

- [4] G. A. Ozin & R. A. Walton, J. chem. Soc. (A) 1970, 2236.
- [5] J. Mac Cordick & G. Kaufmann, J. mol. Structure 6, 305 (1970).
- [6] A. Merbach & J. C. Bünzli, Inorg. nucl. Chemistry Letters 5, 285 (1969).
- [7] G. W. A. Fowles & K. F. Gadd, J. chem. Soc. (A) 1970, 2232.
- [8] G. W. A. Fowles, K. F. Gadd, D. A. Rice, I. B. Tomkins & R. A. Walton, J. mol. Structure 6, 412 (1970).
- [9] G. W. A. Fowles, D. A. Rice, N. Rolfe & R. A. Walton, Chem. Commun. 1970, 459.
- [10] A. Cowley, F. Fairbrother & N. Scott, J. chem. Soc. 1958, 3133.
- [11] F. Chastellain, Travail de diplôme, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1970.
- [12] J. Mac Cordick, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 266 C, 1296 (1968).
- [13] R. A. Walton, Quart. Revs. 19, 126 (1965).
- [14] P. Sensi & G. G. Gallo, Gazz. chim. ital. 85, 224 (1955).
- [15] R. Scholl, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 2417 (1896).
- [16] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego & A. R. Perrin, Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press, Oxford 1966.

274. Röntgen-Kontrastmittel: (2, 4, 6-Trijodbenzoyl)-aminosäuren

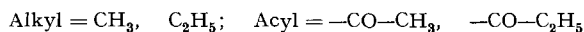
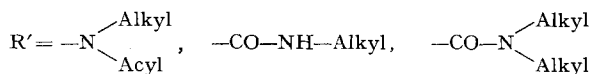
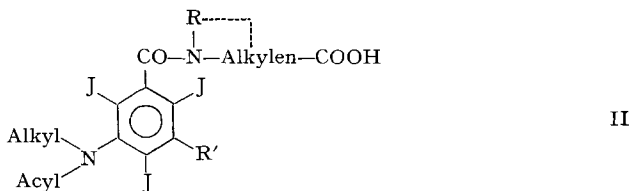
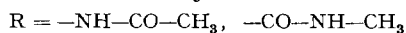
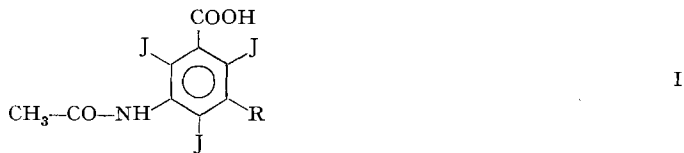
von H. Suter und H. Zutter

Forschungsinstitut *EPROVA Aktiengesellschaft*, Schaffhausen

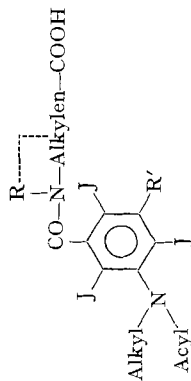
(11. X. 71)

Summary. New N-(3,5 substituted 2,4,6-triodobenzoyl)-amino acids have been synthesized as potential X-ray contrast agents for cholecystography. Toxicity, bilitropism, urotropism, and cholecystographic quality of these compounds are given.

Die bisher am meisten benutzten Urographie- und Gefäss-Kontrastmittel 3,5-Bis-(acetyl-amino)-2,4,6-trijod-benzoesäure (I, R = NH-CO-CH₃, Diatrizoesäure) [1] und 3-Acetyl-amino-5-methylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoesäure (II, R = CO-NH-CH₃, Iothalamsäure) [2] sind gut verträglich. Wir haben nun versucht, durch Alkylierung des Stickstoffs in 3- und 5-Stellung, evtl. Vergrößerung der Acyl-Reste



2,4,6-Trijod-benzoylamino-säuren II



Nr.	Verbindung	R	Herstellungsmethode	Toxizität DL 50 mg/kg Maus intra- venös	Verteilung beim Kaninchen in % 3 h nach i. v. Eingabe von 100 mg/kg			Cholezystographie: Indizes nach Hoppe [3] beim Hund (1) und der Katze (2) mit 100 mg Säure/kg i. v. nach:									
					Galle	Harn	Galle/ Harn	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h				
	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3\text{CO} \quad \text{R}' \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{R} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CO-N-Alkylen-COOH} \end{matrix}$															
1	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3\text{CO} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$	$\text{-NH-CH}_2\text{-COOH}$	A	~6600	34	47	0,72	(1)	1,3	1,8	1,8	1,5	1,8	1,5			
2	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3\text{CO} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{-N-CH}_2\text{-COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	A	5000	51	32	1,6	(1)	3	3	3	3	3	2,5			
3	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3\text{CO} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{-N-CH}_2\text{-COOH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	A	5600	57	23	2,5	(1)	1,8	1,8	2	2,2	2	2	0,8		
4	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3\text{CO} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$	-N-COOH	A	5950	54	31	1,7	(1)	1,5	2	2	2	2	1,8	0		
5	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3\text{CO} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{-NH-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	A	>6000	55	35	1,6	(2)	0,5	1,3	1,5	1,8	2	2	2,3	1,8	
6	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3\text{CO} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{-N-CH}_2\text{-COOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-Phenyl} \end{matrix}$	A	~1400	71	17	4,2	(2)	1,5	1	1,5	1,5	1,8	2	2	2	

7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	A	> 8000	49	31	1,6	(1)	1,3	0,5	0,5	0,3		
8	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	A	5800	52	40	1,3	(1)	1,5	1,8	2	2,3	2,5	0,5
9	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	A	4800	54	31	1,7	(1)	1	2	2,5	2,5	2,5	0,5
10	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N}-\text{COOH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	A	4950	62	26	2,4	(1) ^{b)}	2	2,5	3	3	3	1,5
11	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	B	> 8000	21	61	0,34	(1)	0,5	0,3	0,3	0,3	0	0
12	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	B	~5000	34	38	0,9	(1)	0,3	0	0,3	0,3	0	0
13	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N}-\text{COOH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	B	> 8000	42	38	1,1	(1)	0,8	0,5	0,5	0,3	0	0
14	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	B	6950	40	23	1,7	(1)	2,2	2,2	2,2	2	1,2	1,2
15	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	B	5600	53	46	1,2	(2) ^{b)}	0,5	0,5	0,5	0	0	0
Zum Vergleich:														
	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-$	$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	[4]	12000	5	58	0,09	(1)	0	0	0,3	0,3	0
									(2)	0	0	0	0	0

a) Nach 100 mg/kg per os.

b) Nur I Versuchstier.

und durch Verknüpfung der Carboxyl-Gruppe mit einer Aminosäure aus den Verbindungen I Mittel zur intravenösen Cholezystographie zu erhalten.

Bei den Derivaten der 3,5-Diamino-2,4,6-trijod-benzoesäure der allgemeinen Formel II mit $R' = -N \begin{matrix} \text{Alkyl} \\ \text{Acyl} \end{matrix}$ ist dies mindestens teilweise gelungen. Die Derivate der 5-Amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure (II, $R' = \text{CO-NH-Alkyl}$ oder CO-N-(Alkyl)_2) dagegen erwiesen sich im allgemeinen als zu wenig gallengängig.

Die hergestellten Verbindungen und einige ihrer pharmakologischen Eigenschaften sind in der Tabelle aufgeführt.

3,5-Bis-(N-alkyl-acylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl-aminosäuren. Aus den nach *Holtermann et al.* [5] durch Alkylierung von 3,5-Bis-(acylamino)-2,4,6-trijod-benzoesäuren erhaltenen 3,5-Bis-(N-alkyl-acylamino)-2,4,6-trijod-benzoesäuren werden durch Erwärmen mit überschüssigem Thionylchlorid die entsprechenden Säurechloride erhalten, die mit einer Aminosäure oder einem Aminosäureester umgesetzt werden, im letzteren Fall mit nachfolgender Verseifung der Esterfunktion. Methode A.

3-N-(Alkyl-acylamino)-5-alkylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoyl-aminosäuren. Die nach *Hoey* [6] hergestellte 3-Acylamino-5-(alkyl- oder dialkyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-benzoesäuren werden nach [5] am aromatischen Stickstoff alkyliert, dann wird nach Methode A weiter verfahren. Methode B.

Nach *Holtermann et al.* [5] und *Ackerman et al.* [7] sind bei 2,4,6-trijodierten Benzol-Derivaten durch Behinderung der freien Drehbarkeit sperriger Substituenten in 1-, 3-, 5-Stellung Asymmetriezentren möglich und bei der Synthese können sich Racemate bilden, die sich gegebenenfalls trennen lassen oder die Reinigung erschweren: *Barke* [8]. Dieser Effekt wurde bei den Verbindungen 3, 4 und 10 beobachtet. Die Trennung diente zur Erleichterung der Reinigung; pharmakologisch untersucht wurden Mischungen (1:1) der erhaltenen Modifikationen.

Experimenteller Teil

Die pharmakologischen Bestimmungen verdanken wir den pharmakobiologischen Laboratorien der Firma *BRACCO INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.*, Mailand (Leitung: Dr. G. Rosati). Die Cholezystographie wurde nach *Hoppe* [3] bewertet: 0 = ungenügend, 1 = schwach, 2 = genügend, 3 = gut, 4 = ausgezeichnet. Herrn *J. Brunner*, Frau *N. Bollinger* und Herrn *B. Kalberer* danken wir für die Präparationen. Die Smp. sind in offener Kapillare im Apparat nach *Tottoli* bestimmt und nicht korrigiert.

1. N-[3,5-Bis-(N-alkyl-acylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-aminosäuren (Methode A)

1.1. *N-[3,5-Bis-(N-äthyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-aminoessigsäure (1).* – a) *3,5-Bis-(N-äthyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoylchlorid 1a:* Eine Suspension von 151 g (0,225 Mol) fein pulverisierter 3,5-Bis-(N-äthyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoesäure [5] in 850 ml Thionylchlorid wird unter kräftigem Rühren bis zum Aufhören der Gasentwicklung gekocht (3 h). Nach dem Abkühlen wird das gebildete Säurechlorid abgenutscht, mit Äthyläther gewaschen und getrocknet: 105 g (67,5% d.Th.). Smp. $\sim 300^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClJ}_3\text{N}_2\text{O}_3$ Ber. C 26,16% Halog. 4 Atome Gef. C 26,50% Halog. 3,92 Atome

b) *Äthylester 1b:* 34,43 g (0,05 Mol) Säurechlorid **1a** suspendiert in 450 ml Äthylchlorid werden mit 10,31 g (0,1 Mol) Glycin-äthylester und 5,06 (0,05 Mol) Triäthylamin versetzt und 20 h bei 70° gerührt. Dann wird die entstandene gelbe Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser, gesättigter Soda-Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird wiederholt aus wenig Isopropylalkohol unter Zusatz von Isopropyläther umkristallisiert: 30,95 g (82%). Smp. $200\text{--}203^\circ$. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{J}_3\text{N}_3\text{O}_5$ Ber. C 30,22 J 50,43% Gef. 30,23 J 50,32%

c) *Säure 1*: Eine Lösung von 23,85 g Äthylester **1b** in 75 ml siedendem Äthanol wird mit 39,4 ml 1,0*N* Natronlauge versetzt und bei Siedehitze 2 h gerührt. Nach 30' und 60' werden je 100 ml Wasser zugesetzt. Dann wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst. Die klarfiltrierte Lösung wird mit 40 ml 2*N* Salzsäure angesäuert. Die ausgefällte Säure wird abfiltriert und mit siedendem Aceton gewaschen: 18,55 g (80,6%). Smp. 280–282° (Zers.). Dünnschichtchromatogramm (DC.) auf Kieselgel GF (*Merck*); Laufmittel (Lm.: Aceton/Chloroform/Eisessig = 5:4:1 = Lm. für Säuren): Rf = 0,63.

$C_{17}H_{20}J_3N_3O_5$ Ber. C 28,08 J 52,37% Gef. C 28,36 J 51,96%

1.2. *N*-[3,5-Bis-(*N'*-äthyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-*N*-methyl-aminoessigsäure (**2**). – a) *Äthylester 2a*: Darstellung analog **1b** aus 34,43 g **1a** durch Umsetzung mit 11,7 g (0,1 Mol) *N*-Methylaminoessigsäure-äthylester in Gegenwart von 5,06 g Triäthylamin in Äthylenchlorid: 26,7 g (69,6%). Smp. 160–165°. DC. (Lm.: Hexan/Chloroform/Eisessig = 5:4:1 = Lm. für Ester): Rf = 0,35. $C_{20}H_{26}J_3N_3O_5$ Ber. C 31,23 J 49,51% Gef. C 31,54 J 49,46%

b) *Säure 2*: 26,6 g Ester **2a** werden durch Kochen in einer Mischung von 44 ml 1,0*N* NaOH und 75 ml Äthanol verseift. Die Säure wird ausgiebig mit Wasser gewaschen: 20,6 g (79%). Smp. 260° (Zers.). DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,59.

$C_{18}H_{22}J_3N_3O_5$ Ber. C 28,47 J 50,17% Gef. C 28,48 J 50,18%

1.3. *N*-[3,5-Bis-(*N*-äthyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-*N*-äthyl-aminoessigsäure (**3**). – a) *Äthylester 3a*: Darstellung analog **1b** aus 34,43 g **1a** durch Umsetzung mit 13,12 g *N*-Äthylaminoessigsäure-äthylester. Die erhaltene Lösung wird mit verdünnter Salpetersäure, Sodalösung und Wasser gewaschen und danach eingedampft. Der Eindampfrückstand (40,7 g; 104%) kristallisiert beim Verreiben mit Äthanol. Die abgenutzten Kristalle ergeben aus 150 ml Äthylacetat 10,05 g (25,6%) **3a**. Smp. 178–180°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,4.

Aus den Mutterlaugen werden durch Einengen und Umkristallisieren aus wenig Isopropylacetat 11,8 g (30,1%) einer 2. Modifikation des Produktes erhalten; Smp. 156–158°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,29 und Spuren bei 0,4.

$C_{21}H_{28}J_3N_3O_5$ Ber. C 32,21 J 48,62% Gef. 1. Mod. C 31,98 J 47,79%
 „ 2. „ „ 32,25 „ 48,50%

b) *Säure 3*: Beide Modifikationen von **3a** werden getrennt verseift durch Kochen mit 1*N* NaOH in wässrigem Äthanol analog **1c**.

1. Modifikation: Ausb.: 73%. Smp. 249–250°. DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,47.

2. Modifikation: Ausb.: 63%. Smp. 233–233,5°. DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,63.

$C_{19}H_{24}J_3N_3O_5$ Ber. C 30,22 J 50,43% Gef. 1. Mod. C 30,30 J 50,25%
 „ 2. „ „ 29,68 „ 49,61%

1.4. 1-[3,5-Bis-(*N*-äthyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure (**4**). – a) *Äthylester 4a*: Darstellung analog **1b** aus 34,43 g **1a** durch Umsetzung mit 14,31 g *L*-Prolin-äthylester und 5 g Triäthylamin in Äthylenchlorid. Rohausbeute: 42,7 g (107%). 2maliges Umkristallisieren aus Äthanol oder Isopropylalkohol unter Zusatz von Äthyl- oder Isopropyl-äther gibt 14,5 g (36,5%) **4a**, Modifikation 1; Smp. 230–233°.

Aus den Mutterlaugen werden durch Eindampfen und Umkristallisieren 16,4 g (41,3%) **4a**, Modifikation 2 vom Smp. 226–227° erhalten.

$C_{22}H_{28}J_3N_3O_5$ Ber. C 33,23 J 47,88% Gef. 1. Mod. C 33,09 J 46,98%
 „ 2. „ „ 33,52 „ 47,68%

b) *Säure 4*: 11,4 g des Äthylesters **4a** (Mod. 1) werden durch Kochen in einer Mischung von 35 ml 1*N* wässriger NaOH und 70 ml Äthanol verseift: 6,9 g (62,5%). Smp. 270° (Zers.). DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,7.

16,35 g des Äthylester **4a** (Mod. 2) werden analog verseift: 9 g (57%). Smp. 250° (Zers.). DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,6 und Spuren bei 0,7.

$C_{20}H_{24}J_3N_3O_5$ Ber. C 31,31 J 49,64% Gef. 1. Mod. C 31,27 J 49,77%
 „ 2. „ „ 30,71 „ 49,17%

1.5. α -Äthyl- β -[3,5-bis-(*N*-äthyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl-amino]-propionsäure (**5**). – a) *Äthylester 5a*: 27,5 g Säurechlorid **1a** werden in 550 ml alkoholfreiem Chloroform mit 8,7 g

α -Äthyl- β -amino-propionsäure-äthylester und 4 g Triäthylamin durch 6–9stündiges Rühren bei Siedetemperatur umgesetzt: 25 g. Umkristallisation aus Äthanol (65 ml) unter Zusatz von Wasser (75 ml): Smp. 132–135°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,25.

$C_{22}H_{30}J_3N_3O_5$ Ber. C 33,14 J 47,76% Gef. C 32,73 J 47,48%

b) *Säure 5*: Durch Verseifen des Äthylesters **5a** (20 g) mit 35 ml 1,0N NaOH in Äthanol: 16,1 g (83%). Smp. 255°. DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,77.

$C_{20}H_{26}J_3N_3O_5$ Ber. C 31,23 J 49,51% Gef. C 31,16 J 49,0%

1.6. *N*-[3,5-Bis-(*N'*-äthyl-acetyl-amino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-*N*-benzyl-aminoessigsäure (**6**). –

a) *Äthylester 6a*: 78,8 g Säurechlorid **1a**, 33,4 g *N*-Benzylaminoessigsäure-äthylester und 11,6 g Triäthylamin werden in 800 ml Äthylenchlorid während 20 h bei Siedetemperatur gerührt: 96 g (99%) rohes amorphes Produkt. Durch Erhitzen in 90 ml Isopropylacetat tritt Kristallisation ein: 68 g (70,3%). Smp. 175°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,54.

b) *Säure 6*: Durch Verseifen des Äthylesters **6a** (67 g) mit 95 ml 1,0N NaOH in 700 ml Äthanol bei Siedetemperatur: 60,5 g (93,4%). Smp. 145–148°. DC. (Lm. für Säuren): Rf: Flecke bei 0,6 und 0,8.

$C_{24}H_{26}J_3N_3O_5$ Ber. C 35,28 J 46,60% Gef. C 35,21 J 46,36%

1.7. *N*-[3,5-Bis-(*N'*-methyl-propionyl-amino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-*N*-methyl-aminoessigsäure (**7**). –

a) 3,5-Bis-(*N*-methyl-propionyl-amino)-2,4,6-trijod-benzoylchlorid **7a**: 194,2 g 3,5-Bis-(*N*-methyl-propionyl-amino)-2,4,6-trijod-benzoesäure [5] werden in 700 ml Thionylchlorid suspendiert und bei Siedetemperatur bis zum Aufhören der Gasentwicklung gerührt (ca. 2 h). Das gebildete Säurechlorid wird abgenutscht: 165,5 g (82,8%) Smp. $\sim 300^\circ$ (Zers.).

b) *Äthylester 7b*: 156 g Säurechlorid **7a** werden in 660 ml Äthylenchlorid mit 40 g *N*-Methyl-aminoessigsäure-äthylester und 23 g Triäthylamin durch 15stündiges Rückflusskochen umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus 400 ml Toluol umkristallisiert: 97,5 g (56%). Smp. 184–186°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,35.

c) *Säure 7*: 95 g Ester **7b** werden in 500 ml Äthanol mit 160 ml 1,0N NaOH verseift. Das Rohprodukt wird aus Äthanol unter Zusatz von Wasser kristallisiert und aus seiner wässrigen Lösung als leicht lösliches *N*-Methylglucaminsalz mit Säure umgefällt: 50,84 g (55,5%). Smp. 240°. DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,63.

$C_{18}H_{22}J_3N_3O_5$ Ber. C 29,17 J 51,39% Gef. C 29,36 J 51,32%

1.8. *N*-[3,5-Bis-(*N'*-äthyl-propionyl-amino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-*N*-methyl-aminoessigsäure (**8**). –

a) 3,5-Bis-(*N*-äthyl-propionyl-amino)-2,4,6-trijod-benzoesäure (**8a**): 104,7 g (0,15 Mol) 3,5-Bis-propionyl-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure in einer Mischung von 261 ml 4N NaOH und 150 ml Wasser werden bei Raumtemperatur mit einer Mischung von 85,3 g Äthyljodid (0,61 Mol) und 375 ml Aceton versetzt und 8–10 h gekocht. Dann wird eingedampft, der Rückstand in 1400 ml Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert und stark angesäuert. Das äthylierte Produkt fällt aus: 95,1 g (91%). Smp. 280° (Sintern), $> 300^\circ$ (Schmelzen).

$C_{17}H_{21}N_2J_3O_4$ Ber. C 29,24 J 54,54% Gef. C 29,98 J 54,31%

b) 3,5-Bis-(*N*-äthyl-propionyl-amino)-2,4,6-trijod-benzoylchlorid **8b**: 241,7 g **8a** werden in 1650 ml Thionylchlorid unter Rühren vorsichtig auf Siedetemperatur erwärmt. Die Säure löst sich dabei allmählich auf, und bald danach kristallisiert das Säurechlorid aus. Das Thionylchlorid wird abdestilliert. Der Rückstand wird mit trockenem Äthyläther gewaschen: 225,4 g (90,7%). Smp. (nach Umkristallisieren aus Dioxan) 280° (Zers.).

$C_{17}H_{20}ClJ_3N_2O_3$ Ber. C 28,49% Halog. 4 Atome Gef. C 28,59% Halog. 3,96 Atome

c) *Äthylester 8c*: 35,83 g Säurechlorid **8b** werden in 450 ml Äthylenchlorid mit 10,1 g *N*-Methyl-aminoessigsäure-äthylester und 5 g Triäthylamin umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus ganz wenig Isopropylalkohol und Zusatz von viel Isopropyläther umkristallisiert: 39,65 g (82,1%). Smp. 184–185°.

$C_{22}H_{30}J_3N_3O_3$ Ber. C 33,14 J 47,76% Gef. C 33,34 J 47,58%

d) *Säure 8*: 32,55 g Äthylester **8c** werden mit 52 ml 1,0N wässriger NaOH in 100 ml Äthanol verseift: 22,1 g (69,3%). Nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol: Smp. 160–165° (Zers.). DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,76.

$C_{20}H_{26}J_3N_3O_5$ Ber. C 31,23 J 49,51% Gef. C 31,49 J 49,23%

1.9. *N*-[3,5-Bis-(*N'*-äthyl-propionylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-*N*-äthyl-aminoessigsäure (**9**). – a) Äthylester **9a**: 35,83 g Säurechlorid **8b** werden in 450 ml Äthylenchlorid mit 13,12 g *N*-Äthyl-aminoessigsäure-äthylester und 5 g Triäthylamin umgesetzt. Der rohe Ester **9a** [38,65 g (95,4%)] wird aus Äthyl- oder Isopropyl-acetat unter Zusatz von Äthyläther umkristallisiert. Smp. 140–154°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,68 und 0,61.

$C_{23}H_{32}J_3N_3O_5$ Ber. C 34,05 J 46,93% Gef. C 34,19 J 46,92%

b) Säure **9**: 30 g Äthylester **9a** werden mit 44 ml 1,0N wässriger NaOH in 100 ml Äthanol verseift: 19,7 g (68%). Smp. 237–239°. DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,8.

$C_{21}H_{28}J_3N_3O_5$ Ber. C 32,21 J 48,62% Gef. C 32,21 J 48,37%

1.10. 1-[3,5-Bis-(*N*-äthyl-propionylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure (**10**). – a) Äthylester **10a**: 27,6 g Säurechlorid **8b** werden in 400 ml Äthylenchlorid mit 11,03 g *L*-Prolin-äthylester und 4 g Triäthylamin umgesetzt: 30,3 g (96%). Das Rohprodukt wird aus 11 ml Isopropylalkohol umkristallisiert durch sehr langsamen Zusatz von 36 ml Isopropyläther: 5,8 g Produkt vom Smp. 193–194° (Modifikation 1).

Die Mutterlauge wird vollständig eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Isopropylalkohol aufgenommen, mit 35 ml Aceton und 15 ml Isopropyläther versetzt: 10,1 g Produkt vom Smp. 162–164° (Mod. 2).

DC. (Lm. für Ester): Mod. 1: Rf = 0,69; Mod. 2: Rf = 0,72.

$C_{24}H_{32}J_3N_3O_5$ Ber. C 35,01 J 46,25% Gef. 1. Mod. C 35,08 J 45,95%
 „ 2. „ „ 35,06 „ 46,48%

b) Säure **10**: 5,8 g Äthylester (Mod. 1) werden mit 8,8 ml 1,0N NaOH in 30 ml Äthanol verseift: 4,0 g (72%). Smp. 201–202°.

Aus 10,1 g Äthylester (Mod. 2) werden analog 4,5 g Säure vom Smp. 170–172° erhalten.

DC. (Lm. für Säuren): Mod. 1: Rf = 0,84; Mod. 2: Rf = 0,84.

$C_{22}H_{28}J_3N_3O_5$ Ber. C 33,23 J 47,88% Gef. 1. Mod. C 32,74 J 47,07%
 „ 2. „ „ 33,21 „ 47,14%

2. *N*-[3-(*N*-Alkyl-acylamino)-5-alkylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoyl]-aminosäuren (Methode B)

2.1. *N*-[3-(*N*-Äthyl-propionylamino)-5-äthylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoyl]-aminoessigsäure (**11**). – a) 5-(*N*-Äthyl-propionylamino)-2,4,6-trijod-isophthalsäure-monoäthylamid **11a**: 149 g nach [6] hergestelltes 5-Propionylamino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-monoäthylamid werden in einer Mischung von 184 ml 4N NaOH und 230 ml Wasser mit 62 g Äthyljodid und 360 ml Aceton versetzt und 7 h bei Siedetemperatur gerührt. Dann wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 1 l Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert und mit Salzsäure angesäuert: 123,2 g (80%). Das Rohprodukt wird in 1 l siedendem Methanol gelöst und mit 1,2 l Wasser versetzt; **11a** kristallisiert aus: 90,4 g (58%). Smp. ~260°.

$C_{15}H_{17}J_3N_2O_4$ Ber. C 26,88 J 56,80% Äqu.-Gew. 670
 Gef. „ 26,59 „ 56,70% „ 660

b) 3-(*N*-Äthyl-propionylamino)-5-äthylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoylchlorid **11b**: 157 g **11a** werden in 300 g Thionylchlorid 5–6 h gekocht. Die klare Lösung wird vollständig eingedampft. Beim Verreiben mit Petroläther tritt Kristallisation ein: 155,95 g (96,5%). Das rohe **11b** wird aus 350 ml Chlorbenzol umkristallisiert: 138,9 g (86%). Smp. 240–242°.

$C_{15}H_{16}ClJ_3N_2O_3$ Ber. C 26,15% Halog. 4 Atome Gef. C 26,85% Halog. 3,99 Atome

c) Äthylester **11c**: 48,2 g Säurechlorid **11b** werden in 320 ml alkoholfreiem Chloroform mit 12,4 g Glycin-äthylester und 7,1 g Triäthylamin durch Kochen während 4 h umgesetzt: 36,25 g (68,5%). Smp. 292–293°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,36.

$C_{19}H_{24}J_3N_3O_5$ Ber. C 30,22 J 50,43% Gef. C 30,21 J 49,56%

d) Säure **11**: 36 g Ester **11c** werden in 200 ml Äthanol durch Kochen mit 58 ml 1N NaOH und 200 ml Wasser verseift: 28,0 g (80,6%). Smp. > 300°. DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,5.

$C_{17}H_{20}J_3N_3O_5$ Ber. C 28,08 J 52,37% Gef. C 27,89 J 52,42%

2.2. *N*-[3-(*N*-Äthyl-propionylamino)-5-äthylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoyl]-*N*-methyl-amino-essigsäure (**12**). – a) Äthylester **12a**: 68,85 g Säurechlorid **11b** werden analog **11c** mit 20,5 g *N*-Methyl-aminoessigsäure-äthylester in Gegenwart von 10,1 g Triäthylamin umgesetzt. Rohausbeute: 76,7 g (99,7%). Das amorphe Produkt wird in ~300 ml siedendem Aceton gelöst und rasch filtriert. Bereits in der Hitze tritt Kristallisation ein: 60,6 g (78,7%). Smp. 136,5–137,5°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,52. $C_{20}H_{26}J_3N_3O_5$ Ber. C 31,23 J 49,51% Gef. C 31,50 J 49,46%

b) Säure **12**: 60,6 g Ester **12a** werden in 200 ml Äthanol mit 95 ml 1 *N* NaOH und 200 ml Wasser verseift: 42,3 g (72,5%). Smp. 192–193°. DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,65.

$C_{18}H_{22}J_3N_3O_5$ Ber. C 29,17 J 51,33% Äqu.-Gew. 741
Gef. „ 28,94 „ 51,21% „ 738

2.3. 1-[3-(*N*-Äthyl-propionylamino)-5-äthylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure (**13**). – a) Äthylester **13a**: 62 g Säurechlorid **11b** werden mit 19,3 g *L*-Prolin-äthylester und 9,1 g Triäthylamin umgesetzt. Das amorphe Rohprodukt [69,4 g (97%)] wird in 125 g siedendem Toluol gelöst, filtriert und kristallisieren gelassen: 50,3 g (70,5%). Smp. 162° (Sintern), 171–172° (Schmelzen). DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,45.

$C_{22}H_{28}J_3N_3O_5$ Ber. C 33,23 J 47,88% Gef. C 33,09 J 47,86%

b) Säure **13**: 52,5 g Ester **13a** werden in 200 ml Äthanol mit 79 ml 1 *N* NaOH und 200 ml Wasser verseift: 34,15 g (67,6%). Smp. 210–211°. DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,65.

$C_{20}H_{24}J_3N_3O_5$ Ber. C 31,31 J 49,64% Äqu.-Gew. 767,2
Gef. „ 30,71 „ 49,28% „ 772,7

2.4. α -Äthyl- β -[3-(*N*-äthyl-propionylamino)-5-äthylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoyl-amino]-propionsäure (**14**). – a) Äthylester **14a**: 51,6 g Säurechlorid **11b** werden analog **5a** mit 16,32 g α -Äthyl- β -aminopropionsäure-äthylester und 7,51 g Triäthylamin umgesetzt. Das amorphe Rohprodukt [55,8 g (93,5%)] wird aus 370 ml Isopropylalkohol umkristallisiert: 41,3 g (69,2%). Smp. 278–279°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,61.

$C_{22}H_{30}J_3N_3O_5$ Ber. C 33,14 J 47,76% Gef. C 33,24 J 47,14%

b) Säure **14**: 41,25 g Ester **14a** werden in 200 ml Äthanol mit 63 ml 1 *N* NaOH und 200 ml Wasser verseift: 34,55 g (87%). Smp. 285–286° (Zers.). DC. (Lm. für Säuren): Rf = 0,89.

$C_{20}H_{26}J_3N_3O_5$ Ber. C 31,23 J 49,51% Gef. C 31,44 J 49,52%

2.5. α -Äthyl- β -[3-(*N*-äthyl-propionylamino)-5-diäthylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoyl-amino]-propionsäure (**15**). – a) 5-Propionylamino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-mono-*N*,*N*-diäthylamid **15a**: 3-Chloroformyl-5-nitro-benzoesäure-methylester [6] wird nach [6] über die neuen Zwischenstufen: 5-Nitro-isophthalsäure-diäthylamid-methylester (Smp. 89,5°), 5-Nitro-isophthalsäure-mono-*N*,*N*-diäthylamid (Smp. 182°), 5-Amino-isophthalsäure-mono-*N*,*N*-diäthylamid (Smp. 224°), 5-Amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-mono-*N*,*N*-diäthylamid (Smp. 256° [Zers.]) zu **15a**, Smp. 275° (Zers.) umgesetzt.

b) 5-(*N*-Äthyl-propionylamino)-2,4,6-trijod-isophthalsäure-mono-*N*,*N*-diäthylamid **15b**: 77,9 g **15a** werden in 70 ml 4 *N* NaOH und 350 ml Wasser mit 30,9 g Äthyljodid und 350 ml Aceton versetzt und 22 h bei Siedehitze gerührt: 56,65 g (70%). Smp. 175°.

c) 3-(*N*-Äthyl-propionylamino)-5-diäthylcarbamoyl-2,4,6-trijod-benzoylchlorid **15c**: 113,45 g **15b** werden in 400 g Thionylchlorid gelöst und 2½ h unter Rückfluss gekocht. Dann wird eingedampft. Der Rückstand wird in Petroläther suspendiert, abgenutscht und aus 300 ml Toluol umkristallisiert: 105,45 g. Smp. 117–118°/125–129°.

$C_{17}H_{20}ClJ_3N_2O_3$ Ber. C 28,49% Halog. 4 Atome Gef. C 28,42% Halog. 3,92 Atome

d) Äthylester **15d**: 105,4 g Säurechlorid **15c** werden in 500 ml Chloroform mit 37 g α -Äthyl- β -amino-propionsäure-äthylester und 14,9 g Triäthylamin umgesetzt. Das amorphe Rohprodukt wird aus 150 ml Methylisobutylketon unter Zusatz von Äthyläther umkristallisiert: 75,65 g (62,5%). Smp. 192–193°.

$C_{24}H_{34}J_3N_3O_5$ Ber. C 34,92 J 46,13% Gef. C 35,10 J 46,33%

e) Säure **15**: 66,25 g Ester **15d** werden in 600 ml Äthanol mit 50 ml 1 *N* NaOH und 700 ml Wasser verseift: 51,2 g (77,3%). Smp. 155–156°. DC. (Lm. für Ester): Rf = 0,2.

$C_{22}H_{30}J_3N_3O_5$ Ber. C 33,14 J 47,76% Gef. C 32,95 J 47,53%

Die Säuren Nr. 1–15 sind wenig wasserlöslich. Ihre Natrium- und N-Methylglucamin-Salze dagegen lösen sich im allgemeinen zu mehr als 50 g/100 ml Wasser von 20°. Ausnahmen: Nr. 6: Na-Salz: 15–18% (g/v). Nr. 12: N-Methylglucaminsalz: ~35% (g/v). Nr. 14: N-Methylglucaminsalz: ~15% (g/v); Na-Salz: ~25% (g/v).

LITERATURVERZEICHNIS

[1] J. Hoppe, A. Larsen & F. Coulston, *J. Pharmacology* 116, 394 (1956).
 [2] Med.-Wissenschaftl. Abteilung von Byk-Guiden-Lomborg, *Arzneimittelforschung* 14, 291 (1964).
 [3] J. O. Hoppe, *J. Amer. pharmaceut. Assoc., Sci. Ed.* 48, 368 (1959); 45, 433 (1940).
 [4] P. Diedrich [Schering AG], DBP. Nr. 1125587.
 [5] H. Holtermann, L. G. Haugen, V. Nordal & J. L. Haavaldsen [Nyegaard & Co.], USP. 3178473.
 [6] G. B. Hoey [Mallinckrodt Chemical Works], Schwz. P. 424751.
 [7] J. H. Ackerman, G. M. Laidlaw & G. A. Snyder, *Tetrahedron Letters* 44, 3879, 4487 (1969).
 [8] R. Barke, «Röntgenkontrastmittel», S. 277, G. Thieme, Leipzig 1970.
 [9] Schering AG, DBP. 970133.

275. L'action de l'ammoniac sur l'hydroxyde de cadmium et la stabilité des complexes en milieu aqueux

par A. O. Gübeli et R. Taillon

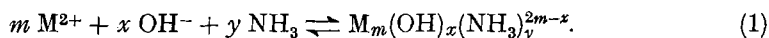
Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Laval, Québec, Canada

(17 V 71)

Summary. The solubility of precipitated Cd(OH)₂ was determined at 25°C in 1 M NaClO₄, as a function of pH and of the ammonia content of the solutions. Formation constants were obtained for the following hydroxo, ammine and hydroxo-ammine complexes: CdOH⁺, Cd(OH)₂, Cd(OH)₃²⁻, CdNH₃²⁺, Cd(NH₃)₂²⁺, Cd(NH₃)₃²⁺ and Cd(OH)₂NH₃. The solubility product of the hydroxide was also calculated.

The presence of polynuclear species was investigated by titrimetric determinations of the hydrogen ion concentration at constant metal concentration.

Développement théorique. – Lorsqu'on précipite l'hydroxyde d'un métal bivalent en présence ou non d'ammoniac, la formation des complexes en solution peut être représentée par l'équilibre



Si on définit la constante de formation cumulative par l'expression (2),

$$\beta_{mxy} = \frac{[M_m(OH)_x(NH_3)_y^{2m-x}]}{[M^{2+}]^m [OH^{-}]^x [NH_3]^y} \tag{2}$$

la concentration totale de métal en solution peut s'exprimer par

$$[M]_{tot} = \sum_{m=1}^M \sum_{x=0}^X \sum_{y=0}^Y m \beta_{mxy} [M^{2+}]^m [OH^{-}]^x [NH_3]^y \tag{3}$$