

离子型 X线造影剂碘羟拉酸的合成

邹霏,刘娅灵,谢敏浩,何拥军,吴军,王洪勇,罗世能(江苏省原子医学研究所,江苏 无锡 214063)

摘要:目的 离子型 X线造影剂碘羟拉酸的合成。方法 以 5-硝基异酞酸为原料,经酯化、酰胺化、还原、碘化和乙酰化反应等步骤制得碘羟拉酸。结果 合成产物经元素分析、核磁共振谱和质谱确证了化学结构。结论 该工艺路线方法简便,原料易得,适合工业化生产。

关键词:非离子型 X线造影剂;碘羟拉酸;化学合成

中图分类号:R916.4 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2007)06-0475-02

Synthesis of Ioxitalamic Acid as Ionic X-ray Contrast Agent

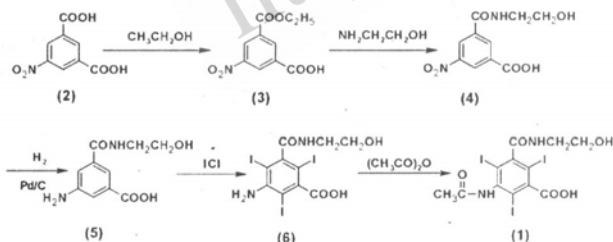
ZOU Pei, LIU Ya-ling, XIE Min-hao, HE Yong-jun, WU Jun, WANG Hong-yong, LUO Shi-neng(Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize Ioxitalamic acid, a ionic x-ray contrast agent. **METHODS** Ioxitalamic acid was synthesized by steps of esterification, amidation, reduction, iodization and acetylation from 5-nitro-isophthalic acid. **RESULTS** The chemical structure of the synthesized product were confirmed by element analysis, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, MS(FAB). **CONCLUSION** The process can be easily controlled and is suitable for a scale production.

KEY WORDS: non-ionic x-ray contrast agent; Ioxitalamic acid; chemical synthesis

碘羟拉酸(Ioxitalamic acid, **1**),化学名 5-乙酰氨基-N-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间甲酰胺苯甲酸,其制剂是由法国 Guerbet 药厂研制的显影葡胺,在国外经历了 9 000 万人次的临床应用^[1],证明具有良好的安全性与显像效果。作为水溶性造影剂,作用与泛影葡胺相似,但其水溶性更大,黏度低,耐受性好,静脉注射毒性低,价格低廉,适合当前国内的消费水平,不失为基层医院一种较理想的 CT 增强扫描造影剂^[2]。

笔者参考文献^[4],以 5-硝基异酞酸为原料,与乙醇进行单酯化反应生成 **3**,与乙醇胺进行酰胺化反应得 **4**,再进行还原和碘化反应得 **6**,最后进行乙酰化反应制得目的物碘羟拉酸。此工艺中的还原反应采用催化氢化代替硫化铵作为还原剂的化学还原法,提高了还原反应的收率,减少了环境污染,且回收催化剂后无需分离可直接进入下一步碘化反应,催化氢化和碘化两步反应收率达 92.7%。合成路线如下:



1 仪器

质谱由 FAB Varian MAT212 质谱仪测定;核磁共振谱由 Bruker Am-500 核磁共振谱仪测定;元素分析由意大利 1106

元素分析仪测定;熔点由 Yanadimoto 熔点仪测定,温度计未经校正。

2 5-硝基异酞酸单乙酯(**3**)的制备

将 5-硝基异酞酸(**2**)(84 g, 0.4 mol)溶于 $1.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氯化氢乙醇溶液(240 mL)中,升温至 $50\text{ }^\circ\text{C}$,搅拌 7 h 后,加入 $2\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氯化钠水溶液(600 mL),分出有机层,冷却后析出结晶,过滤,滤饼用水洗至中性,然后溶于 $0.8\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 碳酸钠水溶液(350 mL)中,搅拌 1 h 后,过滤,滤液用稀盐酸酸化至溶液 pH 3.0,过滤,水洗 1 次,烘干,用无水乙醇(40 mL)重结晶,得化合物(**3**)(46 g, 48.1%), m. p. $161\sim 162\text{ }^\circ\text{C}$ (文献^[3] m. p. $162\text{ }^\circ\text{C}$)。

3 5-硝基-N-(2-羟基乙基)间甲酰胺苯甲酸(**4**)的制备

室温下将化合物(**3**)(96 g, 0.4 mol)溶于 500 mL 甲醇,再加入乙醇胺(61 g, 1.0 mol),然后升温至 $50\text{ }^\circ\text{C}$,搅拌 48 h 后结束反应。减压蒸去 200 mL 甲醇,在残留液中加入水(600 mL),搅拌均匀后,用 $5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸水溶液调 pH 值至 1,静置 24 h,将析出的固体过滤,水洗,烘干得化合物(**4**)(86.4 g, 84.7%), m. p. $136\sim 138\text{ }^\circ\text{C}$ (文献^[4] m. p. $135\sim 138\text{ }^\circ\text{C}$)。

4 5-氨基-N-(2-羟基乙基)间甲酰胺苯甲酸(**5**)的制备

将化合物(**4**)(51 g, 0.2 mol)溶于 $5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠水溶液(400 mL)中,搅拌下加入(5%)Pd/C 催化剂 8 g,然后通入氢气,同时升温至 $75\text{ }^\circ\text{C}$,常压催化氢化 10 h 结束反应。过滤,滤饼经水洗涤后,合并滤液。搅拌下,在滤液中加入浓盐酸至 pH 1,无需纯化直接供下一步反应。

5 5-氨基-N-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间甲酰胺苯甲酸(**6**)

的制备

室温下将上步得到的含化合物 (5) 的水溶液升温至 60 °C, 搅拌下加入一氯化碘 (100 g, 0.61 mol), 然后升温至 80 °C, 搅拌 2 h 结束反应。冷却至 15 °C, 过滤, 水洗, 烘干得化合物 (6) 112 g, 收率为 92.7% (以 5-硝基-N-(2-羟基乙基) 间甲酰胺苯甲酸计), m. p. 243 ~ 245 °C (文献^[3] m. p. 246 °C)。

6 5-乙酰胺基-N-(2-羟基乙基)-2,4,6-三碘间甲酰胺苯甲酸 (1) 的制备

室温下将化合物 (6) (120 g, 0.2 mol) 和乙酸酐 (400 mL) 搅拌均匀, 然后滴加浓硫酸 (2 mL), 升温至 80 °C, 反应 4 h 后结束反应。减压下蒸去乙酸酐, 残留物溶于甲醇 (400 mL) 中, 再加入水 (300 mL), 搅拌均匀后, 滴加 5 mol·L⁻¹ 氢氧化钠水溶液 (90 mL)。滴加完毕, 搅拌 2 h 后, 用浓盐酸调 pH 值至 1, 过滤, 水洗, 烘干得产物 118 g, 收率为 91.6%, m. p. 272 ~ 274 °C。MS (FAB) m/z (100): 645 ($M^+ + 1$); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.03 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 4.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 12.71 (s,

1H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: 23.0, 41.8, 59.3, 88.4, 97.5, 99.7, 143.6, 149.0, 150.4, 167.8, 168.8, 169.5; Anal. Calcd for C₁₂H₁₁I₃N₂O₅: C 22.38, H 1.72, N 4.35; found: C 22.57, H 2.95, N 4.23。

REFERENCES

- [1] WANG W X, CHENG H P, WANG C. Application of Telebrix 30M for CT enhancement scan (A report of 258 cases) [J]. J Pract Radiol (实用放射学杂志), 2002, 18(4): 293.
- [2] PU Y L, LUO D X, ZHAO Y L, *et al.* Application of Telebrix for CT and Intravenous Pyelography [J]. J Clin Radiol (临床放射学杂志), 1996, 15 (suppl.): 91-93.
- [3] Michel G, Guy T, Drancy. New benzoic acid derivatives: US, 3622616 [P]. 1971-11-23.
- [4] Sigbjom S, Leif G H, Johan H, *et al.* Novel 3,5-bis-acylamido-2,4,6-triiodobenzoic acids and 5-acylamido-2,4,6-triiodoisophthalic acids: US, 3702866 [P]. 1972-11-14.

收稿日期: 2006-09-25