

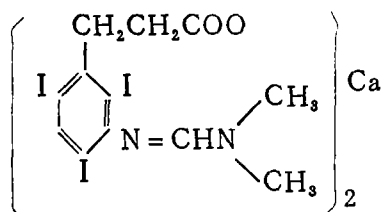
口服胆造影药——胆影脒钙的合成

化学系有机化学专业73届学员 潘永平 刘更明

严莲荷 黄归珠

指导教师 胡蕲慧 杨舜娟*

胆影脒钙 (Calcium Iopodate), 化学名 β -[3-(二甲氨基-甲叉氨基)2,4,6-三碘苯基]丙酸钙, 结构式如下:

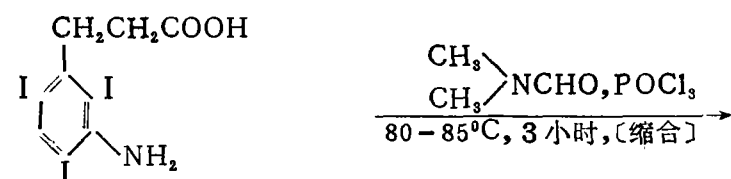
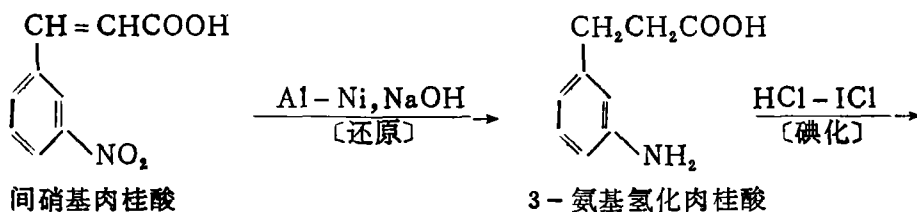
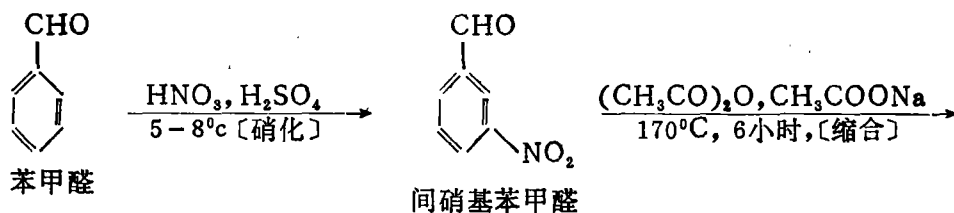
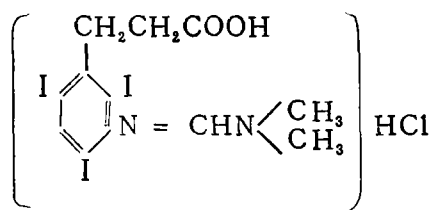


1959年西德Schering公司 A. Harwart 等⁽¹⁾最早报道 β -[3-(二甲氨基-甲叉氨基)2,4,6-三碘苯基]丙酸可作为胆造影药。1961年 K. H. Kimbel 等⁽²⁾报道其钙盐(即胆影脒钙)是良好的口服胆囊、胆道造影剂,并定商品名为 Solu-Biloptin。以后, Hans Priewe 等⁽³⁻¹¹⁾就胆影脒钙(或钠盐)的药性及对肝、肾细胞毒理作用等作了许多研究,证明比另一口服胆囊造影剂碘番酸(iopanic acid)的毒性低,造影效果更好,正常剂量对有肝、胆、肠、胃疾患的病人也安全。美国国家药典1970年版(Nationary Formulary)也有收载。我们和广州第一制药厂协作,立足于本国资源,从苯甲醛出发,制得国产胆影脒钙,总收率达17.7~23.6%。无论从原料来源,工艺简便,收率高,成本低等方面都比碘番酸好。1977年第一季度在广州市第一人民医院、中山医学院附属第一医院、军医大学、广东省人民医院等八间医院进行临床试验,147例造影效果良好,未见不良付作用,为目前较好的有生产前途的口服胆囊造影药。

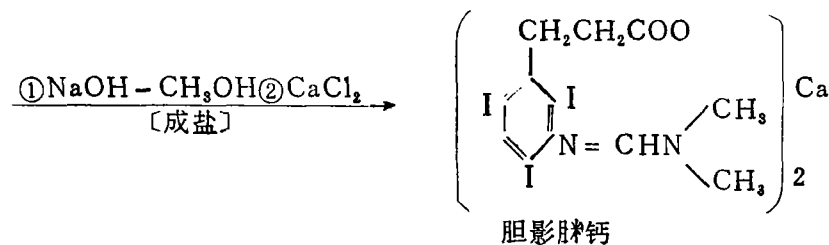
本文1976年6月1日收到

• 放大生产由许家鏞等在广州市第一制药厂中试室进行

合成路线

2,4,6-三碘-3-氨基
-氢化肉桂酸

胆影脒盐酸盐



操作方法**

一、硝化反应—间硝基苯甲醛的制备

名称, 规格	数量	克分子比	重量比
苯甲醛(化学纯)	20 克	1	1
硝酸(发烟, d1.50)	20 克	1.7	1
浓硫酸(工业, d1.84)	260 克	14.7	13

于干燥三颈瓶中加入浓硫酸, 外用冰盐浴, 搅拌下投入发烟硝酸, 待内温降至5℃以下滴加苯甲醛, 控制滴加速度使内温不超过8℃, 滴完后, 10℃左右搅拌1小时, 冰析, 抽滤, 冷的10%Na₂CO₃洗至近中性, 抽干, 空气中晾干得淡黄色间硝基苯甲醛粗品, m.p 54-58℃, 产率75~85%。

二、珀琴(Perkin)缩合—间硝基肉桂酸的制备^[12]

名称, 规格	数量	克分子比	重量比
间硝基苯甲醛(自制, m.p 54-58℃)	25 克	1	1
无水醋酸钠(化学纯)	20 克	1.46	0.8
醋酸酐(工业, bp 137-141℃)	35 克	2.06	1.4

于干燥三颈瓶中投入间硝基苯甲醛, 无水醋酸钠和醋酸酐, 开动搅拌, 油浴升温至170℃回流6小时, 停止反应, 稍冷, 趁热倒入水中, 抽滤, 水洗, 抽干, 得间硝基肉桂酸粗品。以粗品: 氨水: 乙醇: 活性炭 = 1: 4: 2: 0.15的配比重结晶, 以稀硫酸酸析, 将析出结晶抽干, 水洗, 95%乙醇洗, 得米黄色间硝基肉桂酸精品, m.p 192-198℃(文献192-194℃), 产率75-85%。

三、还原碘化反应—2,4,6-三碘-3-氨基-1-氯化肉桂酸的制备^[13-14]

名称, 规格	数量	克分子比	重量比
间硝基肉桂酸(自制, m.p 192-198℃)	5 克	1	1
氢氧化钠(工业)	10 克	10	2
铝镍合金(工业)	5 克		1
一氯化碘磷酸溶液(50%, d 1.67-1.71)	30 克	3.7	6

• • 全部熔点未经校正

将间硝基肉桂酸投入三颈瓶中，加25倍水，搅拌下投入NaOH，加热使溶，90—102℃间投入Al—Ni合金，加完后继续搅拌约20分钟(投铝镍合金后期可取反应液以浓盐酸测试还原是否完成)。反应完毕，滤去镍粉，滤液加约为总体积 $\frac{1}{2}$ 的浓盐酸酸化，加15%活性炭，搅匀，抽滤，得无色3-氨基氢化肉桂酸盐溶液。

将盐酸盐溶液投入三颈瓶中，以冰浴冷却至内温15℃以下，边搅拌边滴下ICl—HCl液，维持10—15℃，滴加毕，室温搅拌20分钟，升温至50℃，在50—60℃搅拌反应半小时，再升温至80℃，在80—95℃搅拌反应1小时，热水洗，2% NaHSO₃洗至无游离碘，水洗，抽干，干燥，得紫肝色2,4,6-三碘-3-氨基氢化肉桂酸(碘代物)粗品，产率70—80%，m.p 210—226℃。

碘代物以冰醋酸或二氯乙烷重结晶得精品，m.p 233—234℃(文献 232.5~233.5℃)，红外光谱图见图1。

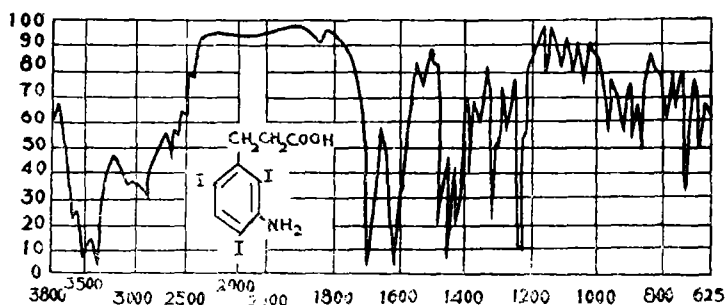


图 1

四、缩合、胆影腺钙的制备⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

名称, 规格	数量	克分子比	重量比
碘代物(自制, m.p 210—226℃)	5.4克	1	1
三氯氧磷(工业, d 1.7116)	2ml	2.2	0.63
N, N-二甲基甲酰胺(D.M.F)(化学纯)	5ml	6.5	0.88
氯苯(工业, d 1.1066)	100ml		

在干燥三颈瓶中投入碘代物，氯苯(或甲苯)，DMF，开动搅拌，加热使溶，投入POCl₃，在内温75—85℃间搅拌回流反应3小时，静置，倾去上层液，留固体产物在瓶中用水洗，抽滤，再水洗，丙酮洗，抽干，干燥得白色盐酸盐粗品，产率75%，m.p 256—263℃。

用NaOH—CH₃OH液将粗品溶解，调PH8，过滤，滤液用稀盐酸酸化至

PH1~2, 析出白色细结晶, 静置, 抽滤, 水洗, 丙酮洗, 干燥得盐酸盐精品, m.p 261-263°C(文献263°C), 精制率76%, 红外光谱图见图2.

用NaOH-CH₃OH液将精品溶解, 调PH8, 加入2%CaCl₂液, 即析出白色的胆影脒钙, 抽滤, 蒸馏水洗, 空气中晾干, 产率80%, 红外光谱图见图3, 图4⁽¹⁷⁾.

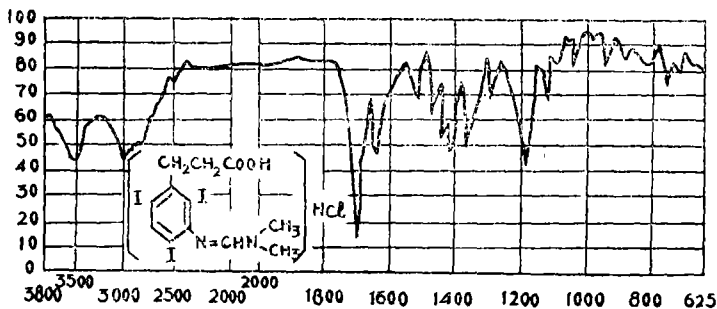


图 2

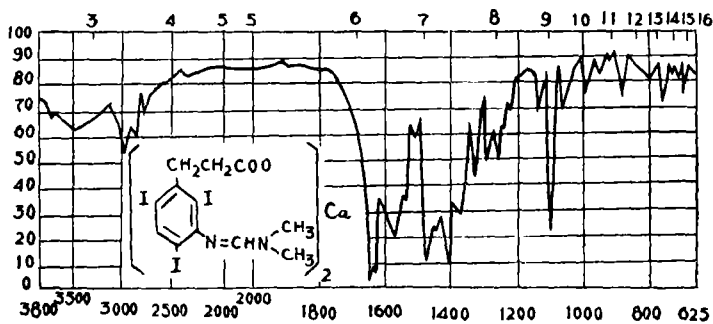
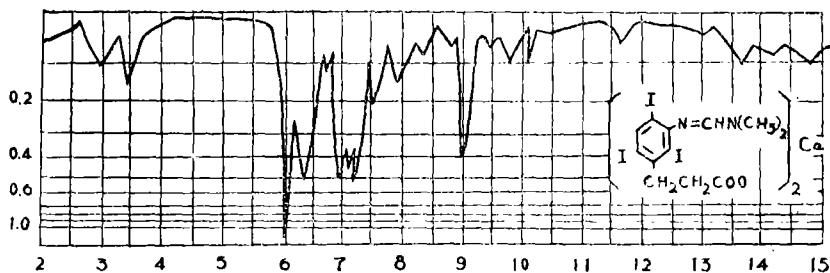


图 3



胆影脒钙 标准图

图 4

讨 论

1、在柏琴(Perkin)缩合反应中,我们结合生产实际,将原文献回流时间从13小时试验缩短为6小时,并将精制方法改进(原文献要精制三次),所得产品无论产量或质量(熔点)都比原文献高,除精制方法外,我们认为与间硝基苯甲醛质量有关。

2、碘化反应中ICl用量虽提高到3.7克分子,产率仍比原文献低,再提高至4.5克分子,产率未见显著升高,今后在反应条件上还待进一步摸索。

3、碘化物熔点只要在210°C以上,可省去精制,直接进行下步缩合反应,缩合率虽比原文献低,但从精制工作麻烦,损失大,耗用溶剂多等方面综合来看,还是合算的。

4、缩合反应中以氯苯代替原文献用的价格昂贵的邻二氯苯是可取的,用量也可以大大减少(比原文献约少一倍),但产率偏低些。

5、我们曾将缩合得到的盐酸盐粗品(m.p261-264°C)不经精制,直接转成钙盐,也得到药检完全合格的产品,这样,胆影胖钙总收率可以提高为25.7~33.9%,简化了工艺,降低了成本。

参 考 文 献

- [1] C.A. 54, 9104g; A. Harwart 等: Arch, exptl. Pathol. Pharmakol. 237, 186-93 (1959).
- [2] C.A. 55, 21358_a; K. H. Kimbel 等: Acta. Radiol. 55, 305-14 (1961).
- [3] C.A. 56, 4880_a; Ger. 1,076, 864.
- [4] C.A. 60, 13754d.
- [5] C.A. 62, 2160_a.
- [6] C.A. 66, 64262g; H.J. Gombert 等: Fortschr. Gebi. Roentgenstr. Nuklearmed. 105(5),727-33 (1966)(Ger).
- [7] C.A. 67, 42531n.
- [8] C.A.70, 10321q.
- [9] C.A. 74, 97865_s; Mudge, Gilbert H 等: Proc. Soc. Eex. Biol. Med. 1971 136(1), 309-12 (Eng).
- [10] C.A. 75, 18431_s.
- [11] C.A. 75, 47373_n.
- [12] H. 盖尔曼 A.勃拉特編 科学出版社. 有机合成 第一集 320-321.
- [13] C.A. 52, 19965_n.
- [14] Brit. 752,097.
- [15] Ger(East) 26,918.
- [16] Pharmazie 16 (8) 389-95 (1961)(Ger).
- [17] J. Assoc. Offic. Agr. Chemists. 47(5), 957. (1964).