

Beim Abkühlen fiel die Verbindung feinkristallin aus. Schmp. 215°; Ausb. 7 g (48.4% d.Th.). Sie ist in heißem Benzol und Chloroform löslich, schwer löslich in kaltem Benzol und Chloroform und unlöslich in Äther, Alkohol und Petroläther.

$C_{36}H_{26}Sn$  (579.3) Ber. C 74.63 H 4.87 Gef. C 74.60 H 4.91

Diese Verbindung zeichnet sich ebenso wie das Tetrafluorenylzinn durch große chemische Beständigkeit aus. Sie wird weder von siedender konz. Salzsäure noch durch Einleiten von Chlorwasserstoff in äther. Lösung angegriffen.

Tetra-[indenyl-(1)]-zinn (aus 1-Natrium-inden): 32 g (0.28 Mol) Inden und 13.5 g (0.58 g Atom) Natrium wurden unter intensivem Rühren 3 Stdn. im Ölbad auf 175–180° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das erstarrte schmutzgrüne Reaktionsgemisch mit 200 ccm Äther extrahiert, der Extrakt durch Glaswolle filtriert und ihr Indenylnatrium-Gehalt durch Titration eines mit Wasser zersetzten aliquoten Teiles bestimmt. Zu 50 ccm einer solchen, genau 2 n eingestellten äther. Indenylnatrium-Lösung, wurden 6.5 g (0.025 Mol)  $SnCl_4$  gegeben und 1 Stde. zum Sieden erhitzt; nach 30 Min. Sieden wurden noch 100 ccm Xylol (zur Lösung des gebildeten Tetraindenylzinn) zugegeben, vom Natriumchlorid filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 215°; Ausb. 6 g (41.4% d.Th.). Mit dem über die Lithiumverbindung hergestellten Produkt trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

## 101. Hans Priewe, Rudi Rutkowski, Klaus Pirner und Karl Junkmann: Derivate der 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoesäure

[Aus dem Hauptlaboratorium der Schering A.G., Berlin-West]

(Eingegangen am 5. Februar 1954)

*Frau Prof. Dr. Dr. Hedwig Langecker zum 60. Geburtstag gewidmet*

Derivate, insbesondere Dicarbonsäure-dianilid-Derivate, der 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoesäure werden beschrieben, von denen das Adipinsäure-bis-[2.4.6-trijod-3-carboxy-anilid] Anwendung als neuartiges Gallenweg-Röntgenkontrastmittel gefunden hat.

Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Gebiet der Synthese kernjodierter Röntgenkontrastmittel wurde auch eine Reihe von Derivaten der 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoesäure dargestellt.

Während V. H. Wallingford und Mitarbb.<sup>1,2)</sup> inzwischen die von Monocarbonsäuren abgeleiteten N-Acylderivate der Trijod-amino-benzoesäure beschrieben, wurden von uns vornehmlich die symmetrischen und unsymmetrischen Dicarbonsäurederivate (siehe Tafeln 1 und 2) hergestellt, ferner einige anderweitig N-substituierte sowie Derivate mit funktionell abgewandelter Kerncarboxygruppe (Tafel 3)\*).

Die Gruppe der symmetrischen Dicarbonsäure-bis-[2.4.6-trijod-3-carboxy-anilide] beansprucht besonderes Interesse (siehe Tafel 1). Diese Verbindungen sind starke zweibasige Säuren mit einem Jodgehalt von 60–70%, mit Molekulargewichten über 1000, und zeigen ein eigenartiges physikalisch-chemisches

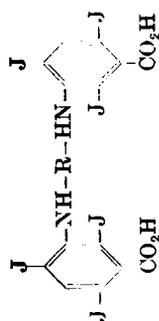
<sup>1)</sup> Amer. Pat. 2611786, erteilt am 23. 9. 1952; C. A. 1953, 7542h.

<sup>2)</sup> V. H. Wallingford, H. G. Decker u. M. Kruty, J. Amer. chem. Soc. 74, 4365 [1952].

\*) Dtsch. Bundes-Pat. und Auslandspat. angem.

Tafel 1. Symmetrische Dicarbonsäure-bis-[2.4.6-trijod-3-carboxy-anilide]

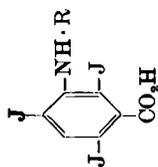
Sämtliche Verbindungen wurden durch C, H, N- und Äquiv.-Gew.-Bestimmungen, die Verbindungen I-V, VII, IX-XI noch durch J-Bestimmungen charakterisiert.



	-R-	-bis-[2.4.6-trijod-3-carboxy-anilid]	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp.	Bemerkungen
I	-CO·CO-	Oxalsäure	$C_{16}H_6O_6N_2J_6 \cdot 4(C_4H_5O_2)$ (Kristalldioxan) $C_{16}H_6O_6N_2J_6$	1436,2 1083,7	Zers. ab 342° Zers. ab 336°	Umkrist. aus Dioxan, Trocknen bei 60/1 Torr. Die dioxanfreie Verb. ent- steht d. Behandeln m. hei- ßem Wasser
II	-CO·CH <sub>2</sub> ·CO-	Malonsäure	$C_{17}H_6O_6N_2J_6 \cdot 2(C_4H_5O_2)$ (Kristalldioxan) $C_{17}H_6O_6N_2J_6$	1274,0 1097,8	275° (Zers.) 258-260° (Zers.)	siehe Verb. I
III	-CO·[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ·CO-	Bernsteinsäure	$C_{18}H_{10}O_6N_2J_6$	1111,8	294-294° (Zers.)	
IV	-CO·[CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> ·CO-	Glutarsäure	$C_{19}H_{12}O_6N_2J_6$	1125,8	260° (Zers.)	
V	-CO·[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> ·CO-	Adipinsäure	$C_{20}H_{14}O_6N_2J_6$	1139,8	300° (Zers.)	Reinigung der Rohsäuren durch - gegebenenfalls wiederholte - Umfällung (siehe allgem. Vorschrift)
VI	-CO·[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> ·CO-	Korksäure	$C_{22}H_{18}O_6N_2J_6$	1167,9	263-266° (Zers.)	
VII	-CO·[CH <sub>2</sub> ] <sub>7</sub> ·CO-	Azeleinsäure	$C_{23}H_{20}O_6N_2J_6$	1181,9	238° (Zers.)	
VIII	-CO--CO-	Terephthalsäure	$C_{22}H_{12}O_6N_2J_6$	1161,9	318-323° (Zers.)	
IX	$H_2C-O$ $O-CO$ -CO·CH <sub>2</sub> -C-CH <sub>2</sub> ·CO-	Anhydromethylen- citronensäure	$C_{21}H_{12}O_9N_2J_6$	1197,8	240° (Zers.)	Zur Reinigung wird die Rohsäure in kaltesättig- ter methanol. Harnstoff- lösung aufgenommen, dann mit verd. wäßr. Salzsäure gefällt und gründlich mit Wasser gewaschen
X	-CO·CH <sub>2</sub> ·O·CH <sub>2</sub> ·CO-	Diglykolsäure	$C_{18}H_{10}O_7N_2J_6$	1127,8	225-227° (Zers. ab 235°)	Reinigung durch Umfällung
XI	-CO·CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> ·CO-	Thiodiglykolsäure	$C_{18}H_{10}O_6N_2SJ_6$	1143,9	260° (Zers.)	

Tafel 2. Unsymmetr. Dicarbonsäure-monoanilino-Derivate

Die Verbindungen XII, XV–XVII wurden durch C, H, N, J-Bestimmungen, die Verbindungen XIII und XIV durch N- und J-Bestimmungen, die Verbindungen XVI, XVII und XVII noch durch Äquiv.-Gew.-Bestimmungen charakterisiert.



	-R	[2.4.6-Trijod-3-carboxy-anilino]-	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp.	Ausb. in % d.Th.	Bemerkungen
XII	-CO·CO <sub>2</sub> H	-oxalsäure	C <sub>9</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> NJ <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	604.9	212–213° (Zers.)	71	mit verd. HCl aus der Reakt.-Lösung gefällt, mit Wasser gewaschen, bei 100°/30 Torr getrocknet
XIII	-CO·CO·Cl	-oxalsäurechlorid	C <sub>9</sub> H <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NClJ <sub>3</sub>	605.3	192° (Zers.)		
XIV	-CO·CO·N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-oxalsäure-diäthylamid	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> J <sub>3</sub>	642.0	229–231° (Zers.)	75	das rohe Diäthylamid wird mit wenig Aceton, dann mit Wasser gewaschen, aus schwach alkal. Lösung mit verd. HCl umgefällt
XV	-CO·CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-oxalsäure-äthylester	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> NJ <sub>3</sub>	614.9	229–232° (Zers.)	45	mit Petroläther aus der Reakt.-Lösung gefällt, aus Chloroform umkristallisiert
XVI	-CO·[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> ·CO <sub>2</sub> H	-adipinsäure	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> NJ <sub>3</sub>	643.0	240–242° (Zers.)	94	aus alkalischer Lösung mit verd. Salzsäure umgefällt
XVII	-CO·[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> ·CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-adipinsäure-äthylester	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> NJ <sub>3</sub>	671.0	172°	92 (roh)	dargest. analog Verb. XV aus 26 g Trijod-amino-benzoesäure u. 11 g Adipinsäureesterchlorid. Reinigung durch Fällen einer Lösung in wäbr. NaHCO <sub>3</sub> mit verd. HCl. Trocknen bei 60°/1 Torr über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>

Verhalten, worüber in der anschließenden Arbeit von W. Neudert und H. Röpke<sup>3)</sup> berichtet wird.

Die Dinatriumsalze dieser Dicarbonsäuren, die leicht und mit neutraler Reaktion in Wasser löslich sind, zeigen, intravenös verabreicht, eine relativ geringe Toxicität.

Die interessanten Verteilungs- und Ausscheidungsgleichgewichte im Organismus sind am Beispiel des Dinatriumsalzes des Adipinsäure-bis-[2.4.6-trijod-3-carboxy-anilids] (V) von H. Langecker, A. Harwart und K. Junkmann<sup>4)</sup> beschrieben worden. Diese Substanz ist als neuartiges, intravenös zu verabfolgendes Gallenkontrastmittel in den Handel gekommen\*\*), das, abgesehen von seiner ungewöhnlich geringen Toxicität, in der Lage ist, außer den extra- auch die intrahepatischen Gallengänge im Röntgenbilde darzustellen, was bisher noch nicht gelungen ist<sup>5)</sup>.

Das Ausgangsmaterial für die nachfolgend beschriebenen Derivate, die 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoesäure, ist durch Jodierung von 3-Amino-benzoesäure mit Chlorjod in salzsaurer Lösung gut zugänglich<sup>6, 2)</sup>.

Die Herstellung der symmetrischen Anilinderivate von Dicarbonsäuren (s. Tafel I) erfolgt durch Umsetzung der Trijod-amino-benzoesäure mit Dicarbonsäure-dichloriden.

Als Reaktionsmedium eignet sich am besten siedendes Chlorbenzol, da die Ausgangsmaterialien darin löslich, die Umsetzungsprodukte aber schwerlöslich sind und ausfallen. Außerdem ist der Temperaturbereich um 130° optimal. Bei tieferen Temperaturen verläuft die Umsetzung mit der relativ reaktionsträgen Aminogruppe – bedingt durch starke elektronegative Kernsubstitution – zu langsam. Höhere Temperaturen führen andererseits zu Zersetzungserscheinungen, besonders bei empfindlichen Dicarbonsäure-dichloriden. Die Ausgangsmaterialien müssen sorgfältig gereinigt sein, da sonst bereits bei 130° und darunter teilweise Zersetzung auftritt unter Bildung rotvioletter Farbstoffe ungeklärter Konstitution, wodurch Ausbeute und Reinigung der Endprodukte sehr beeinträchtigt werden.

Unsymmetrische Dicarbonsäure-monoanilino-Derivate (s. Tafel 2) wurden auf zwei Wegen dargestellt:

Die Umsetzung von Trijod-amino-benzoesäure mit den entsprechenden Dicarbonsäure-äthylesterchloriden, am besten gleichfalls in siedendem Chlorbenzol, führte zu den 2.4.6-Trijod-3-carboxy-anilino-dicarbonsäure-äthylestern XV und XVII, die sich zu den Dicarbonsäuren XII und XVI verseifen ließen.

Andererseits wurde durch Umsetzung von Trijod-amino-benzoesäure mit überschüssigem Oxalylchlorid das 2.4.6-Trijod-3-carboxy-anilino-oxalsäurechlorid (XIII) hergestellt, das z. B. mit Diäthylamin in das 2.4.6-Trijod-3-carboxy-anilino-oxalsäurediäthylamid (XIV) übergeführt wurde.

Die Aminogruppe der Trijod-amino-benzoesäure ließ sich weiterhin mit Phenylisocyanat – dagegen nicht mehr mit Phenylsenfö – sowie unter ener-

<sup>3)</sup> W. Neudert u. H. Röpke, Chem. Ber. 87, 659 [1954].

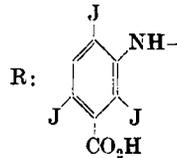
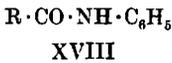
<sup>4)</sup> Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 220, 195 [1953].

\*\*\*) Unter dem Markennamen „Biligratin“-Schering, Berlin-West.

<sup>5)</sup> W. Frommhold, Fortschr. Gebiete Röntgenstrahlen 79, 283 [1953]; Berliner Gesundheitsblatt, Berlin 4, 517 [1953]; E. Gaebel u. W. Teschendorf, Röntgenblatt 6, 162 [1953]; H. Hagedorn, Die Medizinische 1953, 1693; Th. Hornykiewytsch u. H. St. Stender, Fortschr. Gebiete Röntgenstrahlen 79, 292 [1953]; Nemours-Auguste u. N. Barag, Presse Méd. 61, 1244 [1953]; K. Nissen u. W. Horstmannshoff, Ärztl. Wschr. 8, 1178 [1953]; Ch. Püschel, Dtsch. Med. Wschr. 78, 1327 [1953].

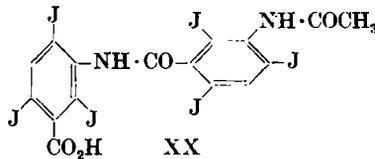
<sup>6)</sup> A. A. Goldberg u. Mitarbb., Quart. J. Pharmacy Pharmacol. 19, 483 [1946].

gischen Bedingungen mit Phosgen zu den entsprechenden Harnstoffen XVIII bzw. XIX umsetzen.



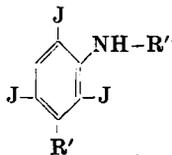
Außer den bisher genannten Trijod-amino-benzoesäure-Derivaten wurde noch eine Reihe von an der Kern-Carboxygruppe abgewandelten Abkömmlingen hergestellt.

Aus 2.4.6-Trijod-3-acetamino-benzoylchlorid (XXI) wurde durch Umsetzung mit Trijod-amino-benzoesäure das „Dipeptid“ XX gewonnen:



Die in Tafel 3 aufgeführten 2.4.6-Trijod-3-amino-benzamid- und 2.4.6-Trijod-3-amino-hippursäure-Derivate wurden auf anderem Wege, nämlich durch Jodierung und nachfolgende Acylierung von 3-Amino-benzamid bzw. 3-Amino-hippursäure synthetisiert.

Tafel 3. An der Kern-Carboxygruppe abgewandelte Derivate der Trijod-amino-benzoesäure

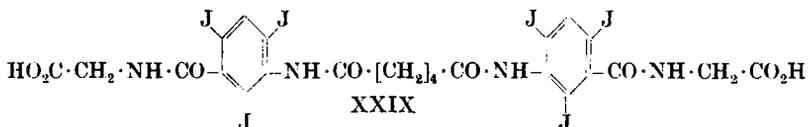


	R'	R''
XXI	-CO · Cl	-COCH <sub>3</sub>
XXII	-CO · NH <sub>2</sub>	-H
XXIII	-CO · NH <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>
XXIV	-CO · NH <sub>2</sub>	-CO · [CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> · CO <sub>2</sub> H
XXV	-CO · NH <sub>2</sub>	-CO · [CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> · CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XXVI	-CN	-H
XXVII	-CO · NH · CH <sub>2</sub> · CO <sub>2</sub> H	-H
XXVIII	-CO · NH · CH <sub>2</sub> · CO <sub>2</sub> H	-COCH <sub>3</sub>

Bemerkenswert ist das Verhalten des Trijod-amino-benzoesäureamids XXII, welches bei der Acylierung mit Acetanhydrid im Gegensatz zur Trijod-amino-benzoesäure unter denselben Bedingungen nicht acetyliert wird. An Stelle des Acetylproduktes entstand durch Dehydratation an der Amidgruppe nur das 2.4.6-Trijod-3-amino-benzonitril (XXVI); erst bei Acetylierung mit Acetylchlorid wurde das 2.4.6-Trijod-3-acetamino-benzamid (XXIII) erhalten.

Auch die Umsetzung des 2.4.6-Trijod-3-amino-benzamids mit Adipinsäure-esterchlorid zum 2.4.6-Trijod-3-carbamido-anilino-adipinsäure-äthylester (XXV) erfordert höhere Temperatur als beim entsprechenden Derivat mit freier Carboxygruppe (XVII).

Ähnliche Verhältnisse liegen vor bei der Acylierung der 2.4.6-Trijod-3-amino-hippursäure (XXVII), deren Umsetzung mit Adipinsäuredichlorid zum symmetrischen Derivat XXIX führte:



Erwähnt sei die Schwerlöslichkeit des Di-natriumsalzes vom Hippursäurederivat XXIX im Gegensatz zur Leichtlöslichkeit des Dinatriumsalzes des entsprechenden Benzoessäurederivates V.

#### Beschreibung der Versuche

Sofern nichts anderes vermerkt ist, werden die Substanzen zur Analyse bei 110°/1 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet. Insbesondere die symmetr. Dicarbonsäuredianilide (I–XI) binden Hydratwasser, in einigen Fällen (I, II) auch organische Lösungsmittel wie z. B. Dioxan.

Allgemeine Vorschrift für die Acylierung der 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoesäure zu den symmetr. Dicarbonsäure-bis-[2.4.6-trijod-3-carboxy-aniliden] (I–XI)

Die Trijod-amino-benzoesäure wird zweckmäßig aus ihrem durch Umkristallisation gereinigten Natriumsalz hergestellt. Farblose Kristalle vom Schmp. 190–192° (Zers.).

51.5 g (0.1 Mol) Trijod-amino-benzoesäure werden unter Rühren in 250 ccm wasserfreiem Chlorbenzol durch Erhitzen gelöst. Zur Entfernung letzter Feuchtigkeitsspuren werden ca. 25 ccm Chlorbenzol abdestilliert. Anschließend werden unter fortgesetztem Rühren in die unter Rückfluß siedende Lösung 0.05 Mol des betreffenden Dicarbonsäure-dichlorides, direkt bzw. in der gleichen Menge trockenem Chlorbenzol gelöst, innerhalb von 1/2 Stde. tropfenweise zugegeben und weitere 2–3 Stdn. bis zur Beendigung der Chlorwasserstoff-Entwicklung im Sieden gehalten. Das Reaktionsprodukt wird nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Chlorbenzol gedeckt, mit Äther chlorbenzolfrei gewaschen und schließlich nochmals durch Auskochen mit Äther von restlicher Ausgangssäure befreit. Die rohen Säuren werden in die ber. Menge vorgelegter 0.5*n* NaOH kalt eingeührt, die schwach alkalischen Lösungen werden nach Zusatz von Entfärbungskohle geklärt, mit dem 1.5fachen der ber. Menge *n* HCl ausgefällt, die umgefällten Säuren mit Wasser gewaschen und schließlich i. Vak. bei 60° getrocknet. Die Ausbeuten liegen zwischen 40 und 90% der Theorie. Weitere Einzelheiten siehe Tafel 1.

[2.4.6-Trijod-3-carboxy-anilino]-oxalsäure-äthylester (XV): Die Verbindung wurde entspr. der allgemeinen Vorschrift für die symmetr. Dicarbonsäure-dianilide hergestellt, wobei jedoch auf 51.5 g (0.1 Mol) Trijod-amino-benzoesäure 13.3 g (0.11 Mol) Oxalsäure-äthylesterchlorid verwendet werden. Weitere Einzelheiten siehe Tafel 2.

Daraus XII durch 3stdg. Verseifen von 10 g XV mit 50 ccm 2*n* NaOH bei 20° (vergl. Tafel 2).

[2.4.6-Trijod-3-carboxy-anilino]-oxalsäurechlorid (XIII): 51.5 g (0.1 Mol) Trijod-amino-benzoesäure werden in 250 ccm Chlorbenzol heiß gelöst und bei 80–100° unter schwachem Vak. ca. 100 ccm Lösungsmittel abdestilliert. Die Rest-Lösung wurde unter ständigem Rühren auf 25° abgekühlt, mit 127 g Oxalylchlorid (1 Mol) auf einmal

versetzt und im Laufe von 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. allmählich auf 95° unter Rückfluß erhitzt. Aus der klaren Lösung werden zunächst das überschüss. Oxalylchlorid und anschließend im schwachen Vak. der Hauptanteil Chlorbenzol abdestilliert. Durch Versetzen mit überschüss. Petroläther kann das rohe Säurechlorid in fester Form isoliert werden. Nach Waschen mit viel Petroläther, wird im Vak.-Exsiccator über Paraffin (vergl. Tafel 2) getrocknet.

Die eingeeengte Chlorbenzollösung des Säurechlorids XIII wird mit 30 g trockenem Diäthylamin in 800 ccm absol. Äther  $\frac{1}{2}$  Stde. gekocht, wobei das Diäthylamid XIV entsteht (vergl. Tafel 2).

[2.4.6-Trijod-3-carboxy-anilino]-adipinsäure (XVI): 20 g Ester XVII werden mit 67 ccm *n* NaOH  $\frac{1}{2}$  Stdn. bei 60° verseift und mit verd. Salzsäure ausgefällt (vergl. Tafel 2).

*N*-Phenyl-*N'*-[2.4.6-trijod-3-carboxy-phenyl]-harnstoff (XVIII): 10 g Trijod-amino-benzoesäure werden in 75 ccm absol. Äther mit 3 g Phenylisocyanat in 75 ccm absol. Äther 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht, der gebildete Niederschlag abgetrennt, mit Äther gewaschen, in Lauge gelöst, mit verd. Salzsäure gefällt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 10.4 g (84% d.Th.); Schmp. 245° (Zers.).

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>J<sub>3</sub> (634.0) Ber. N 4.42 J 60.06 Äquiv.-Gew. 634.0  
Gef. N 4.60 J 59.65 Äquiv.-Gew. 634.0

*N,N'*-Bis-[2.4.6-Trijod-3-carboxy-phenyl]-harnstoff (XIX): 30 g Trijod-amino-benzoesäure, heiß gelöst, in 150 ccm trockenem Chlorbenzol, werden unter Rückfluß mit 10 ccm einer 20-proz. Lösung von Phosgen in Toluol versetzt und 12 Stdn. im Sieden gehalten. Der heiß abgesaugte Niederschlag wird mit Äther, dann mit Methanol ausgekocht und aus seiner alkalischen Lösung mit verd. Salzsäure umgefällt. Ausb. 5.2 g (17% d.Th.); Schmp. 265–267° (Zers.).

C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>J<sub>6</sub> (1055.7) Ber. C 17.06 H 0.57 N 2.65 J 72.13  
Gef. C 17.01 H 0.58 N 2.55 J 70.24

2.4.6-Trijod-3-acetamino-benzoylchlorid (XXI): 10 g 2.4.6-Trijod-3-acetamino-benzoesäure werden in 100 ccm Thionylchlorid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, vom überschüss. Thionylchlorid befreit, der Rückstand mit wenig Chloroform behandelt und abgesaugt. Das Rohprodukt wird aus viel Chloroform umkristallisiert und bei 60°/1 Torr vom anhaftenden Lösungsmittel befreit. Ausb. 3.7 g (36% d.Th.); Schmp. 210° (Zers.).

C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>NClJ<sub>3</sub> (575.4) Ber. Cl 6.16 J 66.17 Gef. Cl 6.36 J 64.84

2.4.6-Trijod-3-[2.4.6-trijod-3-acetamino-benzoyl]-amino-benzoesäure (XX): 75 g Trijod-amino-benzoesäure und 44 g Säurechlorid XXI werden in 750 ccm trockenem Chlorbenzol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht und das gebildete Reaktionsprodukt heiß abgesaugt. Aus dem Filtrat wird nach 8 Stdn. Sieden unter Rückfluß weiteres Reaktionsprodukt gewonnen, das gleichfalls heiß abgesaugt wird. Die beiden vereinten Anteile werden mit viel Äther und mit Methanol ausgekocht und schließlich aus der alkalischen Lösung mit verd. Salzsäure umgefällt. Ausb. 12 g (15% d.Th., bezogen auf das Säurechlorid); Schmp. 278° (Zers.).

C<sub>16</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>J<sub>6</sub> (1053.8) Ber. C 18.23 H 0.77 N 2.66 J 72.26 Äquiv.-Gew. 1053.8  
Gef. C 18.18 H 1.05 N 2.62 J 70.54 Äquiv.-Gew. 1023

2.4.6-Trijod-3-amino-benzamid (XXII): 13.6 g (0.1 Mol) 3-Amino-benzamid werden in 100 ccm *n* HCl auf 60° erwärmt und mit einer Lösung von 60.7 g (0.375 Mol) Monochlorjod in 285 ccm Wasser und 105 ccm konz. Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 5 Stdn. auf 60° gehalten. Nach Abkühlung wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit verd. Natriumhydrogensulfid-Lösung verrieben und mit Wasser gewaschen. Rohausbeute lufttrocken 37 g (72% d.Th.). Das Rohprodukt wird zur weiteren Reinigung in 400 ccm heißem Eisessig gelöst und die Lösung mit ca. 400 ccm Wasser bis zur beginnenden Kristallisation verdünnt. Nach dem Abkühlen werden 24.2 g Blättchen abgesaugt, die nach dem Trocknen bei 60°/1 Torr über KOH bei 236–237° (Zers.) schmelzen.

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ON<sub>2</sub>J<sub>3</sub> (513.9) Ber. C 16.36 H 0.98 N 5.45 J 74.09  
Gef. C 16.40 H 1.12 N 5.14 J 73.13

2.4.6-Trijod-3-acetamino-benzamid (XXIII): 10 g XII werden mit 100 ccm Acetylchlorid 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, der Niederschlag heiß abgesaugt und mit Petroläther gewaschen; Rohausb. 10.3 g (95% d.Th.). Aus viel Eisessig umkristallisiert und bei 110°/1 Torr über KOH getrocknet; Schmp. 283–284° (Zers.).

$C_9H_7O_2N_2J_3$  (555.9) Ber. C 19.44 H 1.27 N 5.04 J 68.49  
Gef. C 19.75 H 1.46 N 4.84 J 67.64

2.4.6-Trijod-3-amino-benzonitril (XXVI): 10 g XXII werden mit 100 ccm Acetanhydrid  $\frac{1}{2}$  Stde. auf 125–130° erhitzt, wobei klare Lösung eintritt. Nach dem Abkühlen wird mit 500 ccm Wasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen wird aus 250 ccm Methanol, anschließend aus ca. 80 ccm Alkohol umkristallisiert und bei 60°/1 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet. Nadeln vom Schmp. 187–188° (Zers.); Ausb. 0.8 g (8% d.Th.).

$C_7H_3N_2J_3$  (495.9) Ber. C 16.95 H 0.61 N 5.65 J 76.78  
Gef. C 17.08 H 0.85 N 5.96 J 74.63

[2.4.6-Trijod-3-carbamido-anilino]-adipinsäure-äthylester (XXV): 10.3 g 3-Amino-benzamid werden in 120 ccm Dichlorbenzol auf 140° gebracht, i. schwach. Vak. ca. 20 ccm Lösungsmittel abdestilliert, anschließend bei 160–165° zu der klaren Lösung innerhalb 10 Min. 4.25 g Adipinsäure-äthylesterchlorid tropfenweise zugegeben und weitere 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. bei dieser Temperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird heiß abgesaugt und mit Petroläther gewaschen; Rohausbeute 6.7 g (50% d.Th.). Aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 269–270° (Zers.).

$C_{15}H_{17}O_4N_2J_3$  (670.1) Ber. C 26.88 H 2.55 N 4.18 J 56.82  
Gef. C 27.17 H 2.61 N 4.29 J 56.42

[2.4.6-Trijod-3-carbamido-anilino]-adipinsäure (XXIV): 3 g Ester XXV werden mit 10 ccm  $n$ -NaOH durch 2stdg. Erwärmen auf 60° verseift und mit verd. Salzsäure ausgefällt. Aus Methanol umkristallisiert, erhält man 2.5 g (87% d.Th.) vom Schmp. 268–273° (Zers.).

$C_{13}H_{13}O_4N_2J_3$  (642.0) Ber. C 24.32 H 2.04 N 4.36 J 59.31  
Gef. C 24.57 H 1.81 N 4.14 J 59.10

2.4.6-Trijod-3-amino-hippursäure (XXVII): Zu 15 g 3-Amino-hippursäure (Schmp. 184–185°), gelöst in 200 ccm 3*n* HCl, läßt man bei 60° unter Rühren 43.9 g Monochlorjod, in 50 ccm 3*n* HCl gelöst, zutropfen. Die Mischung wird 5 Stdn. bei 60° gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt, mit verd. Natriumhydrogensulfatlösung behandelt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 38 g (86% d.Th.). Das Rohprodukt wird aus 50-proz. Methanol umkristallisiert und bei 60°/1 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet. Schmp. 224–225° (Zers.).

$C_9H_7O_3N_2J_3$  (571.9) Ber. N 4.90 J 66.58 Gef. N 4.55 J 64.54

Acetylderivat XXVIII: 7 g XXVII werden in 50 ccm Dioxan heiß gelöst, mit 50 ccm Chlorbenzol und anschließend mit 1.5 g Acetylchlorid versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß auf 100° erhitzt. Anderntags werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Dioxan gewaschen; Ausb. 6.3 g (84% d.Th.). Aus verd. Alkalilösung mit Salzsäure gefällt; Schmp. 260–265° (Zers.).

$C_{11}H_9O_4N_2J_3$  (614.0) Ber. N 4.56 J 62.01 Gef. N 4.43 J 61.52

Adipinsäure-bis-[2.4.6-trijod-3-(carbamido-N-essigsäure)-anilid] (XXIX): 2.86 g 2.4.6-Trijod-3-amino-hippursäure (XXVII) werden in 25 ccm trockenem Dioxan heiß gelöst und mit 30 ccm Chlorbenzol versetzt. 0.46 g Adipinsäuredichlorid, verdünnt mit 5 ccm Chlorbenzol, werden innerhalb 30 Min. unter Rühren und Kochen unter Rückfluß tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 4 Stdn. erhitzt. Das abgesaugte, körnige Reaktionsprodukt (Ausb. 2 g = 64% d.Th.) wird mit Methanol ausgekocht und mehrfach über seine Lösung in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat durch Behandlung mit Entfärbungskohle und Fällung mit verd. Salzsäure gereinigt; Zers. ab 240°.

$C_{24}H_{20}O_8N_4J_6$  (1254.0) Ber. N 4.47 J 60.73 Gef. N 4.75 J 60.14