

HANS PRIEWE und ALEXANDER POLJAK

Formamidino-Derivate der  
**β-[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-alkansäuren**

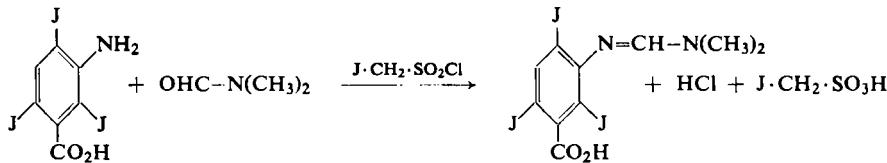
Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin-West

(Eingegangen am 4. Juli 1960)

Durch Umsetzung von  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-alkansäuren mit *N*-disubstituierten Formamiden in Gegenwart von Phosphoroxychlorid wurden *N,N'*-trisubstituierte Formamidine erhalten, von denen die  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-(dimethylaminomethylen-amino)-phenyl]-propionsäure Anwendung als neuartiges Gallen-Röntgenkontrastmittel gefunden hat.

Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Gebiet der Synthese kernjodierter Röntgenkontrastmittel haben wir unter anderem versucht, durch Abwandlungen an der Aminogruppe in der 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoësäure zu neuen Verbindungen mit womöglich günstigen pharmakologischen Eigenschaften zu gelangen.

Beim Versuch, 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoësäure mit Jodmethansulfochlorid in Dimethylformamid als Lösungsmittel umzusetzen, erhielten wir jedoch nicht die erwartete 2.4.6-Trijod-3-jodmethansulfonamino-benzoësäure, sondern an ihrer Stelle als Hauptprodukt die 2.4.6-Trijod-3-[dimethylaminomethylen-amino]-benzoësäure. Die gesamte Umsetzung erfolgt also tatsächlich nach folgendem Reaktionsschema:



Wir haben dann weiterhin gefunden, daß sich dieses Reaktionsschema durch Ersatz sowohl der 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoësäure durch andere kernjodierte aromatische Amine als auch des Dimethylformamids durch ein anderes *N*-disubstituiertes Formamid und schließlich des Jodmethansulfochlorids durch andere saure Reaktionsvermittler, wie z. B. Phosphoroxychlorid, verallgemeinern läßt.

Die Darstellung ähnlicher *N,N'*-trisubstituierter Formamidine wurde schon früher beschrieben<sup>1,2)</sup>, es war jedoch nicht vorauszusehen, daß eine derartige, durch Jodatome flankierte und in ihrer Basizität dadurch stark beeinträchtigte Aminogruppe, die z. B. mit Aldehyden keine Schiffsschen Basen mehr liefert, in analoger Weise glatt reagiert.

In der vorliegenden Arbeit haben wir kernjodierte  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-alkansäuren mit *N*-disubstituierten Formamiden, wie Dimethyl- und Diäthylformamid, *N*-Formyl-morpholin und *N*-Formyl-piperidin in Gegenwart von Phosphoroxychlorid umgesetzt. Die entsprechenden Verbindungen<sup>\*)</sup> zeigt Tab. 1.

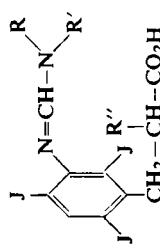
1) H. G. MANDEL und A. J. HILL, J. Amer. chem. Soc. 76, 3978 [1954].

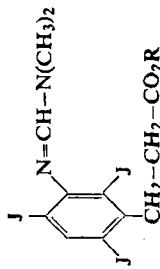
2) Belg. Pat. 540 870.

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

Tab. 1. Übersicht über die dargestellten Säuren vom Typ

R	R'	R''	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp.°	Ausb. % d. Th.	Berechnet			Gefunden			
							H	J	N	C	H	J	N
I	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	598	166—167	82.5	24.08	2.17	63.71	4.68	24.17	2.46	63.25
II	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	612	120—122	55.7			62.25	4.58			60.86
III	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	626	ab 75 Zers.	58.4			60.86	4.47			59.59
IV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	626	147—149	50.5	26.84	2.72	60.86	4.47	27.32	3.14	60.37
V	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	654	ab 90 Zers.	66.4	29.36	3.21	58.26	4.28	28.23	3.26	59.20
VI	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —O	H	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	640	194—196	38.7	26.25	2.34	59.53	4.38	27.30	2.53	58.85
VII	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —O	CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	654	196—198	40.6	27.52	2.61	58.24	4.28	28.81	3.00	56.89
VIII	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	668	ab 85 Zers.	68.7	28.74	2.84	57.04	4.18	28.76	3.30	56.44
IX	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	638	164—166	26.8	28.21	2.66	59.56	4.39	28.35	2.76	59.63
X	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	652	ab 95 Zers.	62.3	29.45	2.94	58.44	4.29	30.35	3.35	56.46
XI	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	666	ab 75 Zers.	68.9	30.63	3.15	57.21	4.20	30.56	3.46	56.96
	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>												3.92





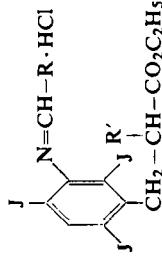
Tab. 2. Übersicht über die Ester der Säure I

R	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp. <sup>o</sup>	Ausb. % d. Th.	Berechnet			Gefunden			
					C	H	J	N	C	H	
XII	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> I <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	612	94	83.0	25.49	2.45	62.25	4.58	25.75	2.85
XIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> I <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	626	72	75.0	26.84	2.72	60.86	4.47	26.86	2.74
XIV	CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> I <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	640	—*)	71.6	28.12	2.97	59.84	4.38	28.79	3.07
XV	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> I <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	640	—*)	57.3	28.12	2.97	59.84	4.38	28.64	3.24
XVI	CH <sub>2</sub> ·[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> I <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	654	58-60	54.0	29.36	3.21	58.26	4.28	29.88	3.33
XVII	CH <sub>2</sub> ·CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> I <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	654	—*)	78.0	29.36	3.21	58.26	4.28	29.68	3.16
XVIII	CH <sub>2</sub> ·[CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> ·CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> I <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	668	65.5-66	40.0	30.54	3.44	57.04	4.19	30.78	3.58

\*) Diese Substanzen fielen als Öl an und konnten noch nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Tab. 3. Übersicht über die Ester-hydrochloride der Säuren VI — XI

R	R'	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp.°	Ausb. % d. Th.	Berechnet			Gefunden				
						H	J	N					
XIX — N\CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> \O	H	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · HCl	704.5	224 — 226	83.6	27.25	2.84	54.08	3.97	27.46	2.90	53.83	3.99
XX — N\CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> \O	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · HCl	718.5	205 — 207	91.5	28.39	3.06	53.03	3.90	28.44	3.27	53.42	3.90
XXI — N\CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> \O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · HCl	732.4	210 — 211	71.8	29.49	3.28	52.01	3.82	29.59	3.47	52.05	3.98
XXII — N\CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> \CH <sub>2</sub>	H	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl	702.5	210 — 212	85.1	29.04	3.13	54.23	3.99	29.01	3.38	53.62	3.96
XXIII — N\CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> \CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl	716.5	199 — 200	67.1	30.13	3.35	4.96	3.91	31.37	3.94	5.10	3.86
XXIV — N\CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> \CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> J <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl	730.5	214 — 215	87.4	31.21	3.56	52.16	3.83	31.23	3.85	51.24	3.85



XIX—XXIV

Mit der Einführung der Formamidinogruppe in die  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-alkansäuren wurden Verbindungen erhalten, die als Röntgenkontrastmittel günstige pharmakologische Eigenschaften aufwiesen. Die interessanten Verteilungs- und Ausscheidungsgleichgewichte im Organismus sind kürzlich<sup>3)</sup> am Beispiel der Säure I beschrieben worden. Diese ist als neuartiges, oral zu verabfolgendes Gallenkontrastmittel in den Handel gekommen<sup>4)</sup>, das erlaubt, auch die Gallengänge im Röntgenbild mit verhältnismäßig größerer Sicherheit darzustellen, als es bisher mit einem oralen Mittel möglich war<sup>4)</sup>.

Die Ausgangsstoffe für die beschriebenen Derivate, die  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-propionsäure, die  $\alpha$ -Methyl- sowie die  $\alpha$ -Äthyl- $\beta$ -[2.4.6-trijod-3-amino-phenyl]-propionsäure, sind durch Perkin-Synthese, anschließende Hydrierung und Jodierung der erhaltenen Aminophenyl-alkansäuren gut zugänglich<sup>5,6)</sup>.

Die Umsetzung der kernjodierten Aminophenyl-alkansäuren erfolgte prinzipiell in überschüssigem *N*-disubstituiertem Formamid als Lösungsmittel und Phosphor-oxychlorid als Kondensationsmittel bei erhöhter Temperatur, wobei in glatter Reaktion und meist guter Ausbeute die entsprechenden *N,N'*-trisubstituierten Formamidine erhalten wurden. Lediglich im Falle der in  $\alpha$ -Stellung unsubstituierten  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-propionsäure mußte, wohl zur Vermeidung einer C-Kondensation nach VILSMEIER in  $\alpha$ -Stellung, bei tiefer Temperatur und in einem inerten Verdünnungsmittel gearbeitet werden.

Im Vergleich mit den bisher bekannten Röntgenkontrastmitteln zeichnen sich die hier beschriebenen Verbindungen durch ihren amphoteren Charakter aus. Die Formamidinogruppe ist in ihrer Basizität so stark, daß die Verbindungen nicht nur als Alkalosalze gut löslich sind, sondern darüber hinaus auch mit verdünnten Mineralsäuren Basensalze bilden.

Es erschien daher interessant, die Ester der Säuren darzustellen. Das erfolgte im Prinzip durch nachträgliches Verestern mit niederen Fettalkoholen. In Tab. 2 sind die freien Ester der Säure I mit verschiedenen niederen Alkoholen zusammengestellt<sup>\*\*</sup>). Die Äthylester der übrigen Verbindungen wurden als Hydrochloride isoliert und in Tab. 3 beschrieben.

Wir danken Herrn Ing. HUBER für die in seiner Abteilung durchgeführten Elementaranalysen.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zur Analyse wurden die Substanzen bei 60°/12 Torr über Diphosphorpentoxid getrocknet.

**2.4.6-Trijod-[3-dimethylaminomethylen-amino]-benzoësäure:** Der Lösung von 10.3 g 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoësäure in 40 ccm Dimethylformamid läßt man im Laufe von 20 Min. unter Rühren 5.3 g Jodmethansulfochlorid zutropfen, wobei die Reaktionstemperatur durch gelegentliches Kühlen mit Eiswasser bei 50–60° gehalten wird, und röhrt anschließend noch 1 Stde. bei dieser Temperatur. Danach wird das Reaktionsgemisch in 200 ccm Wasser mit Eis unter Turbinieren eingetragen, 1 Stde. nachgeführt, der weiße Niederschlag abgesaugt

<sup>\*)</sup> unter dem Markennamen „Biloptin“-Schering, Berlin-West.

<sup>\*\*)</sup>  Die Substanzen XII und XIII wurden von Herrn Dr. HEINZ GRIES hergestellt.

<sup>3)</sup> A. HARWART, K. H. KIMBEL, H. LANGECKER und J. WILLENBRINK, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 237, 186 [1959].

<sup>4)</sup> M. BOGATZKI, Fortschr. Gebiete Röntgenstrahlen 91, 729 [1959].

<sup>5)</sup> S. ARCHER, J. O. HOPPE und T. R. LEWIS, J. Amer. pharmac. Assoc. 40, 617 [1951].

<sup>6)</sup> A. SCAGLIA, Boll. chim. farmac. 97, 195 [1958].

und auf der Nutsche mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird mit Wasser angeschlämmt, durch Einröhren von verd. Natronlauge unter Neutralisation gelöst, nach Zugabe von Entfärbungskohle filtriert und aus dem blanken Filtrat mit Essigsäure bei  $p_{\text{H}}$  4–5 die reine **2.4.6-Trijod-[3-dimethylaminomethylen-amino]-benzoësäure** gefällt. Die Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausb. 7.3 g (64.5% d. Th.), Schmp. 267–268° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{J}_3\text{N}_2\text{O}_2$  (569.9) Ber. C 21.06 H 1.58 J 66.85 N 4.91  
Gef. C 21.40 H 1.70 J 66.80 N 4.52

*Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung der  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-propionsäure mit N-disubstituierten Formamiden (I, IV, VI, IX):* 25 g  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-propionsäure werden in einer Mischung von 60 ccm N-disubstituiertem Formamid und 30 ccm Chloroform gelöst und unter Röhren und Kühlen bei 0–10° mit einer Mischung von 7.1 g Phosphoroxychlorid und 15 ccm Chloroform tropfenweise versetzt. Die Mischung wird anschließend noch 3 Stdn. bei Raumtemperatur weitergerührt. Das ausgeschiedene Hydrochlorid des Formamidins wird abgesaugt und mit Chloroform gewaschen. Nach dem Trocknen wird in 150 ccm Wasser mit 2 Äquivv. Natronlauge bei  $p_{\text{H}}$  8 gelöst, über Kohle filtriert und das Formamidin mit Essigsäure gefällt. Nach dem gründlichen Auswaschen der Substanz mit Wasser wird zunächst an der Luft getrocknet und dann aus Benzol mit Petroläther umgefällt.

*Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung der in  $\alpha$ -Stellung substituierten  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-alkansäuren:* Die Lösung von 25 g  $\beta$ -[2.4.6-Trijod-3-amino-phenyl]-alkansäure in 25 ccm N-disubstituiertem Formamid wird unter Röhren tropfenweise mit 6.72 g Phosphoroxychlorid versetzt. Der starke Temperaturanstieg wird durch kurzes Eintauchen in Eiswasser bei 55–60° abgefangen. Anschließend wird noch 1 Stde. bei dieser Temperatur gerührt, wobei in den meisten Fällen das Hydrochlorid aus dem honigartigen Reaktionsprodukt auszufallen beginnt. Die Reaktionsmasse wird in Aceton aufgenommen, das hierbei ausgeschiedene Hydrochlorid des Amidins abgesaugt, mit Aceton gewaschen, in reichlich Wasser mit Natronlauge möglichst neutral gelöst, über Kohle filtriert und aus dem blanken Filtrat das Formamidin mit Essigsäure gefällt. Das lufttrockene Produkt wird auch hier aus Benzol mit Petroläther umgefällt.

*Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der freien Basenester (Tab. 2) sowie der Hydrochloride (Tab. 3):* 50 g I werden in 300 ccm des entsprechenden Alkohols unter Zusatz von 7 ccm Schwefelsäure (1.84) unter Röhren und Rückfluß auf dem Dampfbad erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist. Nach dem Erkalten wird mit Äther das Sulfat gefällt, abgesaugt, in 500 ccm 2 n NaOH suspendiert und ausgeäthert. Der freie Basenester hinterbleibt nach dem Abdampfen des Äthers als Öl, das bei den Substanzen XII, XIII, XVI und XVIII kristallisiert. In den übrigen Fällen wird die Analysenprobe in Benzol über Aluminiumoxyd (1:10) filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft.

Zur Gewinnung der Hydrochloride (Tab. 3) wird die gemäß obiger Vorschrift erhaltene äther. Lösung nach dem Trocknen über Natriumsulfat mit äthanol. Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene Hydrochlorid abgesaugt, mit Äther und Petroläther gewaschen und bei 100°/12 Torr getrocknet.