigung der Absorption zeigte eine Probe einen Chlor-Ionengehalt von 99% der theoretischen Menge. Die mit Wasser auf 6 l verdünnte Lösung wird mit 10 ml konz. HCl angesäuert und bei Zimmertemperatur unter kräftigem Rühren durch Zutropfen von 200 ml KJCl_2 -Lösung innerhalb von 10 Min. und 24stündiges Rühren jodiert. Der Niederschlag wird abfiltriert, in 2 l Wasser unter Zusatz von Ammoniak gelöst, die Lösung durch ein Faltenfilter filtriert und angesäuert: 27,8 g 3-Caproylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure, Smp. 122–125° (Zers.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2\text{J}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Ber. N 4,13 J 56,15 $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CO}$ 14,62 H_2O 5,31%
(678,05) Gef. „ 4,45 „ 56,13 „ 14,93 „ 5,15%

3-Caproylaminomethyl-5-acetylaminomethyl-2,4,6-trijod-benzoesäure (XIII; $R = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $R' = \text{CH}_3$). 30 g 3-Caproylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure werden in 125 ml Acetanhydrid suspendiert, auf 60° erwärmt, mit 0,1 ml konz. H_2SO_4 versetzt und 3 Std. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei nach kurzer Zeit Auflösung erfolgt. Nach Eindampfen im Vakuum wird auf 500 g Eis gegossen, abdekantiert und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird in 500 ml Wasser aufgenommen und durch Hinzufügen von konz. NaOH in Lösung gebracht. Die Lösung wird auf 75° erwärmt und nach 15 Min. der pH-Wert auf 10 konstant gehalten. Nach weiteren 10 Min. wird

filtriert und mit 18-proz. HCl bis zum Umschlag von Kongorot angesäuert: 13 g vom Smp. 205–210°, Äq.-Gew. 648. Das Rohprodukt wird in 35 ml Methanol gelöst, mit 3 ml Cyclohexylamin und anschließend mit 30 ml Äther versetzt. Nach 10 Min. erfolgt die Abscheidung des Salzes, welches filtriert und mit Äther gewaschen wird. Das Salz wird in 300 ml Wasser gelöst und mit Salzsäure gefällt: 9,3 g 3-Caproylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 212–213°, Äq.-Gew. 697. Umkristallisation aus 100 ml 50-proz. Äthanol ergibt 7 g vom Smp. 225–226°, Äq.-Gew. 693.

$C_{16}H_{19}O_4N_2J_3$ (684,05) Ber. N 4,09 J 55,06% Gef. N 3,92 J 55,45%

3-Caproylaminomethyl-5-caproyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure (XIV; $R = C_6H_{11}$). Eine Suspension von 13 g 3-Caproylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijodbenzoesäure in 40 ml Capronsäureanhydrid wird bei 60° mit 0,3 ml konz. H_2SO_4 versetzt und 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Dann wird der Überschuss an Anhydrid im Vakuum entfernt, der Rückstand in 80 ml Äthanol und 50 ml Wasser aufgenommen und die Lösung durch mehrfache Zugabe von 1N NaOH auf einem pH-Wert von 8–9 konstant gehalten. Hierauf wird das Äthanol abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit 18-proz. HCl stark angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Äther gewaschen: 8,6 g 3-Caproylaminomethyl-5-caproyl-amino-2,4,6-trijodbenzoesäure vom Smp. 228–230°. Umkristallisieren aus 30 ml Äthanol ergibt 5 g vom Smp. 248–249°, Äq.-Gew. 742.

$C_{20}H_{27}O_4N_2J_3$ (740,16) Ber. N 3,78 J 51,44% Gef. N 3,49 J 51,62%

3-Benzoylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure (XII; $R = C_6H_5$). 12,8 g 3-Benzoylaminomethyl-4-jod-5-nitro-benzoesäure, gelöst in 500 ml Methanol, werden in einer Schüttelente in Gegenwart von 8 g RANEY-Nickel innerhalb von 2 Std. bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck reduziert. Es wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 1 l Wasser aufgenommen und unter Zusatz von 1N NaOH gelöst. Man filtriert durch ein Faltenfilter, verdünnt mit 6 l Wasser und säuert mit 18-proz. HCl bis zum Umschlag von Kongorot an. Die auf 55° erwärmte Lösung wird unter Rühren mit 100 ml 1N $KJCl_2$ versetzt und 6 Std. bei 55° gerührt. Nach Abkühlen und Abfiltrieren wird der noch feuchte Niederschlag in 500 ml Wasser unter Zusatz von 10-proz. NaOH gelöst, mit wenig $Na_2S_2O_4$ entfärbt, filtriert und bis zum Umschlag von Kongorot angesäuert: 93,2 g 3-Benzoylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 164–165°, Äq.-Gew. 647.

$C_{15}H_{11}O_3N_2J_3$ (647,98) Ber. N 4,32 J 58,76% Gef. N 4,23 J 58,99%

3-Benzoylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure (XIII; $R = C_6H_5$, $R' = CH_3$). 10,6 g 3-Benzoylaminomethyl-5-amino-2,4,6-trijodbenzoesäure werden gemäss der vorstehenden Technik mit 60 ml Acetanhydrid acetyliert. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand mit 200 ml Wasser gewaschen und filtriert. Der Rückstand wird feucht mit 16 ml 1N NaOH in 100 ml Wasser gelöst, auf 35° erwärmt und unter Rühren nach und nach mit insgesamt 15 ml 1N NaOH versetzt, wobei der pH-Wert auf 8 konstant gehalten wird. Dann wird die Lösung mit 18-proz. HCl angesäuert, der Niederschlag abfiltriert und mit 2 × 20 ml Wasser gewaschen: 8,6 g vom Smp. 267–268°, Äq.-Gew. 676. Umkristallisieren aus 60 ml Essigsäure ergibt 8 g 3-Benzoylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure vom Smp. 283–284°, Äq.-Gew. 685.

$C_{17}H_{13}O_4N_2J_3$ (690,02) Ber. N 4,06 J 55,18% Gef. N 4,22 J 55,63%

Adipinsäure-bis-(2-chlor-3-nitro-5-äthoxycarbonyl-benzylamid). Eine Aufschlammung von 100 g 3-Aminomethyl-4-chlor-5-nitro-benzoesäure-äthylester-hydrochlorid in 850 ml wasserfreiem Dioxan wird bei 80° mit 155 ml Pyridin, tropfenweise mit 31,3 g Adipinsäuredichlorid versetzt und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Es wird abgekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit insgesamt 400 ml Wasser, 300 ml Äthanol und 200 ml Äther gewaschen: 79,9 g Adipinsäure-bis-(2-chlor-3-nitro-5-äthoxycarbonyl-benzylamid) vom Smp. 224–225°.

$C_{26}H_{28}O_{10}N_2Cl_2$ Ber. C 49,77 H 4,50 N 8,93 Cl 11,30%
(627,44) Gef. „ 49,62 „ 4,58 „ 8,81 „ 11,52%

Adipinsäure-bis-(2-chlor-3-nitro-5-carboxy-benzylamid). 80 g Adipinsäure-bis-(2-chlor-3-nitro-5-äthoxycarbonyl-benzylamid) werden in einer Lösung von 21 g 85-proz. KOH in 2,4 l 50-proz. Äthanol suspendiert und bis zur völligen Auflösung unter Rückfluss und Rühren gekocht, wozu ca. 3 Std. benötigt werden. Nach Abdestillieren des Äthanols werden 190 g KCl zugesetzt. Es erfolgt die Abscheidung des Kaliumsalzes, das abfiltriert und mit einer gesättigten Lösung von

KCl gewaschen wird. Das noch feuchte Salz wird in 5 l Wasser bei 80° gelöst, die Lösung mit Aktivkohle entfärbt und bis zum Umschlag von Kongorot angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen: 62 g Adipinsäure-bis-(2-chlor-3-nitro-5-carboxy-benzylamid) vom Smp. 249–250°, Äq.-Gew. 278.

$C_{22}H_{20}O_6N_4Cl_2$ Ber. C 46,25 H 3,53 N 9,81 Cl 12,41%
(571,33) Gef. „ 46,32 „ 3,70 „ 9,78 „ 12,27%

Adipinsäure-bis-(3-amino-5-carboxy-benzylamid)-dihydrochlorid. 17,1 g Adipinsäure-bis-(2-chlor-3-nitro-5-carboxy-benzylamid) werden mit 4,8 g NaOH in 600 ml Wasser gelöst und in einer Schüttelente mit Wasserstoff unter Zusatz von 3 g Palladiumkohle bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck reduziert. Nach Absorption der theoretischen Menge H_2 wird filtriert, das Filtrat mit 15 ml konz. HCl angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 100 ml 18-proz. HCl digeriert und mit 100 ml Isopropanol gewaschen: 15 g Adipinsäure-bis-(3-amino-5-carboxy-benzylamid)-dihydrochlorid vom Smp. 190–195°. Die Substanz wird in 180 ml Wasser bei 60° gelöst, die Lösung mit 0,5 g Aktivkohle entfärbt, filtriert und mit 180 ml konz. HCl versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 50 ml Isopropanol gewaschen: 12,2 g Dihydrochlorid vom Smp. 192–195°, Äq.-Gew. 269,2 (argentometrisch). Zur Analyse wurde eine Probe bei 80°/0,2 Torr getrocknet.

$C_{22}H_{26}O_6N_4 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ Ber. C 47,91 H 5,85 N 10,16 Cl 12,86 H_2O 6,53%
(551,41) Gef. „ 46,25 „ 5,40 „ 9,72 „ 12,17 „ 6,27%

Adipinsäure-bis-(3-amino-5-carboxy-2,4,6-trijod-benzylamid). Zur Lösung von 10,3 g Adipinsäure-bis-(3-amino-5-carboxy-benzylamid)-dihydrochlorid in 4,5 l 50-proz. Essigsäure werden 40,7 g 43,7-proz. JCl in 2 N HCl bei 70° unter Rühren innerhalb 1 Std. getropft. Die Suspension wird 70 Std. bei 70° gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in 400 ml Wasser unter Zusatz von 2 ml 30-proz. Ammoniak gelöst. Es wird mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und angesäuert: 14 g Adipinsäure-bis-(3-amino-5-carboxy-2,4,6-trijod-benzylamid) vom Smp. 216–218°, Äq.-Gew. 589.

$C_{22}H_{20}O_6N_4J_6$ (1197,85) Ber. J 63,57% Gef. J 62,62%

Adipinsäure-bis-(3-acetylamino-5-carboxy-2,4,6-trijod-benzylamid). In eine auf 10° gekühlte Aufschlämmung von 11,2 g Adipinsäure-bis-(3-amino-5-carboxy-2,4,6-trijod-benzylamid) in 250 ml Dioxan werden in 15 Min. 0,04 Mol Keten eingeleitet. Nach 15 Min. bei 40° erfolgt vollständige Auflösung. Beim Abkühlen scheidet sich das Reaktionsprodukt ab, das nach 2 Std. abfiltriert und mit Äther gewaschen wird. Durch Umfällen aus ammoniakalischer Lösung erhält man 5,4 g vom Smp. 219–220° (Zers.), Äq.-Gew. 648. Die Mutterlaugen ergeben weitere 3,8 g vom Smp. 216–218° (Zers.), Äq.-Gew. 654.

$C_{26}H_{24}O_6N_4J_6$ (1281,93) Ber. N 4,37 J 59,40% Gef. N 4,49 J 59,04%

Adipinsäure-bis-(2-jod-5-äthoxycarbonyl-benzylamid). Zur Suspension von 64 g 3-Aminomethyl-4-jod-benzoesäure-äthylester-hydrochlorid in 480 ml wasserfreiem Dioxan werden 46 g Pyridin gefügt und nach Erhitzen zum Sieden 17,5 g Adipinsäuredichlorid gegeben. Die erhaltene Lösung wird 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Stehen über Nacht wird der Niederschlag abfiltriert, gründlich mit Wasser, mit 400 ml Äthanol und mit 300 ml Äther gewaschen: 54,7 g Adipinsäure-bis-(2-jod-5-äthoxycarbonyl-benzylamid) vom Smp. 201–202°. Umkristallisation aus 3,5 l Äthanol ergibt 49,6 g völlig farbloses Produkt vom Smp. 202–203°.

$C_{26}H_{30}O_6N_2J_2$ (720,35) Ber. N 3,89 J 35,24% Gef. N 4,04 J 35,98%

Adipinsäure-bis-(2-jod-5-carboxy-benzylamid). 16,8 g Adipinsäure-bis-(2-jod-5-äthoxycarbonyl-benzylamid) werden in einer Lösung von 10,7 g 85-proz. KOH in 1400 ml 50-proz. Äthanol suspendiert und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die so erhaltene Lösung wird eingedampft und mit Wasser auf 2 l verdünnt und angesäuert: 40,6 g Adipinsäure-bis-(2-jod-5-carboxy-benzylamid) vom Smp. 293–294°, Äq.-Gew. 338. Eine Reinigung über das Natriumsalz lässt das Produkt unverändert.

$C_{22}H_{22}O_6N_2J_2$ (664,24) Ber. N 4,22 J 38,21% Gef. N 4,12 J 37,94%

3-Acetylaminoethyl-5-acetylamino-2,4,6-trijod-benzoesäure-methylester. 6,3 g 3-Acetylamino-methyl-5-acetylamino-2,4,6-trijod-benzoesäure werden in 50 ml Äther suspendiert und mit einer

ätherischen Lösung von Diazomethan durch 12 Std. Rühren verestert. Man filtriert und wäscht zweimal mit insgesamt 100 ml 5-proz. NaHCO_3 -Lösung und dann mit Wasser: 5,4 g 3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure-methylester vom Smp. 230°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_2\text{J}_3$ (641,98) Ber. N 4,36 J 59,31% Gef. N 4,12 J 59,25%

3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure-äthylester. Eine Lösung von 0,3 g Natrium in 50 ml abs. Äthanol wird mit 6,3 g 3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure und anschliessend mit 1,8 g Diäthylsulfat versetzt. Nach 6 Std. Rückflusskochen wird abgekühlt und in eine Lösung von 200 ml 5-proz. NaHCO_3 -Lösung gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 3 g 3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure-äthylester vom Smp. 220–222°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{J}_3$ (656,00) Ber. N 4,27 J 58,04% Gef. N 4,08 J 57,81%

3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure- β -hydroxyäthylester. Eine Mischung von 65 g Natriumsalz der 3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure und 110 g Äthylenchlorhydrin wird 15 Std. auf 100° erwärmt. Nach Abdampfen des Äthylenchlorhydrinüberschusses im Vakuum wird der Rückstand mit 150 ml Wasser digeriert. Der kristalline Rückstand wird mit 150 ml NaHCO_3 -Lösung und mit 100 ml Wasser gewaschen und getrocknet: 64 g 3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure- β -hydroxyäthylester vom Smp. 165°. Umkristallisieren aus 650 ml Äthylenglykol-Wasser 1:1 ergibt 52,4 g vom Smp. 169°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_2\text{J}_3$ (672,00) Ber. N 4,17 J 56,60% Gef. N 4,30 J 56,83%

3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure- β -hydroxypropylester. 3 g Natriumsalz der 3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure, 2,6 g 2-Chlorpropanol-(1) und 30 ml Dimethylformamid werden 10 Std. unter Rühren auf 100° erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit 100 ml Wasser digeriert. Der kristalline Rückstand wird mit 50 ml 5-proz. NaHCO_3 -Lösung und 50 ml Wasser gewaschen: 11,3 g 3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure- β -hydroxypropylester vom Smp. 170–180°. 6,5 g werden in 40 ml heissem Methanol gelöst und mit 40 ml Wasser ausgefällt: 4,5 g vom Smp. 170–178°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_2\text{J}_3$ (686,03) Ber. N 4,08 J 55,50% Gef. N 4,30 J 55,65%

3-Acetylaminomethyl-5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure-cetylester. Analog der vorstehenden Methode werden aus 60 g Natriumsalz und 34,1 g Cetyl bromid 84 g Ester vom Smp. 150–155° erhalten. Umkristallisieren aus 1 l Äthylacetat ergibt 60 g Cetylester vom Smp. 170–171°.

$\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{N}_2\text{J}_3$ (852,38) Ber. N 3,28 J 44,67% Gef. N 3,20 J 44,60%

SUMMARY

A number of mono- and of diacylated 3-aminomethyl-5-amino-2,4,6-triiodobenzoic acids have been synthesized for evaluation as X-ray contrast agents. 3-Acetamidomethyl-5-acetamido-2,4,6-triiodobenzoic acid seems to be a promising urographic agent [1].

Forschungsabteilung der
BRACCO INDUSTRIA CHIMICA, Mailand

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. BONATI, G. ROSATI & M. G. POLETTI, Arzneimittelforschung (in Vorbereitung).
- [2] A. EINHORN & T. MAUERMAYER, Liebigs Ann. Chem. 343, 295 (1905).
- [3] R. MAYER & H. WESCHE, Ber. deutsch. chem. Ges. 50, 444 (1917).
- [4] F. ULLMANN & J. B. URBACHIAN, Ber. deutsch. chem. Ges. 36, 1803 (1902).
- [5] P. TRUIT & L. TRUIT CREAGH, J. org. Chemistry 27, 1066 (1962).
- [6] J. POLLACK & Z. RUDICH, Mh. Chem. 43, 209 (1922).