

文章编号:1004-4736(2008)02-0027-04

## 碘比醇中间体的合成

刘洋, 黄齐茂\*, 尹传奇, 柏正武

(武汉工程大学化工与制药学院, 绿色化工过程省部共建教育部重点实验室, 湖北 武汉 430074)

**摘要:**研究了碘比醇两种中间体的合成. 以丙二酸二乙酯为原料, 经过羟甲基化、二羟基保护、皂化、酸化、脱羧再酸化得到中间体 2-异丙基-5-羧基-1,3-二氧六环, 总产率 47.5%, 最终产物经元素分析、 $^1\text{H}$  NMR 谱确证. 另外还尝试了中间体 2,2-二甲基-5-羧基-1,3-二氧六环的合成, 通过核磁共振图谱发现在不同的酸度进行酸化时, 前体 2,2-二甲基-5,5-二羧基-1,3-二氧六环均有不同程度的分解.

**关键词:**碘比醇; 丙二酸二乙酯; 2-异丙基-5-羧基-1,3-二氧六环; 2,2-二甲基-5,5-二羧基-1,3-二氧六环

**中图分类号:** TQ 460.4

**文献标识码:** A

### 0 引言

碘比醇(Iobitridol, 商品名三代显)是90年代法国加柏公司研制的一种非离子型含碘造影剂,

具有水溶性大、粘度小、渗透压低等优点, 主要用于尿路及血管造影, 目前其原料药完全依赖进口. 其合成路线<sup>[1]</sup>如图1所示.

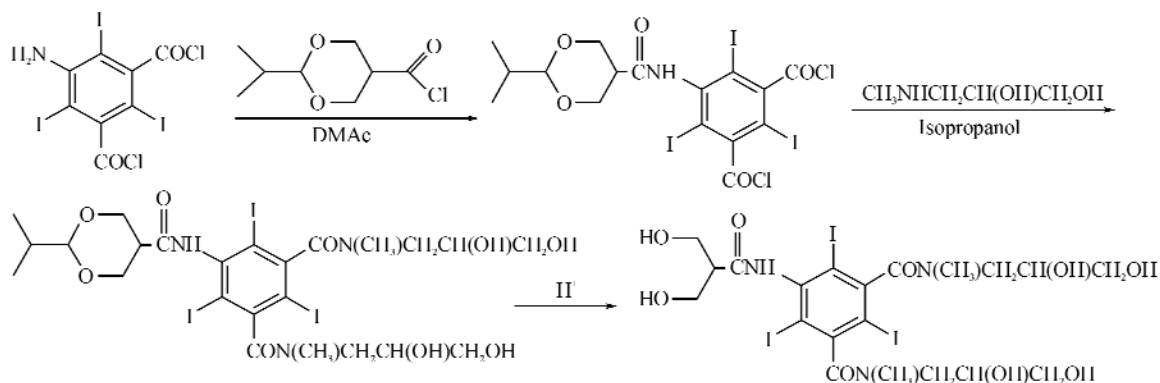


图1 碘比醇的合成路线

Fig. 1 The synthetic scheme of Iobitridol

2-异丙基-5-羧基-1,3-二氧六环作为合成碘比醇的重要中间体, 在国际上有较大的市场需求, 国内尚无厂家生产此中间体. 本文以丙二酸二乙酯

为起始原料, 经过羟甲基化、二羟基保护、皂化、酸化、脱羧再酸化, 探索出了该中间体的合成方法, 其合成路线如图2所示.

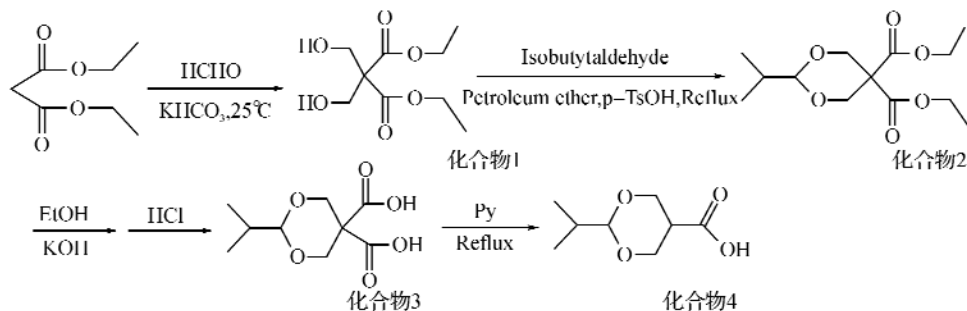


图2 碘比醇中间体的合成路线

Fig. 2 The synthetic scheme of the intermediate of Iobitridol

收稿日期:2007-10-24

项目基金:武汉市科技局晨光计划项目(No. 2006500416-36)

作者简介:刘洋(1982-),男,汉族,湖北仙桃人,硕士研究生. 研究方向:手性化合物与医药中间体合成. \* 通讯联系人  
指导老师:柏正武,男,教授,硕士生导师. 研究方向:手性化合物与医药中间体合成.

关于丙二酸二乙酯的羟甲基化反应,吴立红<sup>[2]</sup>等以  $K_2CO_3$  作催化剂,产物经直接蒸馏而得到,为粘稠液体,产率 87.5%;Block<sup>[3]</sup>以  $KHCO_3$  作催化剂,异丙醚为溶剂重结晶得无色晶体(m. p. 48~50℃),产率 72%;Guzaev<sup>[4]</sup>等以  $(Et)_3N$  作催化剂,反应产率较高,但需要用乙酸乙酯、二氯甲烷为洗脱剂经硅胶柱层析得无色晶体(m. p. 52~53℃). 本文改用  $KHCO_3$  作催化剂,浓缩后直接用于下一步反应,产率 95%;二羟基保护有很多种方法,如Capon<sup>[5]</sup>等用苯甲醛保护,Hughes<sup>[6]</sup>等用叔丁基醚保护,Katajisto<sup>[7]</sup>等用三甲氧基甲烷保护,Bates<sup>[8]</sup>等用二甲氧基丙烷保护,综合比较各种方法,本文最终采用异丁醚保护,并采用石油醚共沸除水,促进反应进程,产率达 85%;化合物 2 经皂化、酸化、脱羧再酸化得化合物 4.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Nicolet 5DXFT-IR 型红外光谱仪,VairoEL III CHNOS 型元素分析仪,Varian INOVA 500 型核磁共振仪;丙二酸二乙酯(CP),甲醛(AR),异丁醛(使用前重蒸),对甲苯磺酸(AR),吡啶(AR,使用前加 KOH 回流 6 h 后重蒸)

### 1.2 2-二羟甲基丙二酸二乙酯(化合物 1)的合成

将 160 g (1 mol) 丙二酸二乙酯滴加到装有 200 g 37%~40% 甲醛溶液和 8 g 碳酸氢钾的 500 mL 三口瓶中,磁力搅拌,温度控制在 25~30℃,40~50 分钟内滴加完毕后,继续反应 1 小时. 向反应混合物中加入 320 mL 饱和硫酸氢溶液,乙醚萃取,有机相用无水硫酸镁干燥,常压蒸出乙醚,再减压浓缩得 209 g 产品,产率 95%. 元素分析  $C_9H_{16}O_6$  理论值(%):C 49.09, H 7.32;实测值(%):C 49.85, H 7.53. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3503(O—H), 1719(C=O).

### 1.3 2-异丙基-5,5-二乙氧羰基-1,3-二氧六环(化合物 2)的合成

于 1 000 mL 的单口圆底烧瓶中加入 220 g (1 mol) 化合物 1、200 mL 石油醚(30~60℃)、2 g 对甲苯磺酸和 86 g (1.2 mol) 异丁醛,回流至溶液变澄清为止,蒸出溶剂及过量的异丁醛,再减压蒸馏 97~101℃/266.6 Pa. 产品 232.9 g,产率 85%,对  $C_{13}H_{22}O_6$  元素分析理论值(%):C 56.92, H 8.08;实测值(%):C 56.87, H 8.25.

### 1.4 2-异丙基-5,5-二羧基-1,3-二氧六环(化合物 3)的合成

将 137 g (0.5 mol) 化合物 2 滴加到含有

120 g KOH 的 1 000 mL 乙醇溶液中,机械搅拌,回流 1 小时后蒸出 250 mL 乙醇,然后加入 250 mL 水,反复蒸馏、加水,5 次以后停止蒸馏,冷却至 0℃,用浓盐酸酸化至 pH 1~2,乙醚萃取,无水硫酸镁干燥,蒸馏回收乙醚,最后减压蒸干得 100.3 g 无色固体,产率 92%,m. p. 141~143℃. 元素分析  $C_9H_{14}O_6$  理论值(%):C 49.54, H 6.47;实测值(%):C 49.46, H 6.54. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3014(O—H), 1716(C=O), 1376, 1322( $CH_3$ ).

### 1.5 2-异丙基-5-羧基-1,3-二氧六环(化合物 4)的合成

在 1 000 mL 的三口瓶中加入 100 g 化合物 3 和 100 mL 吡啶,机械搅拌,回流 1.5 h,冷却至室温,低温(-5~5℃)下用 20% 盐酸酸化至 pH 2~3,乙醚萃取,分别用 10% 的盐酸、水、饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,常压蒸除乙醚,减压旋蒸得浅黄色固体,用氯仿重结晶得 51.1 g 白色片状晶体,产率 64%,m. p. 139~142℃. 元素分析  $C_8H_{14}O_4$  理论值(%):C 55.16, H 8.10;实测值(%):C 55.66, H 7.85.  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 25℃),  $\delta$ : 0.93(d, 6H,  $CH_3$ ,  $J=5$  Hz); 1.80(m, 1H,  $CHCH_3$ ); 3.02(m, 1H,  $CHCOOH$ ); 3.76(t, 2H,  $CH_2$ ,  $J=5$  Hz); 4.17(d, 1H,  $CHCH(CH_3)_2$ ,  $J=5$  Hz); 4.33(q, 2H,  $CH_2$ ,  $J=10$  Hz).

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应温度和物料比对羟甲基化反应的影响

文献[3]中粘稠液体产品 1 实际上可通过减压蒸出残留溶剂得到固体产品,但需要时间较长,对油泵有很大的损害,化合物 1 结晶较难,产率比较低;文献[4]中报道化合物 1 用硅胶柱层析的方法纯化,显然该方法不适合工业化生产. 我们借鉴文献[2]的方法,化合物 1 经萃取后直接浓缩,并用于下一步反应,缩短了后处理时间,实验结果表明虽然化合物 1 未进一步纯化,但对后续反应影响较小. 本文研究了反应温度和物料比对制备化合物 1 的影响,发现反应温度在 25℃,物料比为 1:1.2 时产率(Y)最高,用 TLC 法判断反应终点. 温度较低时反应速率低,温度较高时甲醛易聚合,两者都不利于化合物 1 的生成. 图 3、图 4 分别为表示反应温度、物料比与化合物 1 产率的关系.

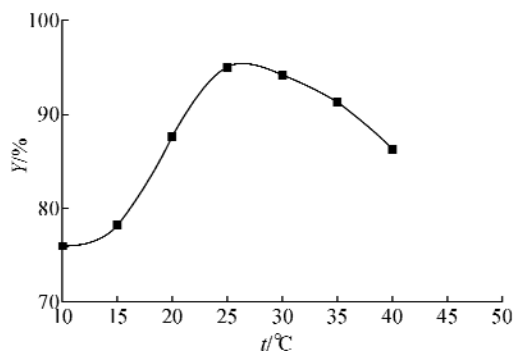


图3 反应温度与产率的关系

Fig. 3 The relationship between reaction temperature and yields

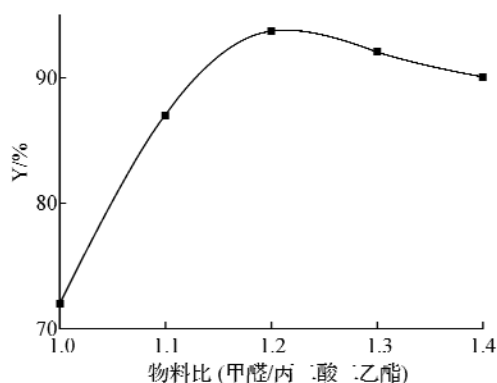


图4 反应物料比与产率的关系

Fig. 4 The relationship between fed ratio of reactants and yields

## 2.2 二羟基保护时溶剂的选择及反应终点判断

在保护化合物1的两个羟基时,也可以用苯作为反应溶剂来共沸除水,但考虑到苯有毒,对环境有较大的污染,改用石油醚作溶剂来除水,后处理方便、无污染。可采用补加石油醚的方法使反应中生成的水较为彻底地除去。当再无水生成时,即为反应的终点。

## 2.3 化合物3的IR图谱解析

由于羧酸既有强供电子体,又有强受电子体,所以分子间氢键作用极强,几乎都是以二缔合体形式存在。 $\nu(\text{OH})$ 在 $3000\text{ cm}^{-1}$ 附近, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 在 $1700\text{ cm}^{-1}$ 左右有一很强的吸收峰,异丙基的两个甲基属于偕二甲基, $\text{C}-\text{H}$ 键的对称弯曲振动可以是同相位的,也可以是反相位的,两种不同相位的振动耦合作用使在 $1375\text{ cm}^{-1}$ 附近的吸收带分裂为强度相当的双峰,与图谱相一致。

## 2.4 化合物4的结构表征

化合物4得到元素分析和 $^1\text{H}$  NMR谱的确定。在 $^1\text{H}$  NMR图谱中,化学位移在 $\delta 0.93$ 处为甲基的质子峰,在 $\delta 3.02$ 处为与 $\text{COOH}$ 相连碳上H的峰,说明已脱羧, $\text{CH}_2$ 出现两组峰,分别在 $\delta 3.76$

和 $4.33$ 处,是由于两个H的空间位置不同而引起邻位H对其偶合也不相同造成的,其立体结构如图5所示。

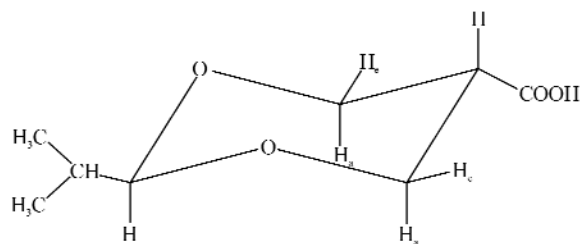


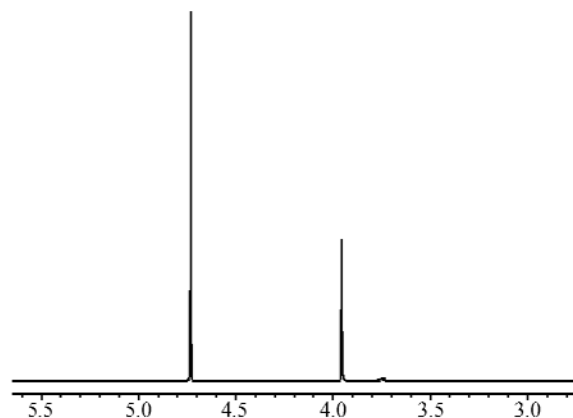
图5 化合物4的立体结构

Fig. 5 The stereo-structure of compound 4

处在a键上的邻位H与 $\text{H}_a$ 偶合时,偶合常数较大,一般在 $8\sim 11\text{ Hz}$ 左右,因此化学位移在 $\delta 4.33$ 处的峰应为 $\text{H}_b$ 的积分峰,化学位移在 $3.76$ 处的峰为 $\text{H}_c$ 的积分峰。

## 2.5 2,2-二甲基-5-羧基-1,3-二氧六环(化合物5)的合成

用异丁醛保护二羟基形成的产物对稀酸比较稳定,但脱保护不如2,2-二甲氧基丙烷容易,因此我们还尝试了另外一种中间体2,2-二甲基-5-羧基-1,3-二氧六环的合成。用二甲氧基丙烷保护二羟基<sup>[8]</sup>,再皂化、酸化(反应条件与化合物3的合成基本相同),通过核磁共振图谱发现在不同的酸度条件下,2,2-二甲基-5,5-二羧基-1,3-二氧六环(化合物6)有不同程度的分解,图6、图7分别是制备该化合物时将溶液的pH值调至为1和2所得产物 $^1\text{H}$  NMR图谱(以 $\text{D}_2\text{O}$ 作溶剂,TMS为内标),在图6中, $\delta 3.9$ 处只出现一组属于 $\text{CH}_2$ 的单峰,说明保护基团已完全脱掉,图7在 $\delta 2.25$ 处多出一组属于 $\text{CH}_3$ 的峰,通过比较积分面积可以看出大部分保护基团已脱掉,计算出脱掉的百分比为75%。

图6 酸化至pH 1时化合物6的 $^1\text{H}$  NMR谱图Fig. 6 The  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound 6 acidified to pH 1 when preparation

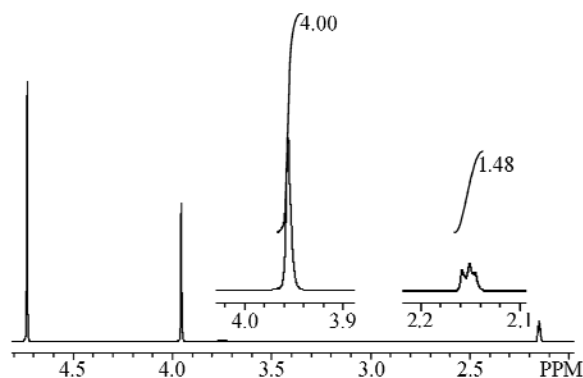


图 7 酸化至 pH 2 时化合物 6 的  $^1\text{H}$  NMR 谱图

Fig. 7 The  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound 6 acidified to pH 2 when preparation

### 3 结 语

在本工作中,以丙二酸二乙酯为原料,经过二羟甲基化、二羟基保护、皂化、酸化、脱羧和再酸化得到非离子型造影剂碘比醇的关键中间体,实验结果表明用异丁醛保护丙二酸二乙酯的二羟甲基化产物比用二甲氧基丙烷好,前者保护生成的产物在稀酸溶液中较稳定,从而能经受进一步的化学反应。

参考文献:

[1] Michel S, Maryse D Z, Michel G, et al. Novel iodinated non-ionic triiodobenzene compounds and contrast media containing them [P]. United States

Patent, 5043152. 1990-02-16.

- [2] 吴立红,马吉海,申凤娟,等.  $\alpha$ -溴甲基丙烯酸乙酯的合成 [J]. 合成化学, 2005, 13(3): 315-316.
- [3] Block P. Diethyl Bis(hydroxymethyl)malonnate [J]. Org Syn, 1973, 50(5): 381-383.
- [4] Guzacv A, Lönnberg II. Bis(hydroxymethylation) of the active methylene group of 1,3-dicarbonyl and realated compounds [J]. Synthesis, 1997, (11): 1281-1284.
- [5] Capon R J, Vuong D, Lacey E, et al. (-)-Echinobetaine A: isolation, structure elucidation, synthesis, and SAR studies on a new nematocide from a southern Australian marine sponge, echinodictyum sp [J]. J Nat Prod, 2005, 68(2): 179-182.
- [6] Hughes L, Ingold K U, Walton J C. Cycloalkylmethyl radicals. 6. The unexpectedly high barrier to the rotation of axial  $\text{CH}_2$  groups in cyclohexylmethyl radicals [J]. J Am Chem Soc, 1988, 110(22): 7494-7499.
- [7] Johanna K, Pasi V, Harri L. Solid-phase synthesis of multiantennary oligonucleotide glycoconjugates utilizing on-support oximation [J]. Bioconjugate Chem, 2004, 15(4): 890-896.
- [8] Bates H A, Farina J, Tong M. An Approach to Pseudomonic acids from acetylenic precursors: synthesis of 2-(hydroxymethyl)-3-butyn-1-ol [J]. J Org Chem, 1986, 51(14): 2637-2641.

## Synthesis of intermediates of iobitridol

LIU Yang, HUANG Qi-mao, YIN Chuan-qi, BAI Zheng-wu

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology,  
Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** The synthesis of two intermediates of iobitridol has been studied. 2-Isopropyl-5-carboxy-1,3-dioxane was prepared using diethyl malonate as starting material with a total yield of 47.5%, through a series of reactions of hydroxymethylation, dihydroxy protection, saponification, acidification, decarboxylation. In addition, an attempt to prepare 2,2-dimethyl-5-carboxy-1,3-dioxane was also made.  $^1\text{H}$  NMR spectrum showed that 2,2-dimethyl-5,5-dicarboxy-1,3-dioxane hydrolyzed in differently acidity solution. The final product was confirmed by elemental analysis and  $^1\text{H}$  NMR.

**Key words:** iobitridol; diethylmalonate; 2 isopropyl 5 carboxy 1,3 dioxane; 2,2 dimethyl 5,5 dicarboxy 1,3 dioxane

本文编辑:陈晓革