

und getrocknet. Smp. über 300°. Absorptionsspektrum im Sichtbaren ( $c = 43,2$  mg/l:  $\lambda_{\max} = 482,5$  nm und  $\log \epsilon = 4,02$ ), Fig. 3. Massenspektrum ( $m/e$ ; relative Intensität in %): 444 ( $M$ ; 67,0), 443 ( $M - H$ ; 4,1), 428 ( $M - NH_2$ ; 5,9), 417 ( $M - CNH$ ; 12,5), 416 ( $M - CO$ ; 44,5), 415 ( $M - COH$ ; 51,0), 400 ( $M - CO - NH_2$ ; 18,5), 389 ( $M - CO - CNH$ ; 6,1), 388 ( $M - CO - CO$ ; 32,7), 387 ( $M - CO - COH$ ; 100 (Basis-Pik), 386 ( $M - COH - COH$ ; 4,1), 372 ( $M - CO - CO - NH_2$ ; 4,1), 360 ( $M - CO - COH - CNH$ ; 3,3), 359 ( $M - CO - CO - COH$ ; 5,1), 343 ( $M - CO - NH_2 - CO - COH$ ; 3,0), 330 ( $M - CO - COH - CO - COH$ ; 3,3); für die Signale  $\leq 222$  s. Fig. 4.

$C_{28}H_{16}N_2O_4$  (444,4) Ber. C 75,67 H 3,63 N 6,31% Gef. C 75,70 H 3,61 N 6,00%

Die Mikroanalyse wurde in Microanalytical Laboratory, Oxford (Leitung Dr. F. B. Strauss) ausgeführt. Für Aufnahmen von Spektren danken wir den Herren Dr. H. Lichti (MS.), Dr. A. Alberti (VIS.) und D. Macciantelli (NMR.).

Der eine von uns (B. K. M.) dankt dem *Consiglio Nazionale delle Ricerche*, Rom, für die Gewährung eines Stipendiums.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Erste Mitteilung: B. K. Manukian & H. Lichti, *Chimia* 24, 1 (1969).
- [2] H. Gärtner, J. Oil Colour Chemists Assoc. 46, 13 (1963).
- [3] Ciba-Clayton Ltd., Manchester 11, Broschüre «Pigmente, Pigment Dispersion and Solvent Soluble Dyes» S. 1, vermutliches Verlagsjahr 1967–1968.
- [4] *Colour Index*, 2. Ausgabe (Additions and Amendments), Nr. 17 (New Series), Okt. 1967, S. 446, The Society of Dyers and Colourists, Dean House, Piccadilly, Bradford (Yorkshire, England).
- [5] M. St. C. Flett, J. chem. Soc. 1948, 1445.
- [6] K. Nakanishi, «Infrared Absorption Spectroscopy-Practical», 4th Printing, S. 206, Holden-Day, San Francisco 1966.
- [7] K. Nakanishi, *op. cit.* [6], S. 27, 153 und 206.
- [8] J. H. Beynon, «Mass Spectrometry and its Application to Organic Chemistry», S. 360, Elsevier, Amsterdam 1960.
- [9] G. Buchmann & H. Brinkmann, J. pr. Chem. 17, 59 (1962); vgl. auch K. Nakanishi, *op. cit.* [6], S. 27.
- [10] CIBA, Brit. Pat. 887923 (1962), Swiss Appl. 369846 (14. 11. 58/23. 9. 59) [Chem. Abstr. 57, 6075<sup>e</sup> (1962)].

## 227. Tetrajodterephthalsäure-derivate als Röntgen-Kontrastmittel

von H. Suter, H. Zutter und J. Brunner

Forschungsinstitut *EPROVA Aktiengesellschaft*, Schaffhausen

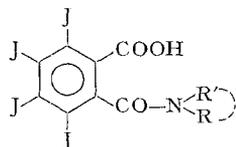
(20. VIII. 1971)

*Summary.* New monoamides and diamides of tetraiodoterephthalic acid have been synthesized for evaluation as X-ray contrast agents. Solubility, toxicity, bilitropism, urotropism, and in some cases cholecystographic quality of these compounds are given.

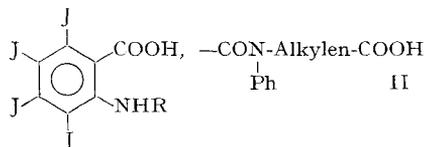
Mit der Einführung der *Acettrizoesäure* [3-Acetylamino-2,4,6-trijod-benzoesäure] für die Urographie [1] und der *Jodopanoesäure* [ $\alpha$ -Äthyl- $\beta$ -(3-amino-2,4,6-trijod-phenyl)-propionsäure] für die Cholezystographie [2] wurde vor ca. 20 Jahren die Ära der trijodierten Röntgen-Kontrastmittel eingeleitet, welche die bis dahin benutzten Dijod-Verbindungen ablösten [3] [4].

Eine logische Fortsetzung dieser Entwicklung liegt in der Suche nach geeigneten, noch höher jodierten Verbindungen. Dazu bieten sich die an einem aromatischen Kern tetrajodierten Verbindungen an.

Die Tetrajodphtalsäure sowie deren Monoamid-Derivate der Formel I [5] und die daraus ableitbaren Tetrajod-benzoessäure-Derivate der Formel II [6] erwiesen sich als zu toxisch.

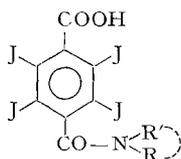


R'/R = H, Alkyl, Hydroxyalkyl, u. a. m.



R = H, -COCH<sub>3</sub>

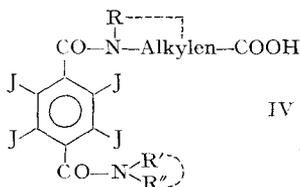
Die Beobachtung, dass bei intravenöser Verabreichung Tetrajodterephthalsäure [7] mehr als 100mal verträglicher ist als Tetrajodphtalsäure, hat uns veranlasst, eine Reihe von Tetrajodterephthalsäure-monoamiden und -diamiden der Formeln III bzw. IV herzustellen und auf ihre Eignung als *Röntgen*-Kontrastmittel für Gefäßdarstellung und Cholezystographie untersuchen zu lassen.



III

R/R' = H, Alkyl, Hydroxyalkyl,  
Carboxyalkyl

N<R'>R = Piperidinyl,  
Pyrrolidinyl,  
Morpholinyl



IV

R/R'R'' = H, Alkyl, Carboxyalkyl  
R bzw. R' & R'' zusammen mit  
N = Pyrrolidinyl, Piperidinyl,  
Morpholinyl

Bei den Verbindungen des Typus III wurde versucht, durch Einführung eines Hydroxyalkyl- oder Dihydroxyalkyl-Restes Löslichkeit und Verträglichkeit zu verbessern. Das ist (s. Tabelle 1) bis zu einem gewissen Grade gelungen. Bei den vorwiegend für die Cholezystographie vorgesehenen Verbindungen des Typus IV wurde versucht, durch Einführung von lipophilen Resten und Aroylaminosäure-Funktionen die Gallengängigkeit ohne Toxizitätserhöhung zu steigern. Dies erwies sich als recht schwierig. Immerhin zeichnen sich einige der neuen Verbindungen durch recht gute cholezystographische Eigenschaften und durch gute Verträglichkeit aus.

Die Tabellen 1 (Typus III) und 2 (Typus IV) enthalten Angaben über Löslichkeit und pharmakologische Eigenschaften der neuen Verbindungen. Die pharmakologischen Bestimmungen verdanken wir den pharmakobiologischen Laboratorien der Firma *Bracco Industria Chimica S.p.A.*, Mailand (Leitung: Dr. G. Rosati).

Die Galle bzw. der Harn (Tierarten s. Tabellen) wurde durch Katheterisierung des Gallenganges bzw. der Ureter gewonnen. Die Berechnung der Verteilung erfolgte aus den Resultaten der Jodbestimmung nach *White et al.* [8]. Die Cholezystographie wurde nach *Hoppe* [9] ausgeführt; Bewertung von Schattendichte und Qualität der Kontrastabbildung: 0 = ungenügend, 1 = schwach, 2 = genügend, 3 = gut, 4 = ausgezeichnet.

**1. Tetrajodterephthalamidsäuren III.** - *Methode A.* Diese Verbindungen wurden gewöhnlich durch Umsetzung von Tetrajodterephthalsäure-dichlorid mit dem

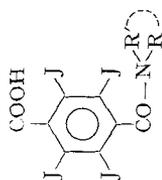


Tabelle 1. Tetraiodoterephthalamidensäuren III:

Nr.	Verbindung $\begin{matrix} \text{R} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{matrix}$	Herstell- methode	Löslichkeit in g/100 ml Wasser		Toxizität DL 50 mg/kg	Maus <i>i.v.</i>	Ausscheidung des Kontrast- mittels in % der i.v. Eingabe von 100 mg/kg an Kaninchen nach 3 h		
			Na-Salz	MGA*-Salz			Harn	Galle/ Harn	
1	$\text{-NH-CH}_3$	A	2	14	3900	3900	1	81	0,012
2	$\text{-NH-C}_6\text{H}_5$	A	1,4	10	2800	2800	2,5	62	0,04
3	$\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	A	10	70	6200	6200	7	59	0,12
4	$\text{-NH-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_3$	A	70	70	4100	4100	8	73	0,11
5	$\text{-NH-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$	A	70	70	7200	7200	10	58	0,17
6	$\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	A	25	70	4100	4100	8	59	0,14
7	$\text{-N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH)-CH}_2\text{-OH}$	A	25	20	4900	4900	9	45	0,2
8	$\text{-N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH)-COOH}$	A	10	75	>4000	3000	3	30	0,1
9	$\text{-NH-CH}_2\text{-COOH}$	A	40	40	5050	5050	1,5	65	0,23

Zum Vergleich:  
Verbindung der Formel I:  $\begin{matrix} \text{R} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{matrix}$  =  
 $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$

\* MGA-Salz = N-Methylglucamin-Salz

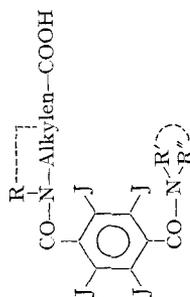
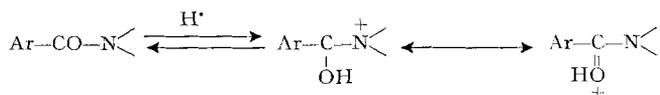


Tabelle 2. Tetraiodoterephthalamide IV:

Verbindung	Nr.	$\begin{matrix} R \\   \\ -N- \\   \\ R' \end{matrix}$ -N-Alkylen-COOH	Herstellmethode	Löslichkeit in g/100 ml Wasser Na-MGA* p. os Salz Salz	Toxizität DL 50 mg/kg Maus i.v.	Verteilung beim Kaninchen in % 3 h nach i.v. Eingabe von 100 mg/kg Galle	Cholezystographie 1) Hund 2) Katze a) 100 mg Säure/kg i.v. b) 200 mg Säure/kg per os c) 165,6 mg J/kg i.v. d) 165,6 mg J/kg Infusion	Harn 1 h 2 h 4 h 6 h 8 h 24 h
	10	-NH-CH <sub>2</sub> -COOH	C	80 80 > 4000	2650 10	67 0,15		
	11	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	C	4 80 > 4000	3400 2	74 0,03		
	12	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	C	20 55 > 4000	2250 17	53 0,32		
	13	-NH-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-COOH	C	80 80 > 4000	2200 30	39 0,77	2/a Mittelwert: 2,8 1/b Mittelwert: 0	
	14	-NH-CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-COOH	C	33 30 > 8000	1600 38	25 1,52	2/a 0 1 2,5 2,7 2,7 1/b 0 0 0,5 0,5 0	
	15	-NH-CH(CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-COOH	C	25 20 > 8000	1400 65	23 2,83	2/a 0,5 1 2,5 3 3,5	
	16	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -COOH	C	1,2 2	3350 720 29	7 4,1	2/a 1,5 1,5 1,5 1,3 1	
	17	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-COOH	C	25 8 > 4000	1420 45	18 2,5	1/a 3 3,5 2	
	18	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-COOH	C	1,7 11	3330 1050 36	8 4,5		
	19	-NH-CH <sub>2</sub> -COOH	C	3,6 5 > 8000	750 7	0,7 10		
	20	-NH-CH <sub>2</sub> -CH(COOH)-Phenyl	C	1,8 2 > 8000	250 17	2,7 6,3		



entsprechenden Amin hergestellt. Das erhaltene Gemisch, welches neben Monoamid-monochlorid noch Diamid und Ausgangsmaterial enthält, wurde im allgemeinen mit konzentrierter Schwefelsäure und einem inerten Lösungsmittel, z. B. mit Chloroform, behandelt. Letzteres löst das Tetrajodterephthalsäure-dichlorid, während die Carboxylchlorid-Gruppe des Tetrajodterephthalsäure-monoamid-monochlorids in der Schwefelsäure verseift wird. Tetrajodterephthalsäure-monoamid und -diamid werden durch die konzentrierte Schwefelsäure protoniert und gelöst:



Die abgetrennte Schwefelsäure-Lösung wird auf Eis gegossen. Das ausgefällte Amid-Gemisch wird durch Behandlung mit wässrigen Basen, die das Monoamid lösen, aufgetrennt.

**2. Terephthaldiamide IV.** – 2.1. *Symmetrische Diamide: Methode B.* Tetrajodterephthalsäure-dichlorid wird mit einem Überschuss an Aminosäure oder Aminosäureester umgesetzt, in letzterem Fall mit nachfolgender Verseifung der Esterfunktionen.

2.2. *Unsymmetrische Diamide.* – 2.2.1. *Methode C.* Tetrajodterephthalsäure-dichlorid wird mit einem Amin zum Tetrajodterephthalsäure-monoamid-monochlorid umgesetzt, das dann mit einem zweiten Amin bzw. einer Aminosäure oder einem Aminosäureester kondensiert wird.

2.2.2. *Methode D.* Leider gelingt die Isolierung des reinen Tetrajodterephthalsäure-monoamid-monochlorids (4-Chloroformyl-2,3,5,6-tetrajodbenzoylamin) nur im Einzelfall. Im allgemeinen musste das primär erhaltene Gemisch nach Methode A zum entsprechenden Monoamid aufgearbeitet werden, aus welchem mittels  $\text{SOCl}_2$  reines Tetrajodterephthalsäure-monoamid-monochlorid hergestellt wurde; letzteres wurde mit einer Aminosäure oder einem Aminosäureester umgesetzt.

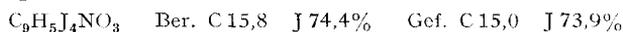
### Experimenteller Teil

Frau N. Bollinger und Frä. E. Oetli danken wir für Mithilfe bei den Präparationen. Die Smp. sind in offener Kapillare im Apparat nach Tottoli bestimmt und nicht korrigiert. Die Elementaranalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: A. Grossmann).

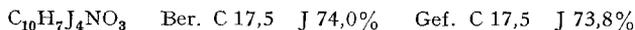
### Tetrajodterephthalsäure-monoamide

*Tetrajodterephthalsäure-mono-methylamid (1).* – a) 4-Methylcarbamoyl-2,3,5,6-tetrajod-benzoylchlorid (**1a**): Eine siedende Lösung von 19,8 g Tetrajodterephthalsäuredichlorid [10] in 315 ml Chloroform wird mit 5,2 g 33-proz. Methylamin in Chloroform versetzt und 40 Min. bei Siedetemp. geführt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht und mit siedendem Dioxan extrahiert. Das Extrakt wird eingedampft, der Rückstand durch Behandeln mit Aceton kristallisiert und aus Dimethylformamid umkristallisiert [12,6 g (64%), Smp. 288–291,5°].

b) *Tetrajodterephthalsäure-mono-methylamid (1)*: 40 g **1a** werden in 120 ml konz. Schwefelsäure eingetragen. Nach Erwärmen der Lösung auf 70° kühlt man ab und giesst auf Eis. Reinigung durch Umfällen aus der Salzlösung. Smp. 320–325°. Unlöslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln. Dünnschichtchromatogramm (DC.) auf Kieselgel GF 254 (Merck), Laufmittel: Aceton/Chloroform/Eisessig = 5:4:1. Rf = 0,58.



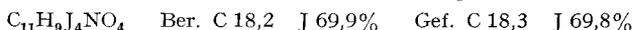
*Tetrajodterephthalsäure-mono-äthylamid* (2). Darstellung analog **1**, aber mit Äthylamin: Smp. 302–305°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aceton. DC.: Rf = 0,69.



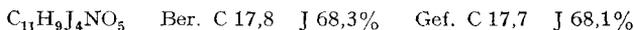
*Tetrajodterephthalsäure-mono- $\beta$ -hydroxyäthylamid* (3). Methode A. Eine Lösung von 141,1 g (0,2 Mol) Tetrajodterephthalsäuredichlorid in 400 ml Dimethylformamid wird mit 26,8 g (0,44 Mol)  $\beta$ -Aminoäthanol versetzt, während 20–30 Min. bei 20° gerührt, auf Eis gegossen und angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird in Chloroform suspendiert. Diese Suspension wird mit 220 ml konz. Schwefelsäure versetzt und bei 50–60° bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung gerührt. Die Schwefelsäureschicht wird in 900 ml Wasser eingeehrt. Die Fällung wird abgenutscht und mit 0,5N NaOH extrahiert; aus dem Extrakt wird durch Ansäuern das Monoamid **3** ausgefällt: 50–60 g; Smp. 275–278° (Zers.); DC.: Rf = 0,49.



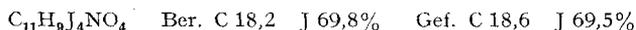
*Tetrajodterephthalsäure-mono- $\beta$ -hydroxypropylamid* (4). Herstellung analog **3** aus 50 g Tetrajodterephthalsäuredichlorid und 11,71 g  $\beta$ -Hydroxypropylamin in Dimethylformamid. Smp.  $\sim$  220° (Zers.); DC.: Rf = 0,65. Unlöslich in Wasser, löslich in niedrigen Alkoholen.



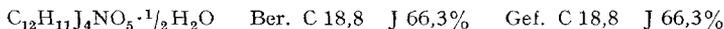
*Tetrajodterephthalsäure-mono- $\beta,\gamma$ -dihydroxypropylamid* (5). Darstellung analog **3**, aber mit  $\beta,\gamma$ -Dihydroxypropylamin. Smp.  $\sim$  270° (Zers.); DC.: Rf = 0,31. Unlöslich in Wasser, löslich in siedendem Methanol.



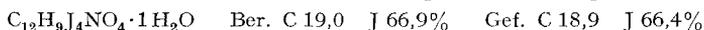
*Tetrajodterephthalsäure-mono-(N-methyl-N- $\beta$ -hydroxyäthyl-amid)* (6). Darstellung analog **3**, aber mit N-Methyl-aminoäthanol. Smp. 260° (Zers.); DC.: Rf = 0,51. Wenig löslich in Wasser, leicht löslich in Methanol.



*Tetrajodterephthalsäure-mono-(N,N-bis- $\beta$ -hydroxyäthyl-amid)* (7). Darstellung analog **3**, aber mit Diäthanolamin. Smp.  $\sim$  300° (Zers.); Rf = 0,38. Unlöslich in Wasser, löslich in Dimethylformamid.



*Tetrajodterephthalsäure-monomorpholid* (8). Darstellung analog **3**, aber mit Morpholin. Smp. 193–198°; DC.: Rf = 0,76. Unlöslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln.



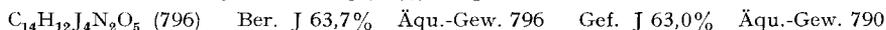
*Tetrajodterephthalsäure-mono-(carboxymethyl-amid)* (9). 10 g 4-(Äthoxycarbonylmethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajod-benzoylchlorid (**27a**) werden in 100 ml konz. Schwefelsäure 5–10 Min. auf 70° erhitzt. Man trägt auf Eiswasser aus und kristallisiert das ausgefallene Produkt aus Äthanol um. Smp. 313–315°; DC.: Rf = 0,36.



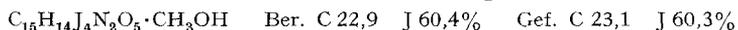
### Tetrajodterephthalsäure-diamide

4-[4-(Carboxymethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajod-benzoyl]-morpholin (**10**). Methode D. – a) 4-(4-Chloroformyl-2,3,5,6-tetrajod-benzoyl)-morpholin (**10a**): 50 g Tetrajodterephthalsäure-monomorpholid **8** werden mit 60 g  $\text{PCl}_5$  2 h auf 105° erwärmt. Nach Abdestillieren des gebildeten  $\text{POCl}_3$  wird der Rückstand auf Eis gerührt. Das Rohprodukt wird durch sehr vorsichtiges Behandeln mit verdünnter NaOH von Ausgangsmaterial befreit und ausgiebig mit Wasser gewaschen: 44 g (88%). Smp. 260–265°.

b) Eine Lösung von 34,9 g (0,045 Mol) **10a** in 400 ml Dimethylformamid wird mit 8,1 g Glycin in 108 ml 1N NaOH versetzt und 3 h auf 100° erhitzt. Durch Zusatz von 60 ml 2N Salzsäure und 90 ml Wasser wird **10** ausgefällt: 29,7 g (83%). Smp. 292–295°; DC.: Rf = 0,8.



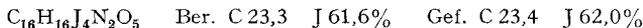
4-[4-( $\beta$ -Carboxyäthyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajod-benzoyl]-morpholin (**11**). Darstellung analog **10** mit  $\beta$ -Alanin. Nach Umkristallisation aus Methanol: Smp. 275–281°; DC.: Rf = 0,91.



4-[4-( $\gamma$ -Carboxypropyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-morpholin (**12**). Darstellung analog **10** mit  $\gamma$ -Aminobuttersäure. Smp. 268–271°; DC.: Rf = 0,94.



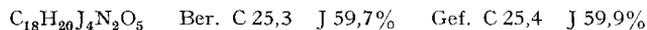
4-[4-( $\alpha$ -Carboxypropyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-morpholin (**13**). Darstellung analog **10** mit DL- $\alpha$ -Aminobuttersäure. Nach Umkristallisieren aus Chloroform: Smp. 258–261°; DC.: Rf = 0,94.



4-[4-( $\alpha$ -Carboxybutyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-morpholin (**14**). Darstellung analog **10** mit DL-Norvalin. Nach Umkristallisieren aus Äthanol: Smp. 278–280°; DC.: Rf = 0,90.



4-[4-[( $\alpha$ -Carboxy- $\gamma$ -methyl-butyl)-carbamoyl]-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-morpholin (**15**). Darstellung analog **10** mit L-Leucin. Nach Umkristallisieren aus 50%igem Äthanol: Smp. 282–284°; DC.: Rf = 0,91.



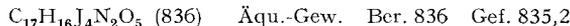
4-[4-(*N*-Methyl-*N*-carboxymethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-morpholin (**16**). 21,3 g Sarcosin-äthylester werden in 300 ml Chloroform mit 34,0 g **10a** 5 h unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird mit verdünnter Salzsäure und Wasser extrahiert und dann eingedampft. Der als Rückstand erhaltene Äthylester von **16** wird in siedendem Methanol mit NaOH verseift: 17,4 g (48%) **16**. Smp. 287–289°; DC.: Rf = 0,4.

Äthylester von **16**:



4-[4-(2'-Carboxy-pyrrolidino)-carbonyl-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-morpholin (**17**). – a) Äthylester **17a**: Eine Mischung von 37,85 g (0,05 Mol) **10a**, 12,9 g (0,09 Mol L-Prolin-äthylester, 5,05 g Tri-äthylamin wird in 250 ml Dichloräthan während 12 h gekocht. Die Reaktionsmischung wird mit verdünnter Salzsäure und Wasser extrahiert und eingedampft: 32,85 g (76%). Smp. 231–232°.

b) Säure **17**: Der Ester **17a** wird in siedendem, wässrigem Äthanol mit 1 N NaOH verseift. Smp. 273° (Zers.); DC.: 2 Flecke: Rf = 0,67 und 0,76.

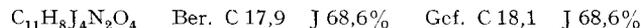


4-(4- $\gamma$ -Carboxy-piperidino-carbonyl-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl)-morpholin (**18**). Darstellung analog **16**, aber mit Piperidin-4-carbonsäure-äthylester. Smp. 304–306°; DC.: Rf = 0,64.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{J}_4\text{N}_2\text{O}_5$  (850) Ber. C 25,4 N 3,3% Äqu.-Gew. 850 Gef. C 25,9 N 3,3% Äqu.-Gew. 848

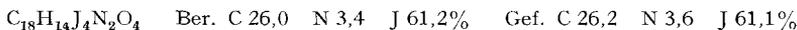
4-Methylcarbamoyl-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl-aminoessigsäure (**19**). Methode C. – a) 4-Methylcarbamoyl-2,3,5,6-tetrajad-benzoylchlorid (**19a**) wird wie **1a** aus Tetrajadterephthalsäuredichlorid mit Methylamin erhalten und gereinigt.

b) Die Lösung von 14 g **19a** in 200 ml Dimethylformamid wird mit 4,53 g Glycin in 60 ml 1 N NaOH versetzt und 6 h bei 105–110° gerührt. Zur klaren Lösung werden langsam 80 ml Salzsäure 1:1 getropft. Das ausgefällte Produkt wird abgenutscht, mit Wasser, heissem Dimethylformamid und wiederum mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 18,05 g (61%). Smp. > 320°; DC.: Rf = 0,7.



$\beta$ -[(4-Methylcarbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-amino- $\alpha$ -phenylpropionsäure (**20**). – a) Äthylester **20a**: Eine Lösung von 35 g (0,05 Mol) **19a** in 250 ml Dimethylformamid wird mit 14,5 g  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -aminopropionsäure-äthylester und 7,6 ml Triäthylamin versetzt, 1–2 h bei 90–95° gerührt und mit 600 ml Wasser und 100 ml 2 N Salzsäure versetzt. Das ausgefallene Produkt wird aus 150 ml Dimethylformamid umkristallisiert: 30,6 g (71,5%) **20a** vom Smp. 342–348°.

b) Säure **20**: Verseifung von **20a** mit 1 N NaOH in siedendem Äthanol. Das auskristallisierte Na-Salz wird aus Wasser umkristallisiert und in heissem Wasser mit Salzsäure zerlegt. Ausbeute: 13 g (35,5%). **20** Smp. 301–303°; DC.: Rf = 0,94.



*N*-(4-Methylcarbamoyl-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl)-*N*-methyl-aminoessigsäure (**21**). – a) Äthylester **21a**: 21,04 g (0,03 Mol) **19a** in 500 ml Dioxan werden mit 14,1 g Sarcosin-äthylester 40 h bei 20° und 3 h bei 80° gerührt. Dann wird mit ätherischer Salzsäure versetzt, das ausgeschiedene Sarcosin-



$\beta$ -[4-(Carboxymethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-amino- $\alpha$ -phenyl-propionsäure (**28**). – a) *Di-äthylester 28a*: Darstellung analog **27b** aus 27,1 g **27a** mit  $\gamma$ -Phenyl- $\beta$ -amino-propionsäure-äthylester. Ausbeute: 21,7 g (66,5%). In niedrigen Alkoholen schwer löslich. Smp. 297–300°.

b) *Säure 28*: 15 g des Esters **28a** werden in 79,5 g konz. Schwefelsäure unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach vorsichtigem Ausgießen auf 15,8 g Eis wird die gebildete klare Lösung unter starkem Rühren bei 70–90° in 950 ml 2N Natronlauge getropft. Nach 15 Min. wird filtriert und das Produkt mit 2N Salzsäure ausgefällt: 11,4 g (81%). Smp. 288–289° (Zers.); DC.: Rf = 0,64.  $C_{19}H_{14}J_4N_2O_6$  (874) Ber. C 26,1 J 58,1% Äqu.-Gew. 437 Gef. C 25,9 J 57,6% Äqu.-Gew. 431

*N*-[4-(Carboxymethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-*N*-methyl-aminoessigsäure (**29**). – a) *Di-äthylester 29a*: Darstellung analog **27b** mit *N*-Methyl-aminoessigsäure-äthylester; aus heisser Dimethylformamid-Lösung durch Zusatz von Aceton umgefällt: Smp. 227–229°.

b) *Säure 29*: Eine Suspension von 29,5 g **29a** in 215 ml Äthanol wird nach Zusatz von 104 ml 1N NaOH 1½ h gekocht: 22,3 g (62%). Smp. 199–201°; DC.: Rf = 0,49.

$C_{13}H_{10}J_4N_2O_6$  (798) Ber. C 19,6 J 63,6% Äqu.-Gew. 399 Gef. C 19,7 J 63,5% Äqu.-Gew. 398

*N*-[4-(Carboxymethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-*N*-äthyl-aminoessigsäure (**30**). – a) *Di-äthylester 30a*: Darstellung analog **27b** mit *N*-Äthyl-aminoessigsäure-äthylester. Smp. 186–187,5°.

b) *Säure 30*: Darstellung analog **29** (unter b): 94,2%. Smp. 245–253°; DC.: Rf = 0,40.

$C_{14}H_{12}J_4N_2O_6$  Ber. C 20,7 J 62,5% Gef. C 20,5 J 62,4%

*N*-[4-(Carboxymethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-*N*-benzyl-aminoessigsäure (**31**). – a) *Di-äthylester 31a*: 69 g **27a**, 34,46 g *N*-Benzyl-aminocessigsäure-äthylester und 9,03 g Triäthylamin werden in 800 ml 1,2-Dichloräthan 9 h gekocht. Die Lösung wird mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird aus heissem Dimethylformamid durch Zusatz von 125 ml Äthanol ausgefällt. Ausbeute: 72,9 g (88%). Smp. 197–199°.

$C_{23}H_{22}J_4N_2O_6$  Ber. C 29,7 J 54,6% Gef. C 29,5 J 54,6%

b) *Säure 31*: Die Hydrolyse von 29,6 g **31a** in 150 ml siedendem Äthanol mit 82,7 ml 1N NaOH liefert 24,85 g (89,3%) Produkt vom Smp. 173–175°; DC.: Rf = 0,55.

$C_{19}H_{14}J_4N_2O_6 \cdot H_2O$  (892,02) Ber. C 25,6 J 56,9% Äqu.-Gew. 446 Gef. C 25,5 J 56,8% Äqu.-Gew. 433

1-[4-(Carboxymethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure (**32**). – a) *Di-äthylester 32a*: Herstellung analog **31a** mit *L*-Prolin-äthylester. Smp. (nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol) 140–145°.

b) *Säure 32*: Verseifung von 5,9 g **32a** analog **31** (unter b) gibt 4,9 g (90,5%) Produkt vom Smp. > 230° (Zers.).

$C_{15}H_{12}J_4N_2O_6 \cdot H_2O$  (841,95) Äqu.-Gew. Ber. 421 Gef. 418

$\alpha$ -[4-(*N*-Methyl-*N*-carboxymethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoylamidomethyl]-buttersäure (**33**). Methode D. – a) 4-(*N*-Methyl-*N*-äthoxycarbonylmethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajad-benzoylchlorid (*N*-(4-Chloroformyl-2,3,5,6-tetrajad-benzoyl)-*N*-methyl-aminoessigsäurechlorid; **33a**): Eine Lösung von 245,4 g (0,347 Mol) Tetrajadterephthalsäuredichlorid in 3000 ml Chloroform wird nach Zusatz von 43 g (0,367 Mol) *N*-Methyl-aminoessigsäure-äthylester und 35,15 g (0,347 Mol) Triäthylamin 7 h unter Rühren gekocht. Die mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschene Lösung wird 1mal mit 50 ml und 2mal mit 25 ml konz. Schwefelsäure extrahiert, die das gewünschte Produkt **33a** und das Tetrajadterephthalsäure-bis-(*N*-methyl-*N*-äthoxycarbonyl-methylamid) (**33a'**) herauslöst. Die Säurechloridgruppe von **33a** wird dabei zur Carboxylgruppe hydrolysiert; Ausgangsmaterial bleibt im Chloroform. Die Schwefelsäure-Lösung wird auf Eis gegossen. Das ausgeschiedene Gemisch wird mit kalter, verdünnter Natronlauge behandelt, in der sich die dem Säurechlorid **33a** entsprechende Amidosäure löst, die dann mit Säure ausgefällt wird: 169 g (77,5%). Smp. 227–228° (Zers.).

Durch Rückflusskochen in 750 ml Thionylchlorid wird sie in das Säurechlorid **33a** zurückverwandelt; nach Umlösen aus Chloroform/Petroläther Smp. 160–161°. Ausbeute: 164 g (95%).

b) *Di-äthylester 33b*: Eine Lösung von 47,24 g (0,06 Mol) **33a** in 250 ml Chloroform wird nach Zusatz von 14,52 g (0,1 Mol)  $\alpha$ -Aminomethyl-buttersäure-äthylester und 6,01 g (0,06 Mol) Triäthylamin 30–40 h gekocht. Nach Auswaschen der Lösung mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser

und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 52,05 g (97%) rohen Ester. Nach Umkristallisation aus Methyl-äthyl-keton/Di-isopropyläther: 39,1 g (73%) vom Smp. 138–139°.

$C_{20}H_{24}J_4N_2O_6$  Ber. C 26,8 J 56,7% Gef. C 26,5 J 56,2%

c) Säure **33**: Aus 37 g Ester **33b** werden durch Verseifen in 200 ml siedendem Äthanol mit 103 ml 1 N NaOH und 150 ml Wasser 30,85 g (89%) **33** erhalten. Smp. 190–192°; DC.: Rf = 0,56.

$C_{16}H_{16}J_4N_2O_6$  Ber. C 22,9 J 60,4% Gef. C 22,7 J 60,0%

1-[4-(*N*-Methyl-*N*-carboxymethyl-carbamoyl)-2,3,5,6-tetrajod-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure (**34**). – a) Di-äthylester **34a**: 70,86 g **33a** werden in 500 ml 1,2-Dichloräthan mit 19,78 g L-Prolin-äthylester und 9,11 g Triäthylamin analog **31a** umgesetzt: 65,7 g (81,5%). Smp. (nach Auskochen mit 150 ml Isopropanol) 217–219°.

$C_{20}H_{22}J_4N_2O_6$  Ber. C 26,9 J 56,8% Gef. C 26,9 J 57,0%

b) Säure **34**: Aus 30 g **34a** in 150 ml Äthanol mit 84 ml 1 N NaOH und 150 ml Wasser analog **33** (unter c): 26,6 g (94,5%). Smp. 223–224° (Zers.); DC.: Rf = 0,47.

$C_{16}H_{14}J_4N_2O_6$  Ber. C 22,9 J 60,6% Gef. C 22,8 J 60,3%

$\alpha$ -[4-(2-Carboxy-pyrrolidino)-carbonyl-2,3,5,6-tetrajod-benzoyl-amidomethyl]-buttersäure (**35**). – a) 4-(2-Äthoxycarbonyl-pyrrolidino)-carbonyl-2,3,5,6-tetrajod-benzoylchlorid (**35a**): 113,1 g (0,16 Mol) Tetrajodterephthalsäuredichlorid werden in 1100 ml Chloroform mit 24,2 g (0,169 Mol) L-Prolin-äthylester und 16,2 g (0,16 Mol) Triäthylamin analog **33a** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute: 65,95 g (54%) der dem Chlorid entsprechenden Amidosäure, Smp. 184–185°.

65 g dieser Säure werden durch Kochen mit 350 ml  $SOCl_2$  in das Säurechlorid **35a** (71 g) übergeführt. Nach Waschen mit Petroläther: Smp. 96–99°.

b) Di-äthylester **35b**: 55,2 g **35a** werden in 300 ml Chloroform mit 15,5 g  $\alpha$ -Amino-methyl-buttersäure-äthylester und 7,2 g Triäthylamin umgesetzt. Das Produkt wird aus heissem Methyl-äthylketon/Äther kristallisiert: Ausbeute: 54,25 g (83%). Smp. 176–178°; DC.: Rf = 0,6.

$C_{22}H_{26}J_4N_2O_6$  Ber. C 28,7 J 55,1% Gef. C 28,8 J 55,1%

c) Säure **35**: 54 g **35b** geben durch Verseifen analog **33** (unter c) 46,85 g (92,4%) Produkt. Smp. 197–198°; DC.: Rf = 0,63.

$C_{18}H_{18}J_4N_2O_6$  (866,02) Ber. C 25,0 J 58,6% Äqu.-Gew. 433 Gef. C 24,6 J 58,2% Äqu.-Gew. 424

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. H. Wallingford, H. G. Decker & M. Kruty, J. Amer. chem. Soc. 74, 4365 (1952).
- [2] T. R. Lewis & S. Archer, J. Amer. chem. Soc. 71, 3753 (1949).
- [3] H. Dorn, Pharmazie 12, 315, 499 (1957).
- [4] J. O. Hoppe, Medicinal Chemistry 6, 290–349 (1963).
- [5] A. B. A. Jansen & T. R. Carrington [Glaxo Laboratories], U. S. P. 3014033; D. B. P. 1112251; W. H. Strain [Eastman Kodak Comp.], U. S. P. 2451637; C. H. Jarboe & F. B. Alvey, J. med. Chemistry 12, 555 (1969).
- [6] J. M. Chapman & W. G. Greenford [Glaxo Laboratories], Brit. Patentschrift 860292; D. B. P. 1115414; W. Obendorf & P. Meindl, D. B. P. 1082369; U. S. P. 3042715.
- [7] A. G. J. Guerbel, U. S. P. 2247880.
- [8] H. L. White & D. Rolf, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 43, 1 (1940).
- [9] J. O. Hoppe, J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 48, 368–379 (1959); 45, 433 (1940).
- [10] J. Lütjens, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 2838 (1896).
- [11] H. Suter & H. Zutter [EPROVA AG], D. B. P. 1066707.