

# 3,5-双(N-2,3-二羟丙基)乙酰胺基-N-(2-羟乙基)-2,4,6-三碘苯甲酰胺的合成

邹 霏 罗世能 谢敏浩 刘娅灵 何拥军(无锡 214063 江苏省原子医学研究所,核医学国家重点实验室)

**摘要** 报道了新型非离子型 X-CT 造影剂[3,5-双(N-2,3-二羟丙基)乙酰胺基-N-(2-羟乙基)-2,4,6-三碘苯甲酰胺]的化学合成。该化合物以苯甲酸为原料,经硝化、酯化、酰胺化、还原、碘化、酰化、烷基化等制备而成。产物经元素分析、红外光谱、核磁共振谱等测定,与结构完全一致。

**关键词** CT 造影剂;苯甲酰胺;合成

## Synthesis of 3,5-bis[acetyl(2,3-dihydroxypropyl) amino]-N-(2-hydroxyethyl)-2,4,6-triiodo-benzamide

Zhou Pei (Zhou P), Luo Shineng (Luo SN), Xie Minghao (Xie MH), et al ( Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, State Key Laboratory of Nuclear Medicine, Wuxi 214063)

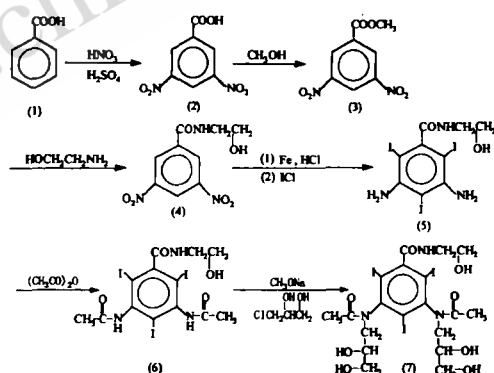
**ABSTRACT** The synthesis of novel non-ionic X-CT contrast medium {3,5-bis[acetyl(2,3-dihydroxypropyl) amino]-N-(2-hydroxyethyl)-2,4,6-triiodo-benzamide} is reported. This compound was synthesized through nitration, esterification, amidation, reduction, iodization, acetylation, alkylation using 3,5-dinitrobenzoic acid as material. Element analysis, IR and <sup>1</sup>HNMR of synthetic product were conformable to the chemical structure of 3,5-bis[acetyl(2,3-dihydroxypropyl) amino]-N-(2-hydroxyethyl)-2,4,6-triiodo-benzamide.

**KEY WORDS** CT contrast medium, benzamide, synthesis

非离子型 X-CT 造影剂有水溶性大、粘度小、渗透压低等优点,在临床应用中造影密度高、毒性低、耐受性好<sup>[1]</sup>,正逐步取代离子型造影剂。目前临床上使用的非离子型 X-CT 造影剂,主要有碘海醇、优维显、碘帕醇等,完全依赖进口。因而这些非离子型造影剂价格昂贵,难以普及使用。我们根据国产离子型 X-CT 造影剂泛影酸<sup>[2]</sup>的结构和非离子型 X-CT 造影剂碘海醇<sup>[3]</sup>的结构设计合成了一种非离子型 X-CT 造影剂——3,5-双(N-2,3-二羟丙基)乙酰胺基-N-(2-羟乙基)-2,4,6-三碘苯甲酰胺。与泛影酸相比,该化合物分子中有 5 个羟基,增加了水溶性,且将一般造影剂中的苯环 1 位的羧基改成酰胺等,使整个分子成为非离子型化合物。与其它非离子型 X-CT 造影剂相比,成本低、合成路线短、收率高等。合成反应路线见附图。

### 1 仪器和试剂

Yanadimoto 熔点仪(日本);Hitachi270-30 型红外



分光光度计(日本);意大利 1106 型元素分析仪;F<sub>x</sub>-90Q 型核磁共振仪。

苯甲酸(化学纯,上海试剂一厂);一氯化碘(化学纯,锡山市欧达助剂厂)。

### 2 实验操作

**2.1 3,5-二硝基苯甲酸(2)的制备:**在浓硫酸(120ml)中加入苯甲酸(24.4g,0.2mol),搅拌下滴加比重为 1.54 的发烟硝酸(60ml),滴加完毕,升温至 80℃,反应 60h

后,升温至 130℃,反应 5h。放置候冷,倒入 300g 碎冰和 300ml 水中,抽滤分出晶体。用水洗至无硫酸根,用 50% 乙醇浸洗一次。滤干,烘干得化合物(2)(32g, 75%),熔点 205 ~ 207℃,(文献<sup>[4]</sup>205 ~ 207℃)。

**2.2** 3,5-二硝基苯甲酸甲酯(3)的制备:在 500ml 反应烧瓶中加入化合物(2)(63.6,0.3mol),甲醇(240ml),搅拌溶解后加入浓硫酸(10ml),回流 24h。冷却,于冰箱内放置 12h,过滤,用甲醇重结晶,得化合物(3)(41g, 60.5%),熔点 107 ~ 109℃(文献<sup>[4]</sup>107 ~ 109℃)。

**2.3** 3,5-二硝基-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺(4)的制备:在 500ml 反应烧瓶中加入化合物(3)(45.2g,0.2 mol)、乙醇胺(13g,0.21mol)和甲醇(200ml)回流搅拌 60h。冷却,于冰箱内放置 12h,析出固体,用甲醇重结晶,得化合物(4)(43g,84%),熔点 142 ~ 144℃。元素分析 C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>,实测值%:C42.54, H3.69, N16.66; 计算值%:C42.35, H3.53, N16.47。

**2.4** 3,5-二氨基-N-(2-羟乙基)-2,4,6-三碘苯甲酰胺(5)的制备:在 500ml 反应烧瓶中加入化合物(4)(17g,0.04mol)和水(340ml),搅拌溶解,加热至 65℃,加入盐酸(6ml),分批加入还原铁粉(34g,0.6 mol),温度升至 80℃,继续搅拌 1h。趁热过滤,滤饼用热水(15ml×3)洗涤。合并滤液,调 pH 至 1,冷至 15℃,在搅拌下滴加一氯化碘(23g,0.14mol),在 20℃ 反应 1h,析出固体,过滤,水洗,用 50% 乙醇浸泡,过滤,干燥得化合物(5)(34g,88%),熔点:177 ~ 179℃。元素分析 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>I<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>,实测值%:C18.60, H1.74, N7.29; 计算值%:C18.87, H1.76, N7.33。IRν(KBr, cm<sup>-1</sup>):3290,1062(OH);3410(NH<sub>2</sub>);2850(CH<sub>2</sub>);1610,1570(苯环羰基)。

**2.5** 3,5-二乙酰胺基-N-(2-羟乙基)-2,4,6-三碘苯甲酰胺(6)的制备:在 250ml 反应烧瓶中加入化合物(5)(11g,0.019mol)和乙酸酐(80g),搅拌溶解,加入浓硫酸(2ml)。升温至 80℃,反应 3h。减压蒸除乙酸

酐。残留物用 100ml 甲醇溶解,于搅拌下滴加 NaOH (10N)溶液,30℃ 搅拌 24h。蒸干溶剂,水洗至 pH 值为 7,干燥,得化合物(6)(9g,71.5%),熔点:163 ~ 165℃。元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>I<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>,实测值%:C23.49, H2.13, N6.12; 计算值%:C23.74, H2.13, N6.39。IRν(cm<sup>-1</sup>):3200,1050(OH);2990(C-H);1643,1517(苯环羰基)。

**2.6** 3,5-双(N-2,3-二羟丙基)乙酰胺基-N-(2-羟乙基)-2,4,6-三碘苯甲酰胺(7)的制备:将化合物(6)(13.3g,0.02mol)溶于丙二醇(80ml),在搅拌下加入 50% 甲醇钠溶液(6.5g,0.06mol)和 3-氯-1,2-丙二醇(6.6g,0.06mol)。升温至 30℃,反应 60h,至薄层色谱表明反应完全,展开剂:氯仿-甲醇(7:3)。减压蒸除丙二醇后,残留物溶于 50ml 甲醇中,滤除不溶物,加水 100ml,用 732 阳离子交换树脂和 717 阴离子交换树脂除去溶液中的阳离子和阴离子,减压除去溶剂。残留物在乙醚中研磨,得白色固体。干燥得化合物(7)(8.2g,44.7%),熔点(155 ~ 165℃)。元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>I<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>,实测值%:C28.12, H3.25, N5.22; 计算值%:C27.74, H3.52, N4.98。IRν(kBr, cm<sup>-1</sup>):3210,1040(OH);2950,2900(C-H);1650,1562(苯环羰基)。<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):2.0(6H,s,CH<sub>3</sub>),3.1~3.7(12H,m,6×CH<sub>2</sub>),4.6~4.8(2H,m,2×CH),6.7(5H,s,5×OH),9.8~10.2(H,d,1×NH)。

## 参考文献

- 1 吴恩惠.介绍经肾排泄水溶性碘造影剂.中华放射学杂志,1992,26(2):131.
- 2 中国药典 1995 年版.二部.1995:316.
- 3 罗世能,谢敏浩,等.非离子型 X-CT 造影剂碘海醇的合成.中国医药工业杂志,1995,26(10):433.
- 4 Dictionary of Organic Compounds. 5th. ed. New York. Tronto: Chapman and Hall, 1982:2258.