

# 5 - 氨基 - 2,4,6 - 三碘异酞酸的合成

王飞镛 崔英德 邓旭忠 邱清华<sup>1</sup> 宋晓锐 方岩雄(广州 510090 广东工业大学轻工化工学院;<sup>1</sup> 广州 510640 华南理工大学材料学院)

**摘要** 目的:合成非离子含碘造影剂的中间体 5 - 氨基 - 2,4,6 - 三碘异酞酸。方法:以间苯二酸为原料,经硝化、还原与碘化,合成 5 - 氨基 - 2,4,6 - 三碘异酞酸。结果:每步均经改进,总收率达 50.2%,所得产品熔点、IR、<sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR 光谱数据,与文献报道一致。结论:本工艺路线方法简单,原料易得,易工业化生产。

**关键词** 5 - 氨基 - 2,4,6 - 三碘异酞酸;造影剂;合成

## Study of Synthesizing 5-Amino 2,4,6-Triiodoisophthalic Acid

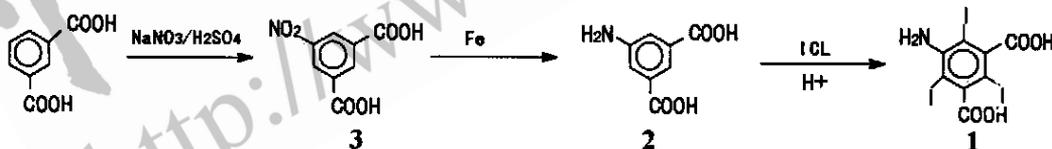
Wang Feidi ( Wang FD), Cui Yingde ( Cui YD), Deng Xuzhong ( Deng XZ), Qiu Qing-hua<sup>1</sup>, Song Xiaorui ( Song XR), Fang Yanxiong ( Fang YX) ( Faculty of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510090)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To synthesize 5-amino 2,4,6-triiodoisophthalic acid, the intermedia of nonionic iodinated X-ray contrast agents. **METHOD:** With the isophthalic as the starting material, 5-Amino 2,4,6-triiodoisophthalic acid was synthesized from isophthalic acid by a three-step procedure, nitration, reduction and iodination. **RESULTS:** Each step was modified and improved. The overall yields was 50.2%. The melting point and IR, <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR of the product prepared were identical to that of the reported one. **CONCLUSION:** The process can be easily controlled and is suitable for a scale production.

**KEY WORDS** 5-amino 2,4,6-triiodoisophthalic acid, contrast agent, preparation

5 - 氨基 - 2,4,6 - 三碘异酞酸作为中间体合成新一代临床使用的最佳 x 射线非离子型造影剂,具有步骤少,产率高,产品纯和易于合成二聚体型等优点,已被发达国家普遍采用。而我国中间体合成的原料为进口试剂(5 - 氨基异酞酸)。本文综合文献方法<sup>[1-4]</sup>,经实验研究,采用国内价格较便宜的间苯二甲酸为起始物,经硝化、还原、碘化三步反应,

合成 5 - 氨基 - 2,4,6 - 三碘异酞酸。文献<sup>[1]</sup>报道 5 - 氨基 - 2,4,6 - 三碘异酞酸(1)合成中的后处理,为水洗和常温减压干燥,此法过于简单,无法制备出纯品,我们对此进行了改进。本路线原料价廉易得,步骤短,总收率达 50.2%,宜工业化生产。



### 实验部分

Perkin Elmer 1600 型红外光谱仪,美国 DRX - 400 型 400 兆超导核磁共振仪,美国 PEM 7 型紫外可见分光光度计,元素分析仪为 CARLO ERBA - 1106 型, X<sub>4</sub> 型显微熔点测定仪。

#### 5 - 硝基异酞酸(3)的制备

在三口瓶中加入 56g NaNO<sub>3</sub> 和 133 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 加热搅拌至 60℃, 再加入间苯二甲酸(50g, 0.30 mol), 继续恒温搅拌 3h。冷却后加入 50 ml 冰水, 静置过夜。抽滤, 滤饼水洗 3 次。用去离子水重结晶, 活性炭脱色得无色晶体 55.1g, 收率 86.7%, mp 266 ~ 267℃。红外光谱与文献<sup>[1]</sup>一致。

#### 5 - 氨基异酞酸(2)的制备

在三口烧瓶中加入 46.5g 还原铁粉, 30 ml 95% 乙醇和 100 ml 冰醋酸, 加热搅拌至沸腾, 稍冷却加入 3(56.8g, 0.

27 mol) 和 34 ml 蒸馏水, 加热回流 3h。碱液调节 pH 值至 13 ~ 14 并趁热过滤。滤液减压蒸馏至釜液约为 20 ml。釜液冷却并用盐酸调节至 pH = 1 ~ 3, 抽滤, 干燥得白色棱柱形晶体 38.04g, 收率 77.2%, mp > 320℃。红外光谱与文献<sup>[1]</sup>一致。

#### 5 - 氨基 - 2,4,6 - 三碘异酞酸(1)的制备

50g ICl 中加入 37% HCl 50 ml, 摇匀后置阴暗处备用。在三口烧瓶中加入 (2) (10g, 0.055 mol) 及 120 ml 蒸馏水, 磁力搅拌 50℃ 下恒温滴加 30 ml ICl 盐酸溶液 2h, 升温至 90℃ 继续反应 3h。冷却, 抽滤, 碱液溶解滤饼。抽滤, 滤液用盐酸调节至 pH = 1 ~ 2 后析出晶体。抽滤后滤饼按 m(粗品): m(甲醇): m(水): m(活性炭) = 1:1.15:3.08:0.06 加入甲醇、水和活性炭进行重结晶。抽滤, 减压干燥得土黄色粉末 23.5g, 收率 75.0%, mp > 300℃。元素分析计算值 C 17.19%, H 0.72%, O 11.45%, N 2.51%, I 68.13%。实测值 C 17.15%,

H 0.81 % , O 1.44 % , N 2.49 % , I 68.11 % 。 UV( Me OH)  $\lambda_{\max}$  232.27 nm ; IR( KBr) ,  $\nu/\text{cm}^{-1}$  : 3393 , 3380 , 3350 , 3286 , 1710 , 1658  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H NMR}$ (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 5.57( s , 2H ) , 13.66( br s , 2H ) ;  $^{13}\text{CNMR}$ (  $\text{CDCl}_3$  ) ,  $\delta$  : 5.57( s , 2H ) , 13.66( br s , 2H ) ;  $^{13}\text{CNMR}$ (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 71.3 , 78.9 , 148.6 , 149.3 , 170.7 。与文献<sup>[4]</sup>一致。

#### 参考文献

- 1 陈宏基,徐剑丰.5-氨基-2,4,6-三碘异酞酸的合成.化学试剂,1997,19(6):378.
- 2 Oguri K, Utsunomiya A, Seki R, *et al.* Preparation of 5-amino-

2,4,6-triiodoisophthalic acid as intermediate for contrast medium [ P ].JP0147744,1989.

- 3 Oguri K, Kageyama H, Yokoyama T, *et al.* Purification of 5-amino-2,4,6-triiodoisophthalic acid as intermediate for contrast medium [ P ].JP0147745,1989.
- 4 Pillai KMR, Diamantidis, Duncan L, *et al.* Heterocyclic Nonionic X-ray Contrast Agents. 3. The Synthesis of 5-[ 4-( Hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl ]2,4,6-triido-1,3-benzene-dicarboxamide Derivatives. J. Org. Chem, 1994,59(6):1334.

收稿日期:2001-05-08