

碘比醇的合成与表征

段 蓉¹, 刘 洋¹, 黄齐茂¹, 奚江波², 李 珉², 柏正武^{1*}

(1. 武汉工程大学湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室, 绿色化工过程省部共建实验室, 湖北 武汉 430074; 2. 安徽省中诺医疗器械科技有限公司, 安徽 合肥 230022)

摘 要: 5-氨基-2,4,6-三碘异酞酰氯依次与 2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰氯和 3-甲氨基-1,2-丙二醇反应, 再经水解, 脱保护合成出碘比醇, 并对其进行了结构表征。

关键词: 造影剂; 碘比醇; 合成; 结构表征

中图分类号: O621.3

文献标识码: A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2010.05.007

0 引 言

碘比醇(Iobitridol)是法国 Guerbet 公司于上世纪 90 年代研制出的一种非离子型含碘造影剂^[1], 其商品名为三代显(Xencitix), 具有水溶性大、粘度小、渗透压低等优点^[2], 主要用于尿路及血管造影^[3-5]。目前我国临床上使用的碘比醇是从法国进口的, 国

内还没有建立起该产品完整的合成工艺。碘比醇的分子量较大, 全合成步骤较多, 反应复杂(图 1)。由于对其工艺技术保密的原因, 只有专利文献大概地描述了合成碘比醇的最后三步反应^[6], 但合成中各步反应的适宜条件则不够明确。本实验在参考相关文献的基础上, 建立了一条完整的碘比醇合成路线, 为进一步优化其生产工艺打下基础。

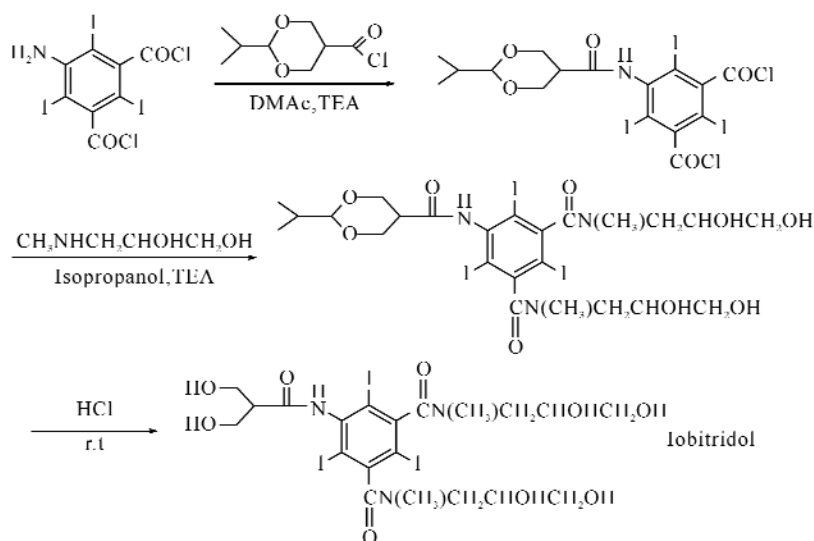


图 1 碘比醇合成路线

Fig. 1 The synthetic scheme of Iobitridol

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

RY-1 熔测定仪(天津市分析仪器厂); ZF 紫外分析仪(巩义市英峪予华仪器厂); Nicolet 5DX FT-IR 型红外光谱仪(KBr 压片, 美国尼高力公

司); VarioEL III CHNOS 型元素分析仪(德国); Mercury VX-300 核磁共振仪(美国 Varian 公司)。

5-氨基-2,4,6-三碘异酞酰氯购自泰兴盛铭精细化工有限公司; 3-甲氨基-1,2-丙二醇购自 ACROS; 2-异丙基-5-羧基-1,3-二氧六环购自 Hangzhou Chempro Tech Product List, 其余试剂均为分析纯。

收稿日期: 2009-12-01

作者简介: 段 蓉(1984-), 女, 湖北荆门人, 硕士研究生。研究方向: 药物中间体的合成。

指导老师: 柏正武, 教授, 博士。研究方向: 药物及药物中间体的合成; 手性分子的制备与分离。* 通信联系人

1.2 5-氨基-2,4,6-三碘异酞酰氯的合成

粗制的5-氨基-2,4,6-三碘异酞酸按文献方法精制^[7], 20.9 g (37 mmol)精制后的5-氨基-2,4,6-三碘异酞酸和乙酸乙酯 40 mL 相混合, 在氮气保护下, 滴加 9.2 mL (126 mmol) 氯化亚砷, 滴加完毕后, 升温至回流, 反应 4 h, 冷却至室温, 减压蒸除过量的氯化亚砷, 再加入水, 搅拌, 抽滤, 将滤饼于 50 °C 下真空干燥, 得到 29.5 g 淡黄色固体. 熔点 > 220 °C; 产率: 84%. 元素分析 ($C_8H_2O_2NCl_2I_3$) 理论值 (%): C 16.13, H 0.34, N 2.35; 实测值 (%): C 16.35, H 0.68, N 2.36. IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3468、3369 (N—H), 1798、1769 (C=O), 1600 (芳香环 C—C).

1.3 2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰氯的合成

将 45.0 g (260 mmol) 2-异丙基-5-羧基-1,3-二氧六环加入到 100 mL 环己烷中, 75 °C 下滴加 57 mL (780 mmol) 氯化亚砷, 回流 6 h, 蒸出环己烷和过量的氯化亚砷, 再减压蒸馏, 收集 (91 ~ 94 °C/266.6 Pa) 馏分, 得到 48.9 g 无色或淡黄色刺激性液体, 产率 97%. IR (KBr) ν/cm^{-1} : 2968 (CH₃), 1800、1770 (C=O).

1.4 5-[2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰胺]-2,4,6-三碘间苯二酰氯的合成

19.1 g (32 mmol) 5-氨基-2,4,6-三碘异酞酰氯溶于 75 mL N,N-二甲基乙酰胺中, 再加入 12 mL 三乙胺, 在氮气保护下, 滴加 6.7 g (35 mmol) 2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰氯, 滴加完毕后, 反应 6 h^[8]. 将反应液滴加至水中, 有白色固体出现. 抽滤, 滤饼用水洗数次, 50 °C 真空干燥, 得到 23.6 g 白色粉末状固体, 产率 98%. 熔点 > 220 °C; 元素分析 ($C_{16}H_{14}O_5NCl_2I_3$) 理论值 (%): C 25.56, H 1.88, N 1.86; 实测值 (%): C 26.14, H 2.14, N 2.02. IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3263 (N—H), 2964 (CH₃), 1763 (Cl—C=O), 1663 (N—C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 0.95 (d, 6H, CH₃), 1.81 ~ 1.89 (m, 1H, CHCH₃), 3.07 (m, 1H, CHCH₂), 4.40 (d, 1H, O—CH), 3.96 ~ 4.07、4.39 ~ 4.47 (m, 4H, CH₂).

1.5 5-[2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰胺]-N,N'-二甲基-N,N'-二-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二酰胺的合成

将 10.0 g (13 mmol) 5-[2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰胺]-2,4,6-三碘间苯二酰氯加入到 100 mL 异丙醇中, 然后滴加 3 mL 三乙胺和 2.7 g (26 mmol) 3-甲氨基-1,2-丙二醇, 室温下搅拌 8 h^[9], 抽滤, 将滤液蒸至粘稠状得到粗产物. 用离子交换树脂除去粗产物中的氯离子, 再用硅胶柱

纯化, 得到 4.6 g 淡黄色固体, 产率 40%. 熔点 > 220 °C; 元素分析 ($C_{24}H_{34}O_9N_3I_3$) 理论值 (%): C 32.42, H 3.85, N 4.73; 实测值 (%): C 31.98, H 3.75, N 4.70. IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3426 (O—H、N—H), 2963 (CH₃), 1625 (C=O). ¹H NMR (D₂O) δ : 0.80 (d, 6H, CHCH₃), 1.63 ~ 1.82 (m, CHCH₃), 2.85 (d, 6H, N—CH₃), 3.09 (d, 3H, CHC=O、CH₂OH), 3.28 ~ 3.37 (m, 4H, N—CH₂), 3.48 ~ 3.54 (q, 2H, CH₂OH), 3.60 (d, 4H, OCH₂), 3.90 ~ 4.10 (m, 4H, OH), 4.30 ~ 4.36 (m, 3H, OCH、CHOH).

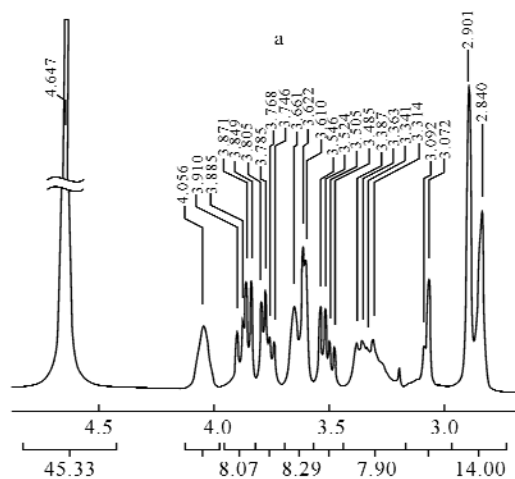
1.6 5-[3-羟基-2-羟甲基-丙酰胺]-N,N'-二甲基-N,N'-二-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二酰胺(碘比醇)的合成

将 10.0 g (11 mmol) 5-[2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰胺]-N,N'-二甲基-N,N'-二-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二酰胺加入到 40 mL 稀盐酸中, 室温搅拌 8 h. 将溶液蒸干, 固体用硅胶柱纯化, 得到 7.6 g 白色固体, 产率 81%. 熔点 > 220 °C; 元素分析 ($C_{20}H_{28}O_9N_3I_3$) 理论值 (%): C 28.76, H 3.38, N 5.03; 实测值 (%): C 28.73, H 3.50, N 5.03. IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3382 (O—H、N—H), 1622 (C=O); ¹H NMR, δ : 2.85 (d, 7H, N—CH₃、CHC=O), 3.07 ~ 3.09、3.49 ~ 3.55 (m, 4H, CH₂OH), 3.31 ~ 3.39 (m, 4H, N—CH₂), 3.65 (d, 4H, CH₂CH), 3.70 ~ 4.10 (m, 8H, OH、CHOH).

2 结果与讨论

2.1 碘比醇自制品与标准品的核磁共振谱对比

图 2 为碘比醇的 ¹H NMR 谱图. 通过比较发现自制品与标准品的峰型和化学位移基本一致. 化学位移在 2.90 左右的吸收峰为与氮相连的亚



甲基质子峰和与羰基相连的次甲基质子峰, 化学

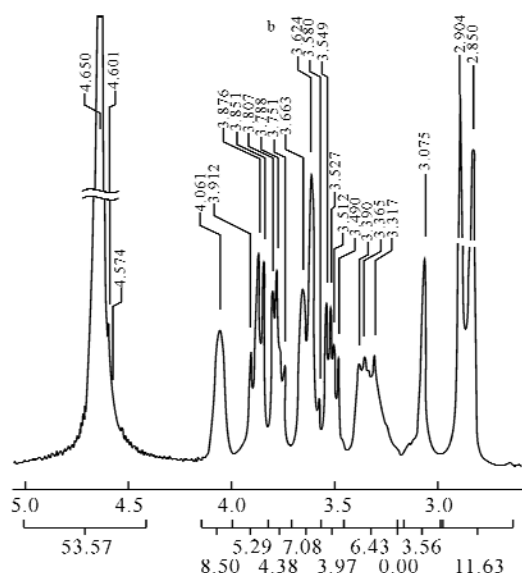


图2 所合成的碘比醇(a)与其标准品(b)的¹H NMR谱图
Fig.2 The ¹H NMR spectra of the prepared Iobitridol (a) and its standard substance (b)

位移在3.07和3.53左右的吸收峰为与羟基相连的亚甲基质子峰,化学位移在3.32左右的吸收峰为与氮相连的亚甲基质子峰,化学位移在3.62左右的吸收峰为与次甲基相连的两个亚甲基质子峰,化学位移在3.75~4.70的吸收峰为与羟基相连的次甲基质子峰和羟基质子峰。

在自制的碘比醇核磁图谱中,在3.21处比标准品多出一个小的吸收峰,这可能是由于在纯化的过程中使用了甲醇,甲醇中甲基上的氢的吸收峰。

2.2 碘比醇及其中间体的合成

在合成5-[2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰胺]-2,4,6-三碘间苯二酰氯时,粗产品可用水处理,因为2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰胺能够水解而除去,而产物中的酰氯不会水解,可以使产品得到纯化。

在5-[2-异丙基-1,3-二氧六环-5-甲酰胺]-N,N'-二甲基-N,N'-二-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三

碘间苯二酰胺的合成中,反应物和产物均溶于水,且性质相近,不能用普通的方法(如沉淀或结晶)来分离纯化,所以,将产品溶于水后,先用离子交换树脂除去其中的盐,再用硅胶柱纯化。经过两次柱层析纯化后,产率较低,所以产品的纯化方法还需进一步研究。

3 结 语

报道了碘比醇的合成方法,对碘比醇及其中间产物的结构进行了表征,将自制品与标准品的¹H NMR谱图进行了对照,确认自制产品与标准品的结构一致。为适应工业化生产,降低生产成本。

参考文献:

- [1] 吴恩惠.介绍经肾排泄水溶性碘造影剂[J].中华放射学杂志,1992,26(2):131-133.
- [2] 谢敏浩,罗世能,何拥军,等.5-甲氧基乙酰胺基-2,4,6-三碘异酞酰氯的合成[J].中国医药工业杂志,2001,32(3):134-135.
- [3] 陈新谦,金有豫.新编药理学[M].北京:人民卫生出版社,1999:617-620.
- [4] 高恩民.临床多用药物手册[M].郑州:郑州大学出版社,2003:631-639.
- [5] 黄伯芬,梁翔,程斌.医药中间体5-氨基-异酞酸的合成[J].化学世界,2005,2:103-105.
- [6] Michel S, Maryse D Z, Michel G, et al. Novel iodinated non-ionic triiodobenzene compounds and contrast media containing them: US, 5043152 [P]. 1990,02,16.
- [7] 王飞楠,崔英德,邓旭忠,等.5-氨基-2,4,6-三碘异酞酸[J].中国现代应用药学杂志,2002,19(3):214-215.
- [8] 张立娟,张珩,杨艺虹,等.瑞巴匹特羧乙酯的合成[J].武汉工程大学学报,2009,31(3):23-25.
- [9] 齐兵,冯磊,巨修炼,等.水杨酸衍生物的合成及生物活性测定[J].武汉工程大学学报,2010,32(1):49-52.

(下转第30页)

- Related Terpenoid Antagonists Reveal Structural Differences between Ionotropic GABA Receptors of Mammals and Insects. *Bioorg Med Chem*, 1998(6):481-492.
- [7] 吴有斌,周巍,巨修炼. 4-羟基-3-氨基-双环笼状磷酸酯类化合物的合成及生物活性研究[J]. *有机化学*, 2008,28(7):1273-1277.
- [8] Jens C, Thomas K, Thomas W, et al. Cerium - Catalyzed α -Hydroxylation Reactions of α -Cyclopropyl β -Dicarbonyl Compounds with Molecular Oxygen [J]. *Eur. J Org Chem*, 2006:2601-2608.
- [9] Yoshihisa O, Morifusa E. Synthesis and Some Spectral Characteristics of Bicyclic Phosphate, GABA Antagonists[J]. *Agric Biol Chem*, 1982,46(2):411-418.
- [10] 王思思,张广良,金磊. 新型抗病毒药物法昔洛韦的合成[J]. *吉林大学自然科学学报*, 2000,1(1):95-98.
- [11] Soai K, Oyamada H, Okawa A. Sodium Borohydride-t-butyl Alcohol-Methanol as An Efficient System for the Selective Reduction of Esters [J]. *Synth Commun*, 1982,12(6):463-467.
- [12] 邢其毅,裴伟伟,徐瑞秋,等. 基础有机化学:下册[M]. 3版. 北京:高等教育出版社:654-659.

Synthesis of 3,5-dimethyl-4-t-butyl-bicyclophosphorothionate

Zhou Wei, Huang Xiang, Ju Xiu-Lian*

(Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Bicyclophosphorothionates are GABA receptor antagonists which show the selectivity between insects and mammals. 1-sulfo-1-phosphor-3,5-dimethyl-4-t-butyl-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octane was synthesized from acetylacetone via alkylation, hydroxymethylation, reduction and cyclization with PSCl_3 . The target compound is confirmed by ^1H NMR, MS spectra.

Key words: GABA receptor; bicyclophosphorothionate; synthesis; insecticide

本文编辑:张 瑞
☆

(上接第 27 页)

Synthesis and characterization of iobitridol

DUAN Rong¹, LIU Yang¹, HUANG Qi-mao¹, XI Jiang-bo², JI Min², BAI Zheng-wu^{1,*}

(1. Key Laboratory of Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China; 2. Zhongnuo Medical Devices Technology Ltd., Hefei 230022, China)

Abstract: Iobitridol was synthesized by two-step condensation reactions of 5-amino-2,4,6-triiodoisophthaloyl chloride with 2-isopropyl-1,3-dioxane-5-carboxylic acid chloride and 3-methylamino-1,2-propanediol in turn, followed by the de-protection through hydrolysis. The structures of Iobitridol and its intermediates were characterized by FT-IR, ^1H NMR and elemental analysis.

Key words: contrast agent; iobitridol; synthesis; structural characterization

本文编辑:张 瑞