

N,N'-双(1-羟基甲基-2,3-二羟基丙基)-2,3,5,6-四碘对苯二甲酰胺的合成

张来国^{1,2}, 罗世能^{1,2*}, 谢敏浩¹, 刘晓亚² (1. 江苏省原子医学研究所, 江苏 无锡 214063; 2. 江南大学化学与材料工程学院, 江苏 无锡 214036)

摘要:目的 设计并合成标题化合物。方法 以1,4-丁烯二醇为原料, 经过酯化、环氧化、氨解开环, 再与四碘对苯二甲酰氯反应合成目标产物。结果 产物经红外、核磁共振氢谱、元素分析得到确认。结论 成功的合成了所设计的标题化合物, 有助于新一代四碘苯类非离子型X线造影剂的研制。

关键词:非离子型x射线造影剂; 环氧化反应; 合成

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)02-0126-02

Synthesis of *N,N'*-bis(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-2,3,5,6-Tetraiodo-terephthalamide

ZHANG Lai-guo^{1,2}, LUO Shi-neng^{1,2*}, XIE Min-hao¹, LIU Xiao-ya² (1. Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China; 2. School of Chemical and Material Engineering, South Yangtze University, Wuxi 214036, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To design and synthesize the title compound. **METHODS** The title compound was synthesized from 2-butene-1,4-diol, via esterification, epoxidation, amination, then amidation with tetraiodoterebenzoyl chloride. **RESULTS** The structure was identified by MS, ¹HNMR and elementary analysis. **CONCLUSION** The successful synthesis of the new compound is helpful to the new generational research of tetraiodobenzene series X-ray contrast agent.

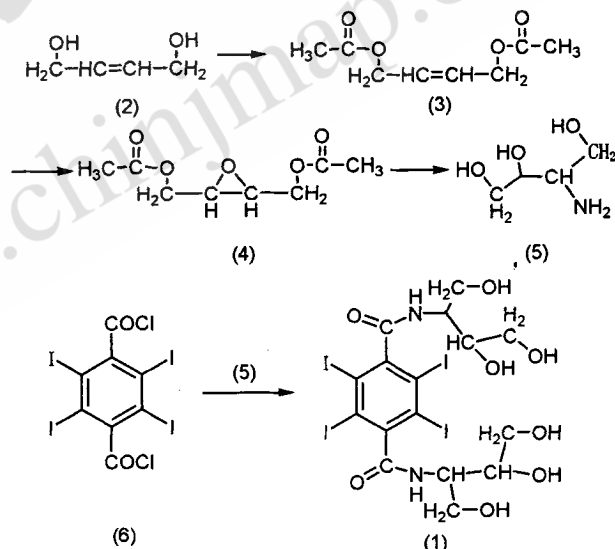
KEY WORDS: nonionic x-ray contrast media; epoxidation; synthesis

X射线诊断是医学影像诊断中主要方法之一。X射线造影剂在X线诊断检查中起着关键的作用, 其中水溶性碘造影剂是当前应用最广泛的X线造影剂。

理想的X射线造影剂应当是造影密度高、无毒性、有良好的耐受性、不引起或少引起不良反应^[1]。目前国内自行生产上市使用的是三碘苯环类的离子型造影剂(如泛影葡胺)和非离子型造影剂(如碘海醇^[2]、碘佛醇^[3]等)两类。由于离子型造影剂的渗透压高于血浆的渗透压, 当离子型造影剂注入人体后, 会带来许多不良反应。而非离子造影剂的渗透压接近于人体血浆的渗透压, 黏度低, 毒性也较低, 在临床应用中比较安全。

为了提高造影剂的造影密度, 进一步降低造影剂溶液的渗透压, 以增加临床应用的安全性, Petta等^[4,5]探索研究了四碘苯环类非离子型X线造影剂, Priebe等^[6]研制了多烯多碘类型非离子型X线造影剂。由于分子内含有四个碘原子, 在达到相同的造影效果时, 溶液中分子(粒子)数仅是三碘苯环类的四分之三, 因此, 对于降低渗透压和提高造影剂的造影密度, 起到了有利的作用。

本实验设计并合成了一个四碘苯类非离子型x射线造影剂化合物*N,N'*-双(1-羟基甲基-2,3-二羟基丙基)-2,3,5,6-四碘对苯二甲酰胺。合成以1,4-丁烯二醇为原料, 经酯化、环氧化、胺解开环、水解及酰胺化, 得到相应的产物, 具体合成路线如下:



1 主要仪器与试剂

Yanadimoto 熔点仪, 日本岛津公司制造(所测温度未校正); MB104 型红外光谱仪, 加拿大 BOMEM 公司制造; Waters Platform ZMD 4000 型质谱仪, 美国 Waters 公司制造; VARIO EL III 型元素分析仪, 德国 Elementar 公司制造; AVANCE 400 型核磁共振仪, 瑞士 Bruker 公司制造。

四碘对苯二甲酰氯(自制), 其他试剂均为化学纯。

2 实验步骤

作者简介: 张来国(1979-), 男, 山东诸城人, 在读硕士, 研究方向为药物合成。

* 通讯作者: 地址: 江苏省无锡市钱荣路20号, 江苏省原子医学研究所

2.1 2-丁烯-1,4-二醇二乙酸酯(3)的合成

将 10g(114mmol) 2-丁烯-1,4-二醇加到 150 mL 的三口烧瓶中,在冰浴中先加入吡啶 50 mL,然后滴加乙酸酐 25g(245mmol),在 1h 内滴完。撤去冰浴,室温反应 20h。将反应液倒入 150 mL 的冰水中,用乙醚(4×100 mL)萃取,合并萃取液,分出有机层,有机层放在通风橱里自然挥发,然后加热浓缩,得淡黄色液体 18.7 g,产率 95%。IR(cm^{-1}): 2968(CH_2), 1740($\text{C}=\text{O}$), 1371 和 1229($\text{C}-\text{O}$); MS(ESI^+): 172。

2.2 2,3-环氧-1,4-丁二醇二乙酸酯(4)的合成

将 85% 间氯过氧苯甲酸 10.8g(0.053mol) 加到 150 mL 的三口烧瓶中,加 100 mL 二氯甲烷,搅拌,溶解。在冰浴中将 8.6g(0.05mol) 2-丁烯-1,4-二醇二乙酸酯慢慢滴加到二氯甲烷溶液中,10min 内加毕。撤去冰浴,室温下搅拌反应 48h。过滤,滤液依次用 100 mL 5% 亚硫酸氢钠水溶液和 10% 碳酸氢钠水溶液洗涤(2×50 mL),得到二氯甲烷的澄清溶液,在通风橱里自然挥发去二氯甲烷,得到白色固体 8.2 克,产率 87%。熔点: 40℃; IR(cm^{-1}): 2945(CH_2), 1743($\text{C}=\text{O}$), 1372 和 1227($\text{C}-\text{O}$), 986(三元环); MS(ESI^+): 188。

2.3 1,3,4-三羟基-2-氨基丁烷(5)的合成

将 2,3-环氧-1-丁二醇二乙酸酯 5g 加到 100 mL 的浓氨水中,室温搅拌,开始 2,3-环氧-1,4-丁二醇二乙酸酯在浓氨水中不溶解,4 d 后,全部溶解。10 d 后反应完毕,用玻璃水泵减压蒸除剩余氨水。得到蜡状固体产物 3.0 克; MS(ESI^+): 122。

2.4 N,N'-双(1-羟基甲基-2,3-二羟基丙基)-2,3,5,6-四碘对苯二甲酰胺(1)的合成

在 150 mL 三口烧瓶中加入 2,3,5,6-四碘对苯二甲酰氯 3.54g(0.005mol) 和 N,N'-二甲基乙酰胺 60 mL,加热至 40℃,搅拌,待固体全部溶解后,加入上述制备的 1,3,4-三羟

基-2-氨基丁烷 3g 和三乙胺 1.46 mL(0.0105mol),控制反应温度在 40℃,用 TLC(展开剂为 $\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}-\text{N}_2\text{H}_4=3:1$) 检测反应(原料点 $R_f=0.9$), $R_f=0.2$ 处有新斑点出现,继续搅拌反应 10h 后,原料点消失,反应结束。过滤后,减压蒸去溶剂,得到残留物,加入氯仿后有固体沉淀析出,过滤,干燥后得类白色固体 3.8g。用无水乙醇重结晶后,得白色固体产物 2.6g。产率为 59%。熔点: 275 ~ 281℃; 元素分析($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{I}_4\text{O}_4\text{N}_2$) 实验值(理论值): C, 21.68(21.93); H, 2.18(2.30); N, 3.06(3.10); IR(KBr) cm^{-1} : 3386(OH), 2927(CH_2), 1635($\text{C}=\text{O}$), 1100($\text{CH}-\text{OHCH}_2-\text{OH}$), 1065($\text{CHOHCH}_2-\text{OH}$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 8.2 ~ 8.5(2H, d, 2-NH-); 4.09 ~ 4.89(6H, m, 6OH), 2.81 ~ 3.91(12H, m, 2-CHOH(CH_2OH)CHOHCCH $_2\text{OH}$); EIMS: 877[M^+]。

参考文献

- [1] PIER L A, MARINO B, PAOLA P, *et al*. Syntheses and X-ray crystal structures of derivatives of 2, 2', 4, 4', 6, 6'-hexaiodobiphenyl[J]. J Chem Soc Perkin Trans 1, 2001, 126(10): 1175-1181.
- [2] LUO S N, ZOU P, Xi Y F, *et al*. Synthesis of Non-ionic X-CT Contrast Medium Iohexol[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1995, 26(10): 433-435.
- [3] LUO S N, ZOU P, LIU Y L, *et al*. Synthesis of Ioversol, a Non-ionic X-ray Contrast Agent[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2004, 13(4): 338-340.
- [4] PETTA M. Polyiodinated Compounds, Process of preparing them and Diagnostic Compositions: US, 5693311[P]. 1997-12-02.
- [5] Gael L L, Meyer D. Polyiodo Compounds, their Preparation and their use in X-ray Radiology: US, 5851511[P]. 1998-12-22.
- [6] PRIEBE H. X-ray contrast agents: US, 6406680[P]. 2002-06-18.