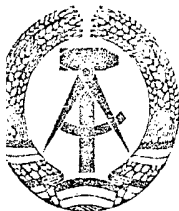


19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

155 901

Int.Cl.³

3(51) C 07 D413/12

IMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

21) WP C 07 D/ 226 727
31) P3000215.4

(22) 30.12.80
(32) 04.01.80

(44) 14.07.82
(33) DE

71) siehe (73)

72) WIESER, JOSEF, DR.; KRIEGER, JOSEF; AT;

73) CHEMIE LINZ AG, LINZ; AT;

74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON N-[3-(1'-3''-OXAPENTAMETHYLENAMINO-
ÄTHYLIDENAMINO)-2,4,6-TRIJODBENZOYL]-β-AMINO-α-METHYLPROPIONSAURE

57) Verfahren zur Herstellung der

N-[3-(1'-3''-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-β-amino-α-methylpropionsäure
Iomorsäure) der Formel I, bei dem man N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionitril mit
N-Acetylmorpholin in Gegenwart von Phosphoroxychlorid und einem Lösungsmittel umsetzt und das dabei durch
Alkalisieren ausfallende Nitril der Formel II isoliert, gegebenenfalls reinigt und schließlich dieses Nitril durch
Verseifung in saurem oder alkalischem Milieu in die freie Iomorsäure überführt. -Formel I und II-

Verfahren zur Herstellung von N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-7-β-amino-α-methylpropionsäure

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-7-β-amino-α-methylpropionsäure, bei dem die Verbindung in vorzüglicher Ausbeute und erhöhter Reinheit erhalten wird.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der DE-PS 2 235 935 ist bekannt, daß Derivate von 2,4,6-Trijodbenzoyl-aminoalkancarbonsäuren, die in 3-Stellung des Benzolkerns eine substituierte Amidinogruppe tragen, Röntgenkontrastmittel zur Sichtbarmachung der Gallenblase sind, die sich besonders durch ihre gute Resorbierbarkeit und rasche Eliminierung aus dem Körper auszeichnen. Unter diesen Verbindungen hat besonders die N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-7-β-amino-α-methylpropionsäure (Iomorsäure) der Formel I des Formelblattes Bedeutung erlangt, die als sog. Schnellcholecystographiemittel eingesetzt wird. Nach peroraler Gabe dieser Verbindung, bevorzugt in Form des Na-Salzes, können nach 60 - 90 Minuten Bilder der Gallengänge und binnen 5 Stunden solche der Gallenblase erhalten werden, sodaß Einnahme und Untersuchung an einem Tag möglich sind.

Zur Herstellung der Verbindung der Formel I wird gemäß DE-PS 22 35 935 3-Amino-2,4,6-trijodbenzoylchlorid mit N-Acetylmorpholin und Phosphoroxychlorid in Chloroform unter Kochen umgesetzt und das resultierende Säurechlorid mit gebildeter Amidinogruppe als Salz isoliert. Dieses kann dann durch Freisetzung der Base durch Umsetzung mit β -Amino- α -methylpropionsäureestern ebenfalls in der Hitze und anschließende Verseifung in die Verbindung der Formel I übergeführt werden.

Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß bei der Umsetzung des 3-Amino-2,4,6-trijodbenzoylchlorids mit dem Acetylmorpholin säureunlösliche Nebenprodukte und außerdem als weiteres Nebenprodukt das Morpholid der 3-(1'-3''-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoesäure gebildet wird. Diese Verunreinigungen können erst nach Herstellung des Endproduktes abgetrennt werden, was sehr schwierig ist, weil die Säure der Formel I in verunreinigter Form schlecht oder gar nicht kristallisiert und sich die Reinigung sehr verlustreich gestaltet und ein mehrfaches Eindampfen von Mutterlaugen erforderlich macht.

Als weitere Verfahrensvariante wird in der genannten DE-PS auch die Umsetzung von N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-amino-alkancarbonsäurealkylestern mit N-Acetylmorpholin und Phosphoroxychlorid, ebenfalls unter Kochen am Rückfluß, angegeben. Bei dieser Verfahrensweise kann zwar die Morpholidbildung vermieden werden, die Reaktion verläuft aber trotzdem nicht einheitlich und es entstehen auch hier säureunlösliche Nebenprodukte. Diese lassen sich zwar zum Großteil durch Ansäuern auf pH 1 - 1,5 abtrennen, es bleiben aber doch gewisse Mengen dieser Nebenprodukte im Produkt und erschweren dessen Reinigung sehr.

Schließlich ist es auch gemäß DE-PS 22 35 935 noch möglich, die Herstellung der Verbindung der Formel I bei Raumtemperatur durch Umsetzung von N-(3-Acetyl-amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -(methylpropionsäuremethylester mit Morpholin in Gegenwart von Phosphorpentachlorid herzustellen, doch werden bei dieser Reaktionsweise noch mehr Nebenprodukte gebildet, sodaß die Ausbeute an Reinprodukt noch niedriger und die Reinigung noch aufwendiger ist, als bei den anderen bekannten Verfahren.

Ziel der Erfindung

Überraschenderweise konnte nun gefunden werden, daß sich die Verbindung der Formel I in ausgezeichneter Reinheit in einer Ausbeute von nahezu 90 % herstellen läßt, wenn man zur Umsetzung mit dem N-Acetylmorpholin und Phosphoroxychlorid weder vom 3-Amino-2,4,6-trijodbenzoylchlorid noch vom bereits vorgebildeten N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionsäureester sondern vom entsprechenden Nitril ausgeht, und bestimmte Verfahrensbedingungen einhält. Das dabei dann in sehr guter Ausbeute entstehende neue Nitril der Säure der Formel I ist in wäßrig alkalischen Lösungen praktisch unlöslich und läßt sich ohne Verseifungsgefahr aus wäßrig saurer Lösung fällen und damit im Gegensatz zum Ester ausgezeichnet reinigen bzw. von ev. vorhandenen säureunlöslichen Nebenprodukten abtrennen, läßt sich aber dann trotzdem völlig problemlos zur Säure verseifen, ohne daß dabei die Amidinogruppe angegriffen oder eine merkliche Jodabspaltung eintreten würde. Dadurch kann die Reinigung im wesentlichen schon auf das Nitril vorverlegt werden und die Säure der Formel I fällt nach Verseifung so rein an, daß sie zur weiteren Reinigung problemlos und ohne nennenswerte Verluste umkristallisiert werden kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I durch Umsetzung eines Derivates der N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionsäure mit N-Acetylmorpholin in Gegenwart von Phosphoroxychlorid und eines Lösungsmittels, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man als Derivat der N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionsäure das N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril einsetzt, die Reaktionspartner bei Temperaturen von 0° C bis 10° C mischt, die Reaktion zwischen 10° C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchführt, das erhaltene Reaktionsgemisch während oder nach Abdampfen des Lösungsmittels in Wasser aufnimmt, gegebenenfalls vorhandene unlösliche Anteile von der resultierenden sauren Lösung abtrennt und durch Alkalisieren auf einen pH-Wert von mindestens 8 das Nitril der Formel II des Formelblattes ausfällt, isoliert und gegebenenfalls reinigt, worauf dieses Nitril durch Verseifen mit alkalischen oder sauren Agentien in die freie Säure übergeführt wird.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens hat es sich als zweckmäßig erwiesen, das N-Acetylmorpholin gegenüber dem N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril im Überschuß anzuwenden. Dieser Überschuß soll nicht zu gering bemessen werden und liegt vorteilhafterweise bei 1,5 - 3 Mol, wobei mit höherem Überschuß auch bessere Ergebnisse erhalten werden. Die Reaktion ist zwar auch ohne diesen Überschuß durchführbar, doch wird dann eine relativ große Menge an Nebenprodukten erhalten, die zwar gut abgetrennt werden können, aber eine Einbuße an Ausbeute mit sich bringen. Die günstigsten Ergebnisse werden erhalten, wenn ein Molverhältnis Nitril zu Acetylmorpholin von 1 : 3 gewählt wird.

Es ist außerdem von Vorteil, auch das Phosphoroxychlorid im Überschuß einzusetzen, vor allem dann, wenn das Molverhältnis von Nitril zu Acetylmorpholin unter 1 : 3 liegt. Dieser Überschuß an POCl_3 soll zweckmäßig 2 - 6 Mole pro Mol Nitril betragen.

Besonders gute Ergebnisse, nämlich Ausbeuten über 90 % an Nitril und unter 5 % Nebenprodukte werden erhalten, wenn man ein Molverhältnis von Nitril : Acetylmorpholin : POCl_3 von 1 : 3 : 2-6 verwendet, wobei beim Molverhältnis 1 : 3 : 6 die besten Ergebnisse erhalten werden. Sehr gute Ergebnisse erhält man auch mit einem Molverhältnis von Nitril zu Acetylmorpholin von 1 : 2, wenn 6 Mol POCl_3 pro Mol Nitril eingesetzt werden.

Beim Zusammenmischen der Reaktionspartner ist es günstig, 5°C nicht zu überschreiten. Auch für die weitere Reaktion ist es günstig, wenn die Temperatur maximal die Zimmertemperatur ist, weil dann die Ausbeute besonders gut ist. Es ist aber auch möglich, bei höherer Reaktionstemperatur ausreagieren zu lassen, was sich vor allem dann empfiehlt, wenn kürzere Reaktionszeiten erwünscht sind.

Die Tatsache, daß neben dem Nitril der Formel II noch Nebenprodukte anfallen, hat zwar Einfluß auf die Ausbeute, ist aber für das Gelingen des Verfahrens bzw. für die Reinheit des Endproduktes der Formel I ohne Bedeu-

tung. Dies deshalb, weil sich das Nitril der Formel II auf Grund seiner Löslichkeitseigenschaften ausgezeichnet reinigen läßt. Das bedeutet, daß auch bei Durchführung des Verfahrens unter Bedingungen, bei denen mehr als 5 % an Nebenprodukten erhalten werden, die Reinigung des Nitrils keine Schwierigkeiten bietet und daher die Reinheit des Endproduktes der Formel I trotzdem befriedigt.

Die Umsetzung des N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitrils mit dem N-Acetylmorpholin und POCl_3 wird in einem inerten Reaktionsmedium, zweckmäßig in einem indifferenten organischen Lösungsmittel durchgeführt. Da das als Ausgangsmaterial dienende Nitril in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln kaum löslich ist, wird meist in solchen Lösungsmitteln gearbeitet, in denen zwar der sich aus N-Acetylmorpholin und Phosphoroxychlorid bildende Komplex nicht aber das Nitril löslich ist. Solche Lösungsmittel sind z.B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril und chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform oder Methylenchlorid. Überraschenderweise ist trotz des Arbeitens in heterogener Phase die Ausbeute sehr gut.

Die Löslichkeit des Komplexes aus Acetylmorpholin und POCl_3 ist überdies gar keine Voraussetzung für das Gelingen des erfindungsgemäßen Verfahrens. Die Reaktion geht auch glatt in solchen organischen Lösungsmitteln, wie aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Toluol, vor sich, in denen auch der Komplex aus Acetylmorpholin und POCl_3 nicht löslich ist, sondern darin nur suspendiert wird. Die Reaktion kann auch in überschüssigem POCl_3 als Lösungsmittel durchgeführt werden. Zweckmäßig ist es, die saure Lösung, die beim Aufnehmen des Reaktionsproduktes in Wasser entsteht, noch durch Zusatz von Tierkohle zu reinigen. Die Fällung der Base der Formel II geschieht dann durch Alkalisieren mit jeder wasserlöslichen Base, die alkalisch genug ist, um das Erreichen eines pH-Wertes von mindestens 8 zu gewährleisten. Bevorzugt wird Ammoniak verwendet. Sind mehr Nebenprodukte vorhanden, kann ohne Schwierigkeit oder Verluste eine nochmalige Reinigung eingeschaltet werden, indem man das Nitril der Formel II noch einmal in verdünnter Säure auflöst, ev. noch einmal mit Aktivkohle behandelt und wieder durch Alkalisieren ausfällt.

Die Verseifung des auf diese Weise in reiner Form gewonnenen Nitrils der Formel II geht überraschenderweise völlig glatt vor sich. Sie kann durch Behandlung mit konzentrierten anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure durchgeführt werden. Sie ist aber auch mit Hilfe von alkalischen Mitteln, z.B. mit alkoholisch-wässrigen Alkalilaugen, wie NaOH oder KOH möglich. Schließlich kann aber auch zunächst durch Einwirkung von Säuren in alkoholischem Medium, z.B. mit methanolischer Salzsäure der entsprechende Imidoester hergestellt und dieser durch Behandlung mit Wasser gespalten werden. Aus der Verseifungslösung wird die freie Verbindung der Formel I, die amphoteren Charakter besitzt, am besten am isoelektrischen Punkt gefällt, wobei sie in nahezu quantitativer Ausbeute in reiner Form erhalten wird.

Das als Ausgangsmaterial benötigte N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril ist auf einfache Weise durch Acylierung von β -Aminoisobuttersäurenitril durch 3-Amino-2,4,6-trijodbenzoylchlorid in Ausbeuten über 90 % erhältlich. Das β -Aminoisobuttersäurenitril wird durch Addition von Ammoniak an Methacrylnitril ebenfalls auf einfache Weise hergestellt und ist durch Destillation leicht rein zu erhalten.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

183,6 g (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid werden in 500 ml Chloroform bei einer Temperatur von 0° C mit 77,4 g (0,6 Mol) N-Acetylmorpholin versetzt. Dabei steigt die Temperatur trotz weiteren Kühlens auf etwa 8° C an. Nachdem die Temperatur wieder auf 0° C gefallen ist, werden 116,2 g (0,2 Mol) N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril zugegeben und dann ohne weitere Kühlung die Suspension gerührt.

Nach 40 Stunden wird die Chloroformsuspension in 800 ml Wasser eingegossen und zwar in dem Maße, daß das Chloroform laufend abdestilliert und sich eine klare wäßrige Phase bildet. Um die letzten Reste von Chloroform zu vertreiben, wird die wäßrige Lösung noch kurz aufgekocht. Dann wird gekühlt, mit Kohle filtriert und die saure Lösung zuerst mit 40 %iger wäßriger Natronlauge auf pH 6 gebracht und dann mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak alkaliert. Das zum Teil ölig ausfallende Nitril der Formel II wird bei Erwärmen der wäßrig-ammoniakalischen Lösung auf 85° C und kräftigem Rühren nach kurzer Zeit fest und filtrierbar. Das filtrierte Produkt wird noch einmal in 1,2 l Wasser, welches 0,4 Mol Salzsäure enthält, gelöst, mit Kohle behandelt, mit Ammoniak wie oben beschrieben alkalisiert und ausgefällt.

Man erhält 137 g N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methylpropionitril vom Fp: 129 - 130° C, das sind 98,9 % der Theorie.

137 g des so hergestellten N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methylpropionitril werden in 300 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und auf 80° C erhitzt. Nach 2 Stunden ist die Hydrolyse beendet und die wäßrig-salzsäure Lösung wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in wäßriger Natronlauge gelöst und von unlöslichen Anteilen abfiltriert. Aus dem Filtrat wird die Säure durch Einstellen eines pH-Wertes von 4,5 gefällt. Man erhält 123 g (87,6 % der Theorie) an N-[3-(1'-2"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methylpropionsäure.

Durch Einengen der Mutterlauge werden noch weitere 16,2 g Säure (11,5 %) erhalten. Nach Umkristallisation der vereinigten Produkte aus Methanol erhält man 124 g reine kristalline Säure vom Fp: 202 - 205° C, das sind 87,2 % der Theorie bezogen auf N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril.

Das als Ausgangsmaterial benötigte N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril wird wie folgt hergestellt:

106,6 g (0,2 Mol) 3-Amino-2,4,6-trijodaminobenzoessäurechlorid werden in 500 ml Chloroform mit 17,6 g β -Aminoisobuttersäurenitril und 21,2 g Triäthylamin mehrere Stunden rückflußgekocht. Schon während des Erhitzens beginnt das N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril auszukristallisieren. Zur Vervollständigung der Kristallisation werden vom Reaktionsgemisch 200 ml Chloroform abdestilliert, dann wird das Gemisch bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Filtration erhält man 108,4 g (93,3 %) des Nitrils. Aus der Mutterlauge werden nach Waschen des Chloroforms mit Wasser und anschließendem Einengen auf 40 ml weitere 6,3 g (5,4 %) erhalten.

Fp: 187° C.

Beispiel 2:

183,6 g (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid und 77,4 g (0,6 Mol) N-Acetylmorpholin werden bei 0° C in 500 ml Dioxan eingetragen und dann wird dazu die Lösung von 116,2 g (0,2 Mol) N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril in 500 ml Dioxan gegeben.

Nach Rühren über Nacht wird das Dioxan im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in etwa 1 l Wasser aufgenommen, über Kohle filtriert und das N-(3-(1'-2"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril durch Zugabe von Ammoniak bei pH 8,5 ausgefällt. Das noch feuchte Produkt wird nach Filtration in 1,2 l 1N HCl aufgenommen und über Kohle filtriert. Aus dem nunmehr klaren Filtrat wird das Nitril mit Lauge wieder gefällt und abfiltriert. Man erhält 121 g (87,5 % der Theorie) an N-(3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril vom Fp: 129 - 130° C.

Die Verseifung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 3:

250 ml Phosphoroxychlorid werden bei 0° C mit 19 g N-Acetylmorpholin versetzt. Dabei steigt die Temperatur trotz Kühlens auf 10° C an. Nach 5 Minuten werden unter weiterem Kühlen bei 5° C 29 g N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril unter Rühren zugegeben. Es wird über Nacht bei 20° C weitergerührt, wobei eine fast klare Lösung entsteht.

Zur Aufarbeitung wird das Phosphoroxychlorid so gut wie möglich im Vakuum abdestilliert und der Eindampfrest in 150 ml Chloroform gelöst und in 300 ml Wasser eingegossen. Dann wird wie in Beispiel 1 beschrieben weiter aufgearbeitet.

Man erhält 33 g (95,4 % der Theorie) N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methylpropionitril vom Fp: 129 - 130° C.

Die Verseifung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 4:

46 g Phosphoroxychlorid in 200 ml Toluol werden bei 0° C unter Kühlen mit 19,4 g N-Acetylmorpholin versetzt. Nach kurzer Zeit bildet sich ein weißer Niederschlag in der Lösung. Unter Rühren versetzt man dann mit 29 g N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionitril und läßt 40 Stunden bei 20° Citerrühren. Das dabei entstehende ölige Reaktionsprodukt wird in 400 ml Wasser aufgenommen und die leicht trübe Lösung über Kohle filtriert. Aus dem klaren sauren Filtrat wird durch Einstellen eines pH Wertes von ≥ 8 das N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methylpropionitril gefällt. Man erhält 33,2 g, das sind 96 % der Theorie.

Schmelzpunkt 129 - 130° C.

Die Verseifung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 5:

183,6 g (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid werden wie in Beispiel 1 beschrieben, bei

einer Temperatur von 0° C mit 77,4 g (0,6 Mol) N-Acetylmorpholin und 116,2 g (0,2 Mol) N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionitril gemischt und dann 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Man erhält 121,3 g N- $\sqrt{3}$ -(1'-2"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl-β-amino-α-methylpropionitril, das sind 87,6 % der Theorie.
Fp: 129 - 130° C.

Die Verseifung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 6:

34,5 g N- $\sqrt{3}$ -(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl-β-amino-α-methylpropionitril, das nach einem der vorhergehenden Beispiele erhalten wurde, werden in 1 l 96 %igem Alkohol heiß gelöst und nach Zugabe von 20 g 20%iger Natronlauge 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wird der Alkohol abgezogen, der Rückstand mit Wasser auf 500 ml verdünnt und mit Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Dabei sich abscheidende Flocken werden abfiltriert. Aus dem klaren Filtrat wird die Säure durch Einstellen des pH auf 4,5 ausgefällt und abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man 25 g reine kristalline N- $\sqrt{3}$ -(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl-β-amino-α-methylpropionsäure vom Fp: 202 - 205° C, das sind 72 % der Theorie, bezogen auf N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionitril, wenn die Herstellung des Nitrils gemäß Beispiel 1 erfolgte.

Beispiel 7:

30 g N- $\sqrt{3}$ -(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl-β-amino-α-methylpropionitril, hergestellt nach einem der Beispiele 1 - 5, werden in 150 ml 10 N methanolischer HCl 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die methanolische Salzsäure wird vollständig abdestilliert und der Eindampfrest in 300 ml Wasser aufgenommen, kurz aufgekocht und von Unlöslichem abfiltriert. Durch Einstellen eines pH-Wertes von 4,5 wird die Säure ausgefällt

und isoliert. Man erhält nach Umkristallisieren aus Methanol 24,2 g N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-β-amino-α-methylpropionsäure vom Fp: 202 - 205° C. Die Ausbeute beträgt bezogen auf N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionitril unter Zugrundelegung der Herstellung des Nitrils nach Beispiel 1 78 % der Theorie.

Beispiel 8:

Um aufzuzeigen, in welcher Weise das Ergebnis des Verfahrens durch Verwendung eines Überschusses an N-Acetylmorpholin und/oder POCl₃ beeinflusst wird, werden die Molverhältnisse der Reaktanten in 12 getrennten Versuchen variiert, wobei die übrigen Verfahrensbedingungen dem Beispiel 1 entsprechen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle festgehalten.

Tabelle

Molverhältnis				Ausbeute an Nitril der Formel	
Nitril : Acetylmorpholin : POCl ₃				(II) und Nebenproduktbildung (NP)	
1	:	1	:	1 oder 6	60 % (27 % NP)
1	:	1,5	:	3	68 % (25 % NP)
1	:	2	:	2	79 % (17 % NP)
1	:	2	:	3	91 % (7 % NP)
1	:	2	:	6	95 % (3 % NP)
1	:	3	:	1	83 % (16 % NP)
1	:	3	:	2,3,4 oder 5	96 - 97 % (3 - 2 % NP)
1	:	3	:	6	98 % (1 % NP)

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-β-amino-α-methylpropionsäure der Formel I des Formelblattes durch Umsetzung eines Derivates der N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionsäure mit N-Acetylmorpholin in Gegenwart von Phosphoroxychlorid und eines Lösungsmittels, dadurch gekennzeichnet, daß man als Derivat der N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionsäure das N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionitril einsetzt, die Reaktionspartner bei Temperaturen von 0° C bis 10° C mischt, die Reaktion zwischen 10° C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchführt, das erhaltene Reaktionsgemisch während oder nach Abdampfen des Lösungsmittels in Wasser aufnimmt, gegebenenfalls vorhandene unlösliche Anteile von der resultierenden sauren Lösung abtrennt und durch Alkalisieren auf einen pH Wert von mindestens 8 das Nitril der Formel II des Formelblattes ausfällt, isoliert und gegebenenfalls reinigt, worauf dieses Nitril durch Verseifen mit alkalischen oder sauren Agentien in die freie Säure übergeführt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß das N-Acetylmorpholin in einer Menge von 1,5 - 3 Mol pro Mol des N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionitrils eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Phosphoroxychlorid in einer Menge von 2 - 6 Mol pro Mol des N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionitrils eingesetzt wird.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß pro Mol N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionsäurenitril 3 Mol N-Acetylmorpholin und 2 - 6 Mol Phosphoroxychlorid eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß pro Mol N-(3-Amino-2,4,6-trijodbenzoyl)-β-amino-α-methylpropionitril 2 Mol N-Acetylmorpholin und 6 Mol Phosphoroxychlorid eingesetzt werden.

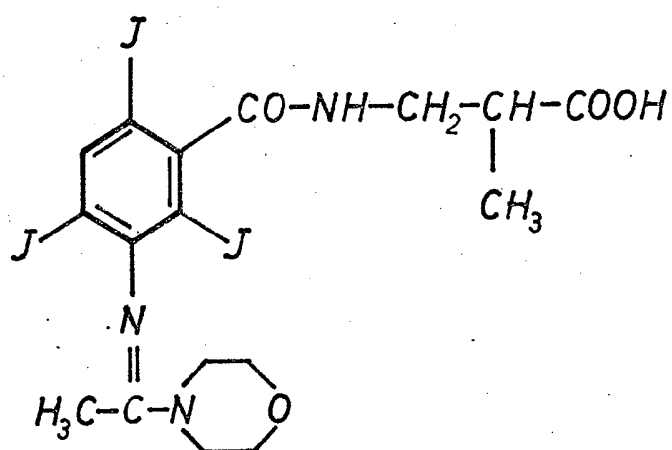
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionspartner bei Temperaturen von 0°C bis 5°C gemischt und bei Temperaturen von maximal Zimmertemperatur ausreagieren gelassen werden.

O.Z.684

6.11.1980

Hierzu 1 Seiten Formeln

Formel I



Formel II

