

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 853854 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **853854**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.10.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.10.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.04.1986**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.10.1984 FR 8415494

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Guerbet S.A., 16-24 Rue Jean-Chaptal 93609 Aulnay-sous-Bois Cedex, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Dugast-Zrihen, Maryse, France, RANSKA, (FR)

2 •Meyer, Dominique, France, RANSKA, (FR)

3 •Guillemot, Michel, France, RANSKA, (FR)

4 •Lautrou, Jean, France, RANSKA, (FR)

5 •Bonnemain, Bruno, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Joditriaminobentseeniyhdisteet, menetelmäniiden valmistamiseksi ja niiden käyttö röntgensäteiden varjoaineina.

Joditriaminobenzénföreningar, förfarande för deras framställning och deras användning som kontrastmedel för röntgenstrålar.

Joditriaminobentseeniyhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö röntgensäteiden varjoaineina

Tämä keksintö kohdistuu yhdisteisiin, jotka ovat
5 käyttökelpoisia röntgensäteiden varjoaineina.

Jodibentseeniyhdisteitä, joissa on lukuisia jodiatomeja bentseeniytimessä - yleensä 3 jodiatomia bentseeniydintä kohti - ja erilaisia muita substituentteja, on käytetty pitkän aikaa röntgensäteiden varjoaineina.
10 Kyseiset muut substituentit ovat farmakologisesti hyväksyttäviä ryhmiä, joiden ansiosta yhdisteitä voidaan antaa ihmisille ja eläimille. Näiden substituenttien valinta-perusteena yleensä on toisaalta, että saataisiin riittävän vesiliukoisia yhdisteitä, jotta yhdisteet voitaisiin
15 antaa vesiliuoksissa, ja toisaalta, että saataisiin yhdisteitä, joita ihmisen elimistö riittävästi sietää.

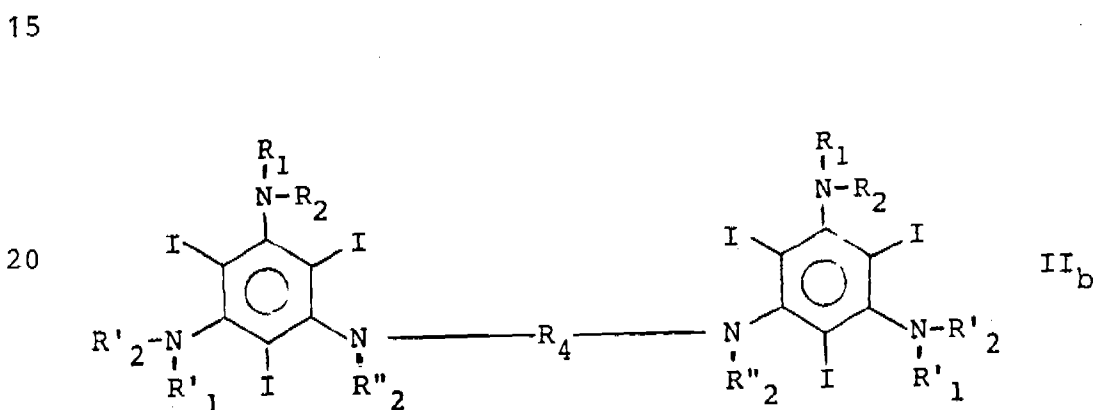
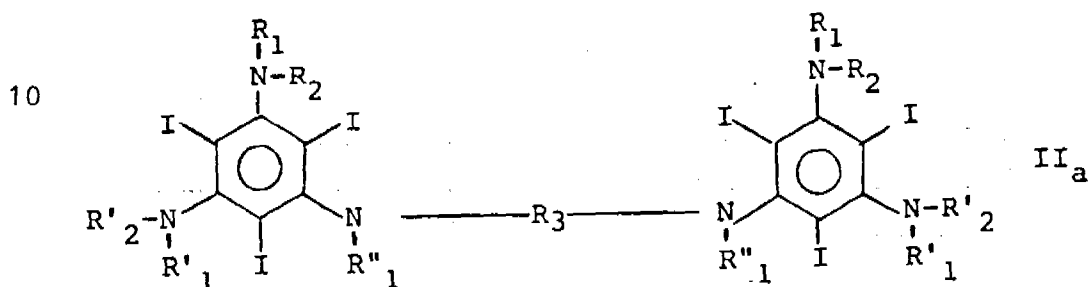
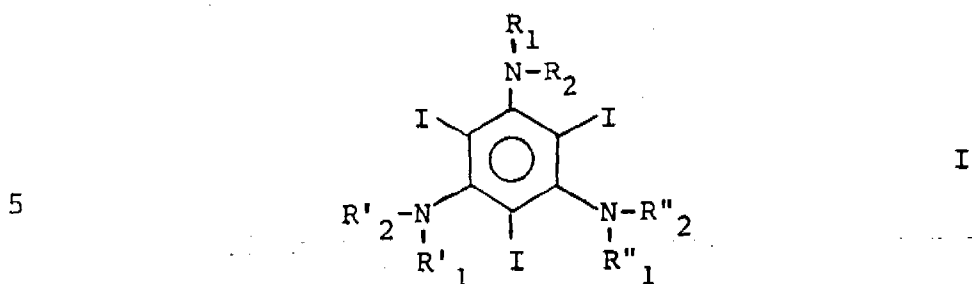
Tätä tarkoitusta varten on ehdotettu ei-ionisia rakenteita, esim. jodibentseeniyhdisteitä, joissa on ei-ionisia substituentteja.

20 Täten patentissa FR-A-2 053 037 esitetään karbamoyylijodibentseeniyhdisteitä, joissa on yhteensä ainakin yksi N-hydroksialkyyli-ryhmä ja ainakin kaksi hydroksiryhmää.

Havainnollisena yhdisteenä tästä ryhmästä on
25 metritsamidi, jolla kuitenkin on havaittu olevan rajoitettu stabiilisuus.

Tämän keksinnön tarkoituksena on saada aikaan uusia ei-ionisia yhdisteitä, joita ihmisen elimistö sietää hyvin ja jotka ovat riittävän stabiileja vesiliuoksissa ja joita voidaan helposti valmistaa alhaisin
30 kustannuksin.

Niinpä esillä oleva keksintö kohdistuu yhdisteisiin, joilla on kaava:



25 joissa R_1 , R'_1 ja R''_1 ovat toisistaan riippumatta vety-
atomi, C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, C_{1-4} -hydroksialkyyli-ryhmä,
 C_{1-6} -polyhydroksialkyyli-ryhmä, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -hydrok-
sialkyyli-ryhmä tai C_{1-4} -hydroksialkoksi- C_{1-4} -alkyyli-
ryhmä,

30 R_2 , R'_2 ja R''_2 ovat toisistaan riippumatta asyyli-ryhmä,
jolla on kaava $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-R}_5$, jossa R_5 on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä,

C_{1-4} -hydroksialkyyli-ryhmä, C_{1-6} -polyhydroksialkyyli-
ryhmä tai C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä,

35 R_3 on diasyyli-ryhmä, jolla on kaava $\text{-CO-R}_6\text{-CO-}$, jossa
 R_6 on yksinkertainen sidos, C_{1-4} -alkyleeni-ryhmä,

C_{1-4} -hydroksialkyleeniryhmä, C_{1-4} -polyhydroksialkyleeniryhmä tai C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyleeniryhmä,

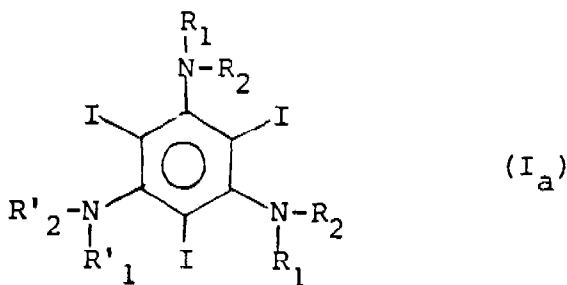
R_4 on kaavan $-\text{CH}_2-\text{R}_6-\text{CH}_2$ mukainen ryhmä, jossa R_6 :lla on yllä esitetty merkitys.

5 Esimerkkejä ryhmistä R_1 , R'_1 ja R''_2 ovat: $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$.

Esimerkkejä ryhmistä R_2 , R'_2 ja R''_2 ovat: $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,
10 $-\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$, glykonyyli, $-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{CH}_3$.

Helpoimman synteesin vuoksi edullinen ryhmä kaavan I mukaisista yhdisteistä muodostuu kaavan Ia mukaisista yhdisteistä

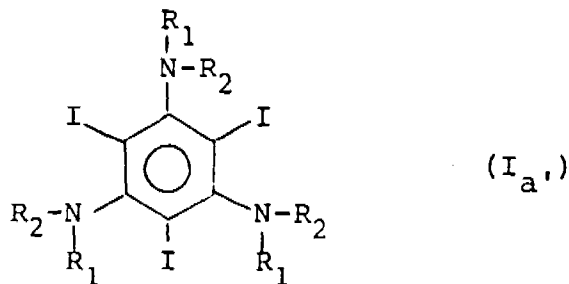
15



20

ja erityisesti kaavan I_a, mukaisista symmetrisistä yhdisteistä

25

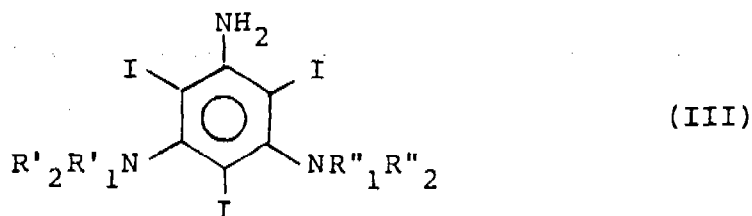


30

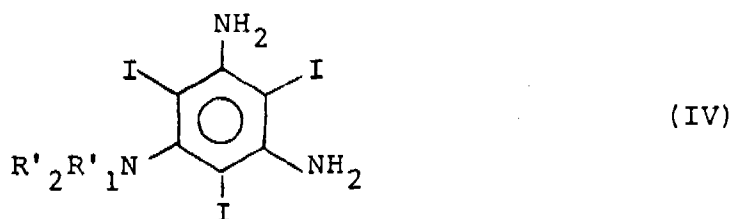
joissa R_1 , R'_1 , R_2 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin yllä.

Toisaalta toinen edullinen yhdisteryhmä, ominaisuuksiensa perusteella, muodostuu kaavan I mukaisista
35 yhdisteistä, joissa ainakin yksi kussakin typpiatomissa olevista substituentteista sisältää ainakin yhden hydroksitai alkoksiryhmän.

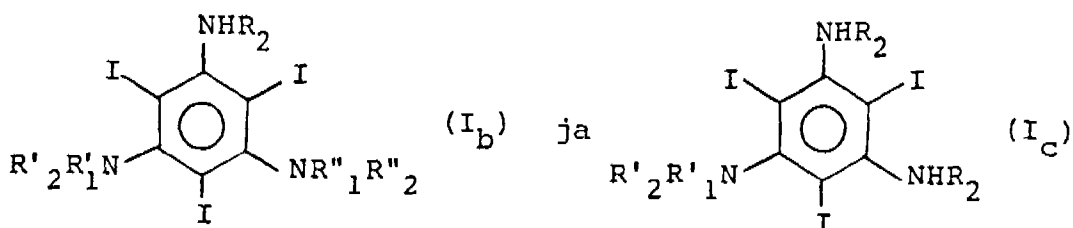
Yleisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa asyloimalla asylointireagenssilla $R_5\text{-CO-Z}$ (jossa Z on kloriditähde tai -O-CO-R_5) yhdiste, jolla on kaava



10 jossa R'_1 , R''_1 , R'_2 ja R''_2 merkitsevät samaa kuin edellä, tai vastaavia ryhmiä, joissa hydroksiryhmät on suojattu, ja yhdisteitä, joilla on kaava:



20 jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä tai vastaavia ryhmiä, joissa hydroksiryhmät on suojattu, jolloin saadaan vastaavasti seuraavien kaavojen mukaiset yhdisteet



Haluttaessa tätä reaktiota voi seurata hydroksiryhmiä suojaavien ryhmien poisto ja/tai alkylointi alkyloivalla aineella $R_1\text{-Z'}$ (jossa R_1 on edellä määriteltä ja muu
35 kuin vety, ja Z' on labiili ryhmä kuten halogeeni), jolloin saadaan kaavan I tai I_a mukainen yhdiste.

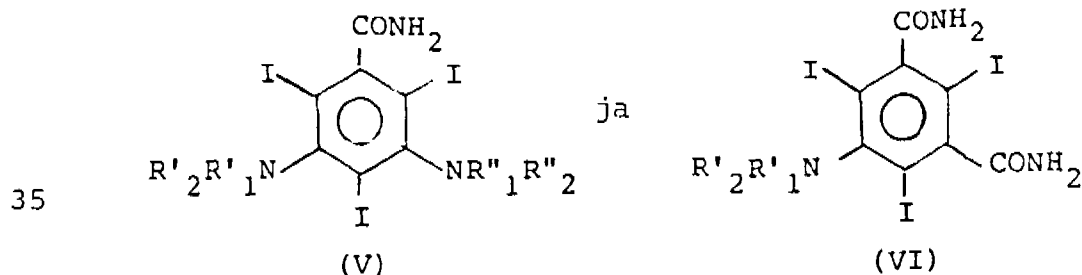
Käytettävä asylointiaine on happokloridi tai happo-
anhydridi, jolloin ryhmässä R_2 olevat hydroksiryhmät on
suojattu. Reaktio suoritetaan vedettömässä väliaineessa,
mahdollisesti polaarissa liuottimessa, edullisesti
5 lämpötilassa välillä -10°C - 100°C , riippuen käytettä-
vistä reagensseista.

Alkylointiaineisiin kuuluvat kloori-, bromi- tai
jodijohdannaiset. Alkylointireaktio voidaan suorittaa
vesipitoisessa tai orgaanisessa liuottimessa, emäksen
10 kuten NaOH:n , KOH:n , $\text{K}_2\text{CO}_3\text{:n}$, NAH:n , MeONa:n läsnä-
ollessa. Mahdollisesti polyhydroksialkyyli, ryhmä R_1
voi olla mukana prekursorina (oksiraani tai tyydyttymätön
hiilivetyryhmä kuten allyyliryhmä, joka sitten hapetetaan
polyhydroksialkyyli-ryhmäksi). Reaktio voidaan myös suo-
15 rittaa katalyyttisissä olosuhteissa, faasinsiirrolla.

Tällaiset hydroksiryhmät voidaan suojata ester-,
asetaali-, eetteriryhmien muodossa. Jos hydroksiryhmät
on suojattu, suojaus poistetaan alkylointireaktion
jälkeen.

20 On huomattava, että tämän keksinnön mukaisessa
menetelmässä on mahdollista käyttää halpoja hydrofiilisiä
lähtöaineita, kuten klooripropaani-2,3-diolia tai epi-
kloorihydriiniä. Lisäksi kun valmistetaan symmetrisiä
yhdisteitä (yhdisteet Ia'), tällaiset lähtöaineet voi-
25 daan lisätä trialkyloimalla synteessin viimeisessä vai-
heessa, jolloin hydrofiilisten yhdisteiden puhdistuksessa
aiheutuvat ongelmat vähenevät.

Kaavojen III ja IV mukaisia aminoyhdisteitä voi-
daan valmistaa vastaavista bentsamideista, joilla on
30 kaava:

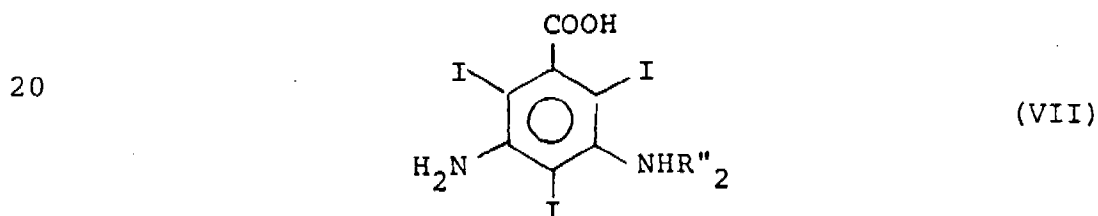


Hofmann-tyyppisellä uudelleenjärjestelyreaktiolla.

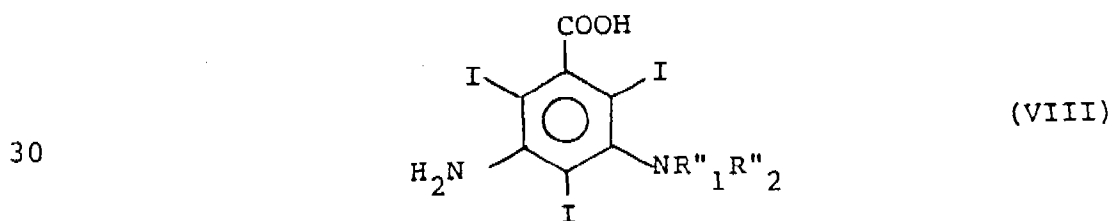
Edulliset reagenssit tähän reaktioon ovat seuraavat: natriumhypobromiitti, natriumhypokloriitti, natriumbromimetoksidi, lyijytetra-asetaatti. Steeriset esteet, jotka aiheutuvat bentsamidin orto- ja orto'-asemissa olevista jodiatomeista, rajoittavat epäpuhtauksien määrää, joita tavallisesti muodostuu tässä reaktiossa, erityisesti renkaan parasiittisia halogenointireaktioita ja isosyanaattiryhmien dimerisaatioita, jolloin saadaan jodiamiineja erittäin hyvillä saannoilla (>90 %).

Kaavojen V ja VI mukaisia bentsamideja voidaan valmistaa tavanomaisilla reaktioilla aromaattisista happoklorideista, joissa on kolme jodiatomia, bentsoe- tai isoftaaliestereistä, joissa ei ole jodia, dinitro- bentsoe- tai nitroisoftaalihapoista.

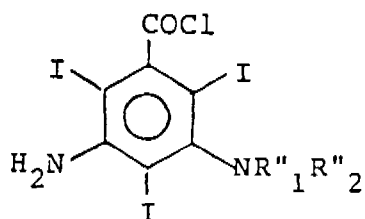
Erityisesti kaavan V mukaisia bentsamideja voidaan valmistaa seuraavan kaavan mukaisesta yhdisteestä:



25 alkyloimalla, jolloin saadaan kaavan VIII mukainen yhdiste:

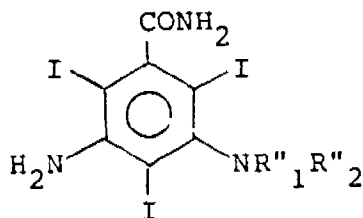


muuttamalla kyseinen yhdiste VIII happokloridiksi:



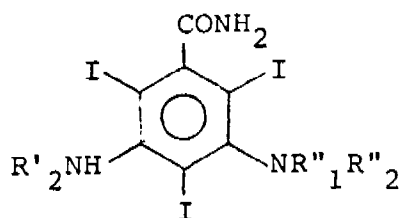
(IX)

muuttamalla yhdiste IX seuraavan kaavan mukaiseksi
bentsamidiksi:



(X)

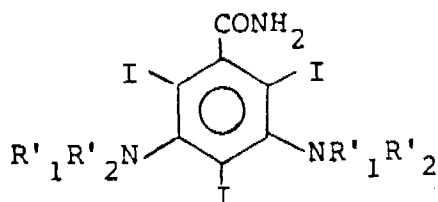
alkyloimalla yhdiste X, jolloin saadaan seuraavan kaavan
mukainen bentsamidi:



(XI)

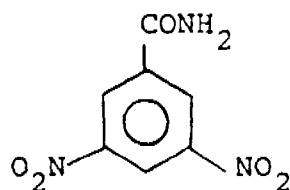
ja alkyloimalla yhdiste XI, jolloin saadaan kaavan V
mukainen bentsamidi.

Kaavan V mukaisia bentsamideja, joissa on kaksi
identtistä substituenttia, nimittäin seuraavan kaavan
mukaisia bentsamideja:



(Va)

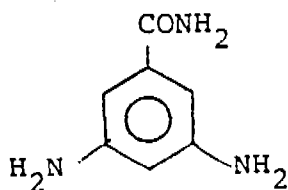
voidaan valmistaa seuraavan kaavan mukaisesta yhdis-
teestä:



(XII)

5

pelkistämällä seuraavan kaavan mukaiseksi yhdisteeksi:

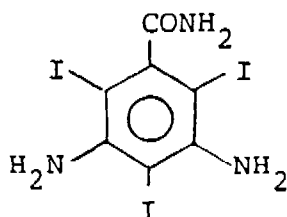


(XIII)

10

jodaamalla kaavan XIII mukainen yhdiste, jolloin saadaan
seuraavan kaavan mukainen yhdiste

15

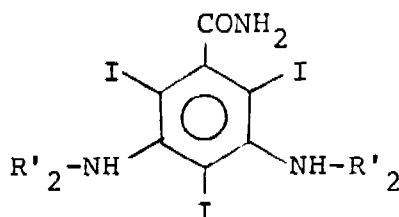


(XIV)

20

asyloimalla kaavan XIV mukainen yhdiste, jolloin saadaan
seuraavan kaavan mukainen yhdiste

25



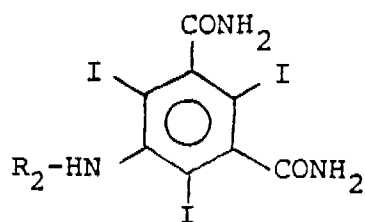
(XV)

ja mahdollisesti alkyloimalla kaavan VI mukainen yhdiste
kaavan Va mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan VI mukaisia bentsamideja voidaan valmistaa
5-nitroisofthaalihaposta esteröimällä dimetyyliesteriksi,
muuttamalla kyseinen esteri 5-nitroisofthaalamidiksi,
pelkistämällä tämä 5-aminoisofthaalamidiksi ja jodaamalla
saatu yhdiste, asyloimalla saatu jodiyhdiste kaavan XVI
mukaiseksi yhdisteeksi:

35

5

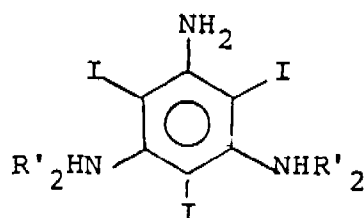


(XVI)

ja mahdollisesti alkyloimalla.

Seuraavan kaavan mukaisia aminoyhdisteitä:

10

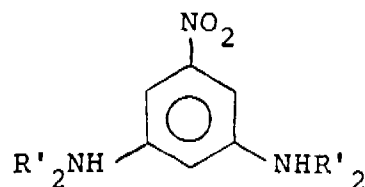


(IIIa)

15

voidaan myös valmistaa 3,5-diamino-1-nitrobenseenistä asyloimalla seuraavan kaavan mukaiseksi yhdisteeksi:

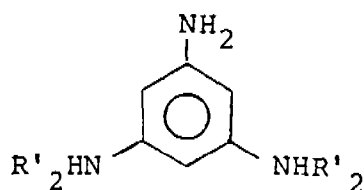
20



(XVII)

pelkistämällä yhdiste XVII vastaavaksi amiiniksi

25

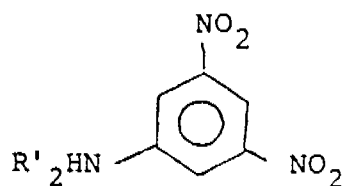


(XVIII)

30

ja jodaamalla.

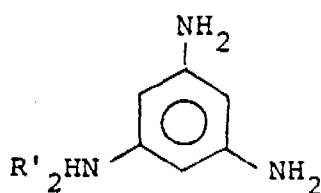
Samalla tavalla kaavan IV mukaisia aminoyhdisteitä voidaan valmistaa 3,5-dinitroaniliinista asyloimalla seuraavan kaavan mukaiseksi yhdisteeksi



(XIX)

5

pelkistämällä kaavan XX mukaiseksi diamiiniksi:



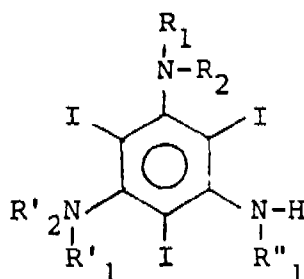
(XX)

10

jodaamalla yhdiste XX, ja mahdollisesti alkyloimalla.

15

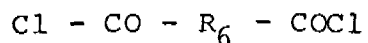
Kaavan IIa mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:



(XXI)

20

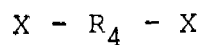
25 jossa R_1 , R'_1 , R''_1 , R_2 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin yllä, reagoida diasyyloivan aineen kanssa, jolla on kaava:



(XXII)

30

Kaavan IIb mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R''_1 on vety, reagoida diasyyloivan aineen kanssa, jolla on kaava:



(XXIII)

35

jossa X on Cl, Br tai I.

Tämä keksintö käsittää myös röntgensäteiden varjoaineen, jossa on ainakin yhtä kaavan I, IIa ja/tai IIb mukaista yhdistettä.

Tämä varjoaine on käyttökelpoinen ihmisillä ja
5 eläimillä käytettäessä röntgensäteitä.

Tämän keksinnön mukaisen varjoaineen edullinen farmakologinen muoto on yhdisteiden vesipitoiset liuokset.

Vesipitoinen liuos sisältää tavallisesti yhteensä
5-100 g yhdistettä 100 ml kohti, ja tällaisten liuosten
10 injektoitava määrä vaihtelee välillä 1 ml - 1000 ml.

Tällaisia valmisteita voidaan antaa millä tahansa tavanomaisella tavalla, jota käytetään jodipitoisten ei-ionisten varjoaineiden yhteydessä, tyypillisesti lukinkalvon alaisessa tilassa ja parenteraalisesti
15 (laskimonsisäisesti, valtimonsisäisesti jne.).

Seuraavassa on esimerkki keksinnön mukaisesta valmisteesta.

Valmiste

Esimerkin 3 mukaista yhdistettä	50 g
20 Injektoitaviin valmisteisiin tarkoitettua vettä, riittävästi, jotta saadaan	100 ml

Seuraavat esimerkit valaisevat tämän esimerkin mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Kyseisissä esimerkeissä yhdisteet on karakteri-
25 soitu ohutkerroskromatografian avulla käyttäen levyjä, jotka sisältävät Silicagel 60 F 254 Merck:a, ja käyttäen seuraavia eluentteja:

Eluentti 1	Metanoli/dikloorimetaani (2:3)
Eluentti 2	Tolueeni/metyylietyyliketoni/muurahais-
30 happo (60:25:25)	
Eluentti 3	Kloroformi/metanoli/NH ₄ OH (6:4:0,1)
Eluentti 4	Dioksaani/vesi/NH ₄ OH (90:10:10)
Eluentti 5	Etyyliasetatti/isopropanoli/NH ₄ OH (55:35:20)
35 Eluentti 6	Dikloorimetaani/metanoli (90:10)
Eluentti 7	Dikloorimetaani/metanoli (80:20)
Eluentti 8	Butanoli/vesi/etikkahappo (50:25:11)

Esimerkeissä ^1H NMR-spektri ajettiin Varianin laitteella taajuudella 60 MHz.

- Kemialliset siirtymät, jotka on esitetty yksikkönä ppm, on määritetty suhteessa tetrametyylisilaaniin, jota on käytetty sisäisenä standardina.

Esimerkki 1

2,4,6-trijodi-1,3,5-triasetamidobentseenin valmistus (ensimmäinen menetelmä)

a) metyyli-3,5-dinitrobentsoaatin valmistus

- 10 Suspensioon, joka sisälsi 214 g (1 mooli) 3,5-dinitrobentsoehappoa 930 ml:ssa vedetöntä metanolia, lisättiin tipoittain 9 ml väkevää rikkihappoa. Sitten reaktioseos kuumennettiin 70°C :seen 15 tunniksi; kiteytynyt metyyliesteri suodatettiin, jonka jälkeen sitä
15 pestiin pienellä määrällä metanolia (saanto: 84 %).

Sulamispiste = 112°C (kirjallisuus: 113°C)

TLC Eluentti 1 Rf = 0,87

b) 3,5-dinitrobentsamidin valmistus

- 113 g (0,53 moolia) metyyli-3,5-dinitrobentso-
20 aattia liuotettiin 225 ml:aan CHCl_3 :a, johon lisättiin 565 ml 28 % ammoniakkaa. Kaksifaasisysteemiä sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioväliaineesta saostunut amidi suodatettiin ja pestiin vedellä (saanto: 82 %).

- 25 Sulamispiste = 182°C (kirjallisuus: 183°C)

TLC Eluentti 2 Rf = 0,6

c) 3,5-diamino-2,4,6-trijodibentsamidin valmistus

- 15 g (0,0284 moolia) 3,5-dinitrobentsamidia ja
0,1 g 5 % palladiumhiiltä suspendoitiin autoklaavissa
30 125 ml:aan metanolia. Suspensiota hydrattiin 3×10^5 Pa:n paineessa ja 70°C :een lämpötilassa. Katalyytti suodatettiin pois; saatu liuos lisättiin seokseen, joka sisälsi 125 ml vettä ja 18 ml väkevää kloorivetyhappoa. Sitten lisättiin tipoittain 46 ml jodikloridia (jodipitoisuus:
35 70 %) 60°C :ssa. Seoksen annettiin seistä yön yli huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen saostuma suodatettiin,

pestiin vedellä, bisulfiittiliuoksella, ja jälleen vedellä (saanto: 91 %).

Jodipuhtaus: 100,4 %

Sulamispiste > 300°C (hajoten)

5 TLC: Eluentti THF Rf = 0,92

Eluentti 2 Rf = 0,48

¹H NMR-spektri (DMSO-D₆) 5,9, s (NH₂, 4H) 2s 7,3 -
7,5 (2H CONH₂) katoaa D₂O:lla

10 d) 3,5-di(N-asetyyliamino)-2,4,6-trijodibents-
amidin valmistus

41 g (0,0775 moolia) 3,5-diamino-2,4,6-trijodibentsamidia lisättiin (80°C:ssa) liuokseen, joka sisälsi 100 ml etikkahappoa ja 25 ml asetanhydridiä. Sitten lisättiin 2,2 ml väkevää rikkihappoa tipoittain ja reaktioseos lämmitettiin 110°C:seen. Kun reaktio oli jatkunut 10 minuuttia, suspensio jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 100 ml:aan vettä. Saatu saostuma suodatettiin ja liuotettiin uudelleen 2N natriumhydroksidiliuokseen. Liuoksesta poistettiin väri hiilimustalla, jonka jälkeen se tehtiin happamaksi laimealla HCl:lla.

3,5-di(N-asetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsamidi saostui välittömästi. Suodatuksen jälkeen tuote pestiin vedellä ja kuivattiin 80°C:ssa (saanto: 84 %).

Jodipuhtaus: 96 %

25 TLC Eluentti THF Rf = 0,56

e) 3,5-di(N-asetyyliamino)-2,4,6-trijodianiliinin
valmistus

20 g (0,0326 moolia) 3,5-di(N-asetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsamidia liuotettiin juuri valmistettuun 30 natriumhypobromiittiliuokseen (250 ml:sta vettä, 6,5 g:sta natriumhydroksidia ja 1,9 ml:sta bromia) 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se kuumennettiin 70°C:seen 5 tunniksi.

35 Kun seos oli seissyt yön yli huoneen lämpötilassa, saatu saostuma suodatettiin ja pestiin vedellä. Saanto: 90 %.

Jodipuhtaus: 99 %

TLC Eluentti THF $R_f = 0,77$

Infrapunaspektri vahvasti kyseessä olevan halutun tuotteen.

5 f) 2,4,6-trijodi-1,3,5-triasetamidobentseenin valmistus

31 g (0,053 moolia) 3,5-di(N-asetyyliamino)-2,4,6-trijodianiliinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 31 ml etikkahappoa ja 10 ml asetanhydridiä 80°C:ssa. Kun vielä
10 oli lisätty tipoitain 2 ml väkevää rikkihappoa, liuoksen annettiin seistä muutamia minuutteja 105°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin veteen. Saatu saostuma suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Saanto: 97 %.

15 Jodipuhtaus: 98 %

IR- ja NMR-spektrit olivat vastaavia

TLC Eluentti 3 $R_f = 0,84$

Esimerkki 2

20 2,4,6-trijodi-1,3,5-triasetamidobentseenin valmistus

a) metyyli-5-nitroisoftalaatti

1,5 moolia (320 g) 5-nitroisoftaalihappoa liuotettiin 1,4 l:aan metanolia ja 13 ml:aan väkevää rikkihappoa.

25 Reaktioseosta refluksoitiin 10 tuntia.

Esterin asteettaisen kiteytymisen jälkeen tuote suodatettiin ja kuivattiin uunissa 70°C:ssa.

Sulamispiste = 123°C

TLC Eluentti 4 $R_f = 0,9$

30 Eluentti 5 $R_f = 0,9$

b) 5-nitroisoftaalamidin valmistus

25 g metyyli-5-nitroisoftalaattia (0,105 moolia) suspendoitiin 250 ml:aan metanolia ja 80 ml:aan 10N ammoniakkia, ja seosta kuumennettiin 40°C:ssa 16 tuntia.

35 Saatu tuote imusuodatettiin ja pestiin metanolilla.

Saanto = 73 %

TLC Eluentti 4 $R_f = 0,8$

Sulamispiste = 225°C .

c) 2,4,6-trijodi-5-amino-isoftaalamidin valmistus

- 10 g (0,048 moolia) 5-nitroisoftaalamidia suspen-
 5 doitiin 400 ml:aan vettä ja 50 ml:aan 5N kloorivetyhappoa,
 jonka jälkeen seosta hydrattiin 1 tunti huoneen lämpö-
 tilassa paineessa 3×10^5 Pa palladium-hiilen läsnäollessa.
 Katalyytin suodattamisen jälkeen hydrattu neste suoraan
 jodattiin lisäämällä tipoittain 70°C :ssa 34,8 ml jodi-
 10 kloridia (70 % I_2 -pitoisuus). Reaktioseosta sekoitettiin
 edelleen 48 tuntia 70°C :ssa. Kun seos oli jäähdytetty
 huoneen lämpötilaan, trijodiamiini imusuodatettiin, pes-
 tiin vedellä laimennetulla bisulfiitilla, ja sitten kui-
 vattiin uunissa 80°C :ssa.

15 Saanto = 85 %

TLC Eluentti 5 $R_f = 0,5$

Eluentti 2 $R_f = 0,45$

Jodipuhtaus = 98 %

Yhdenmukainen infrapunaspektri.

20 d) 2,4,6-trijodi-5-asetamidoisoftaalamidin val-
 mistus

- 16 ml (0,224 moolia) asetyylikloridia lisättiin
 tipoittain suspensioon, joka sisälsi 64 g 2,4,6-trijodi-
 5-aminoisoftaalamidia 120 ml:ssa vedetöntä dimetyyli-
 25 asetamidia.

- Reaktion kuluessa lämpötila nousi 35°C :seen.
 Kun lähtöaine oli liuennut täydellisesti, asyloitu tuote
 saostui asteettain. Saostuma imusuodatettiin, pestiin
 vedellä ja asetonilla, ja sitten kuivattiin 16 tuntia
 30 uunissa 70°C :ssa.

Saanto = 89 %

Jodipuhtaus: 98,5 %

TLC Eluentti 2 $R_f = 0,3$

Eluentti $\text{CHCl}_3/\text{CH}_2\text{OH}$ (60:40) $R_f = 0,65$

- 35 Infrapunaspektri oli yhdenmukainen.

e) 2,4,6-trijodi-5-asetamido-1,3-diaminobentseenin valmistus

14 g (0,023 moolia) 2,4,6-trijodi-5-asetamido-
isofthaalamidia lisättiin natriumhypobromiitin liuokseen
5 (0°C:ssa), joka oli juuri valmistettu lisäämällä 2,36 ml
bromia 460 ml:aan 1N natriumhydroksidia. Reaktioseosta
sekoitettiin 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka
jälkeen sitä kuumennettiin 70°C:ssa 5 tuntia. Reaktio-
tuote saostui hitaasti. Kun reaktioseos oli jäähtynyt
10 huoneen lämpötilaan, tuote suodatettiin imun avulla,
pestiin vedellä ja kuivattiin uunissa 70°C:ssa.

Saanto = 59,2 %

Toinen annos saatiin saostamalla kloorivetyhapolla.

Kokonaissaanto = 81 %

15 Jodipuhkaus = 99,7 %

Happamuuden määrittäminen natriummetoksidilla: 100,1 %

TLC Eluentti 2 Rf = 0,65

Infrapunaspektri oli yhdenmukainen.

20 f) 2,4,6-trijodi-1,3,5-triasetamidobentseenin valmistus

Suspensioon, joka sisälsi 7,1 g (2,4,6-trijodi-5-
asetamido-1,3-diaminobentseeniä 14 ml:ssa DMAC:a, lisät-
tiin tipoittain 3,8 ml CH₃COCl:a.

16 tunnin reaktioajan jälkeen tuote, joka oli
25 saostunut reaktioväliaineesta, imusuodatettiin, pestiin
eetterillä ja sitten vedellä DMAC:n ja muodostuneen etik-
kahapon poistamiseksi.

Saanto = 83 %

Jodipuhkaus = 97,6 %

30 TLC Eluentti 2 Rf = 0,25

Eluentti 3 Rf = 0,84

Esimerkki 3

2,4,6-trijodi-1,3,5-tris/ $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyy-
li)asetamido/bentseenin valmistus (ensimmäinen
35 menetelmä)

10 g (0,016 moolia) 2,4,6-trijodi-1,3,5-triaset-

amidobentseeniä liuotettiin liuokseen (40°C:ssa), joka sisälsi 100 ml vettä ja 4 g natriumhydroksipellettejä. Reaktioseokseen lisättiin tipoittain klooripropaani-2,3-diolia (11 ml). Reaktiota jatkettiin 5 tuntia 70°C:ssa
 5 samalla sekoittaen, jonka jälkeen saatu suspensio väkevöitiin kuiviin, jonka jälkeen se sekoitettiin isopropyylialkoholiin. Saostuma erotettiin suodattamalla, sitten puhdistettiin veteen liuottamisen jälkeen deionisoidulla peräkkäisillä perkolaatioilla H^+ - ja OH^- -hartsien
 10 läpi (Amberlite 77 ja 78). Haihduttamalla liuos kuiviin saatiin valkoista ainetta, kuivauksen jälkeen saanto oli 52 %.

Jodipuhtaus = 97 %

TLC Eluentti 3 R_f = 0,56 ja 0,38 (lähellä 2 isomeeria)

15 Massaspektrometria (FAB): Massapiikki 850 (MH^+)

1H NMR-spektri (DMSO D_6 + D_2O)

2s 1,90, 2,4 ($COCH_3$, 9H)

m 3,5 ($CH_2-CH-CH_2$, 15H)

20 ^{13}C NMR (DMSO) (kemiallinen siirtymä ppm verrattuna tetrametyylisilaaniin)

22,4 ($CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$); 52,55 (CH_2-N);

64,3 (CH_2-O); 69,7 (CH);

108,9 - 110,5 - 111,8 (C - I);

25 C-N (150,25); C=O (169,25)

Esimerkki 4

2,4,6-trijodi-1,3,5-tris($\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyyli)asetamido)bentseenin valmistus (toinen menetelmä, faasinsiirtokatalyyysillä)

30 12 g 2,4,6-trijodi-1,3,5-triasetamidobentseeniä liuotettiin kaksifaasisysteemiin, joka sisälsi 400 ml tolueenia ja 72 ml vettä, jossa oli 14 g natriumhydroksipellettejä.

35 Lisättiin 19,6 g tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia ja 25 ml 2,2-dimetyyli-4-bromimetyyli-1,3-diokso- laania voimakkaasti sekoittaen. Kun reaktio oli jatkunut

8 tuntia 80°C:ssa, muodostui välifaasi, ja tolueenifaasi dekantoitettiin, sekoitettiin etyyliasetaattiin ja pestiin runsaalla vedellä. Sen jälkeen kun orgaaninen kerros oli kuivattu MgSO₄:lla, se haihdutettiin kuiviin ja sekoitettiin isopropyylieetteri-petrolieetteriin, jolloin saatiin 7,7 g kiteistä tuotetta.

Saanto: 41,5 %

Jodipuhtaus: 99 %

TLC Eluentti 6 Rf = 0,76 - 0,70 - 0,56

10 ¹H NMR-spektri (CDCl₃)

d 1,1-1,4 (CH₃-C-CH₃ 18H)

2s 1,9-2,3 (COCH₃ 9H)

kompleksinen signaali 3-4,8 (CH₂-CH-CH₂ 15H)

Yllä olevasta materiaalista poistettiin sitten suojaus liuottamalla se 80 ml:aan etanolia, jossa oli 5 g hartsia H⁺Amberlite 15. 3 päivän reaktion jälkeen hartsi suodattettiin pois ja liuos väkevöitiin kuiviin, jonka jälkeen öljymäinen tuote sekoitettiin eetteriin ja sitten suodattettiin.

20 TLC Eluentti 3 Rf = 0,56 ja 0,38 (2 isomeeria)

Saanto = 75 %

Jodipuhtaus = 100,9 %

Esimerkki 5

25 2,4,6-trijodi-1,3,5-tris/ $\bar{N}$ -(1,3-dihydroksipropyyli)asetamido bentseenin valmistus

2 g (3,2 moolia) 2,4,6-trijodi-1,3,5-triasetamidobentseeniä liuotettiin 20 ml:aan vettä ja 3,5 ml:aan 5N natriumhydroksidia 60°C:ssa. Sitten lisättiin tipoitain 1,4 ml klooripropaani-1,3-diolia pitäen lämpötila 60°C:ssa 6 tuntia.

30 Reaktioväliaine haihdutettiin osittain, jonka jälkeen seoksen annettiin seistä 4 päivää 0°C:ssa. Suodatuksen jälkeen saatu epäpuhtas materiaali kromatografoitiin silanoidulla silikageelillä (Merck 60) eluoimalla 35 vuorotellen vedellä ja metanolilla.

Saanto = 22 %

Jodipuhtaus = 98,8 %

TLC Eluentti 3 läsnä 2 isomeeria

Rf 0,55 ja 0,38

Esimerkki 6

- 5 2,4,6-trijodi-1,3,5-tris/ $\bar{N}$ -(2-(2-hydroksietoksi)-
etyyli)asetamido7bentseeni

- Suspensioon, joka sisälsi 2,46 g natriumhydridiä
200 ml:ssa kuivaa DMAC:a, lisättiin vedettömässä ilma-
kehässä 10 g 2,4,6-trijodi-1,3,5-triasetamidobentseeniä.
10 Tunnin reaktion jälkeen lisättiin tipoitain 30 g
2-(2'-kloorietoksi)etanolia, joka oli suojattu tetra-
hydropyranyylieetterinä. Reaktioseos pidettiin 60°C:een
lämpötilassa 12 tuntia, jonka jälkeen se haihdutettiin
kuiviin.

- 15 Saatu öljy puhdistettiin silikageelipylväässä
(eluenttina CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Rf = 0,62, 0,70, 0,77.

- Saadusta öljymäisestä tuotteesta (19,6 g) poistet-
tiin suojaus katalysoimalla Amberlist 15-hartsilla meta-
nolissa. Kuiviin haihduttamisen jälkeen tuote kromatogra-
20 foitiin silikageelillä (eluenttina CH₂Cl₂/MeOH 90:10).

Saanto = 40 %

Jodipuhtaus = 99 %

TLC Eluentti 6 3 isomeeriä Rf = 0,25 - 0,35 - 0,4

¹H NMR-spektri (DMSO D₆ + D₂O)

- 25 2s 1,8 ja 2,2 (9H COCH₃);
s 3,4 (CH₂-O-CH₂ 12H)
s 3,7 (-N-CH₂, -CH₂O, 12H)

Esimerkki 7

- 30 2,4,6-trijodi-1,3,5-tris/ $\bar{N}$ -(2-hydroksietyyli)-
asetamido7bentseeni

6,4 ml 2-kloorietanolia lisättiin tipoitain
liuokseen, joka sisälsi 10 g (0,0159 moolia) 2,4,6-
trijodi-1,3,5-triasetamidobentseeniä 120 ml:ssa vettä ja
20 ml:ssa 5N natriumhydroksidia.

- 35 Kun reaktio oli jatkunut 24 tuntia 70°C:ssa,
muodostunut saostuma suodatettiin, pestiin jäävedellä ja

kuivattiin yön yli uunissa 60°C:ssa.

Saanto = 60 %

Jodipuhkaus = 99 %

TLC Eluentti 7 Rf = 0,49 - 0,52

5 Eluentti 2 Rf = 0,12

¹H NMR-spektri (DMSO D6 + D₂O)

2s, 1,9 ja 2,4 (9H COCH₃)

s, huono resoluutio 3,7 (CH₂CH₂, 12H)

Esimerkki 8

10 a) 2,4,6-trijodi-3,5-bis- $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyli)asetamidoaniliinin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 75 g 2,4,6-trijodi-3,5-bis(asetamido)aniliinia 910 ml:ssa vettä ja 300 ml:ssa 10N natriumhydroksidia, lisättiin tipoit-
15 klooripropaani-2,3-diolia 70°C:ssa.

Kun reaktioseos oli reagoinut 70°C:ssa 12 tuntia, se jäähdytettiin, tehtiin neutraaliksi lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa, ja väri poistettiin hiilimustalla. Liuos haihdutettiin kuiviin, sekoitettiin etanoliin,
20 suolat suodatettiin pois, ja aine väkevöitiin kuiviin, jolloin saatiin 223 g öljyä. Kyseinen öljy puhdistettiin kromatografisesti silanoidulla silikageelillä (Merck) eluoimalla vedellä ja sitten vesi/metanoli-gradientilla 9:1 - 5:5.

25 Saanto = 72 %

TLC Eluentti 7 2 isomeeriä Rf = 0,45 ja 0,51

Jodipuhkaus = 102,2 %

b) 2,4,6-trijodi-1-(metoksiasetamido)-3,5-bis- $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyli)asetamidobentseenin
30 valmistus

60 ml metoksietikkahappokloridia lisättiin tipoit-
tain, vedettömässä ilmakehässä, liuokseen, joka sisälsi
40 g kohdassa a) esitettyä tuotetta 350 ml:ssa vedetön-
tä DMAC:a.

35 Reaktioseoksen annettiin reagoida 60°C:ssa 3 tun-
tia, jonka jälkeen se haihdutettiin kuiviin.

Jäännös sekoitettiin dikloorimetaaniin. Orgaanista kerrosta pestiin toistuvasti vedellä, jonka jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Saatu öljy liuotettiin 500 ml:aan metanolia ja 50 ml:aan 5N natriumhydroksidia.

- 5 Liuoksen annettiin seistä yön yli huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Saatu materiaali puhdistettiin kromatografoimalla silanoidulla silikageelillä (eluenttina H_2O) ja deionisoimalla H^+ - ja OH^- -hartseilla.

- 10 Saanto = 55 %
 Hapon määrittely natriummetoksidilla = 105 %
 Jodipuhkaus = 99,2 %
 TLC Eluentti 7 2 isomeeria R_f = 0,59 ja 0,42
 1H NMR-spektri ($DMSO + D_2O$)
- 15 2s 1,75, 2,3 ($COCH_3$, 9H)
 m 3,2-3,6 ($CH_2-CH-CH_2$ 10H)
 s 3,5 (OCH_3 , 3H)
 s 4 (CH_2-OCH_3 2H)

Esimerkki 9

- 20 2,4,6-trijodi-1-(2-hydroksipropionyyliamino)-3,5-bis/ $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyyli)asetamido/bentseenin valmistus

- 100 g O-asyloitua maitohappokloridia lisättiin hitaasti liuokseen, joka sisälsi 45 g 2,4,6-trijodi-3,5-bis/ $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyyli)asetamido/aniliinia 400 ml:ssa vedetöntä DMAC:a. Kun reaktio oli jatkunut 16 tuntia $50^\circ C$:ssa, liuos väkevöitiin kuiviin ja sekoitettiin dikloorimetaaniin. Orgaanista kerrosta pestiin 3 kertaa bikarbonaattipitoisella vedellä, kuivattiin
- 30 magnesiumsulfaatilla, väri poistettiin hiilimustalla ja liuos haihdutettiin kuiviin.

- Öljymäinen jäännös sekoitettiin 500 ml:aan MeOH:a ja 60 ml:aan 5N natriumhydroksidia, ja tämän annettiin seistä 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihduttamalla
- 35 tämä liuos kuiviin saatiin öljy, joka puhdistettiin kromatografoimalla silikalla ($CH_2Cl_2/MeOH$ -gradientti 8:2)

ja deionisoimalla H^+ - ja OH^- -hartseilla.

Saanto = 21 %

Jodipuhtaus = 100,2 %

TLC Eluentti 7 2 isomeeria R_f = 0,31 ja 0,20

5 1H NMR-spektri (DMSO D_6 + D_2O)

d 1,4 (CH_3-C 3H); 2s 1,75, 2,2 ($COCH_3$, 9H);

m 3,3 ($CH_2-CH-CH_2$ 11H).

Esimerkki 10

10 2,4,6-trijodi-1,3,5-tris(metoksiasetamido)bentseenin valmistus

a) 1-nitro-3,5-bis(metoksiasetamido)bentseenin valmistus

15 Liuos, joka sisälsi 0,468 moolia metoksietikkahappokloridia 110 ml:ssa vedetöntä DMAC:a, lisättiin tipoittain $0^\circ C$:ssa liuokseen, joka sisälsi 30 g (0,195 moolia) 3,5-diaminonitrobentseeniä (G.H.Denny et Coll. J. Med. 1976 19 (3) 426) liuotettuna 80 ml:aan vedetöntä DMAC:a ja 35 ml:aan pyridiiniä.

20 Reaktioseosta pidettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se suodatettiin.

Saostuma pestiin vedellä ja etanolilla. Saatua aine kuivattiin vakuuissa $40^\circ C$:ssa, jolloin saatiin 55 g tuotetta.

Saanto = 95 %

25 TLC Eluentti 2 R_f = 0,47

b) 2,4,6-trijodi-3,5-bis(metoksiasetamido)aniliinin valmistus

20 g kohdassa a) saatua tuotetta pelkistettiin 100 ml:ssa etikkahappoa $80^\circ C$:ssa, palladium-hiilen läsnäollessa, vetypaineessa 6×10^5 Pa. Kun katalyytti oli suodatettu, etikkahappoinen liuos laimennettiin 500 ml:lla vettä, johon lisättiin 18 ml väkevää kloorivetyhappoa, ja sitten 39,5 ml 70 % jodikloridia.

35 Kun reaktio oli jatkunut 5 tuntia, saostuma imusuodatettiin, pestiin bisulfaattivedellä ja kuivattiin vakuuissa uunissa $70^\circ C$:ssa 16 tuntia.

Saanto = 80 %

TLC Eluentti 2 Rf = 0,5

Eluentti 8 Rf = 0,70

Jodipuhkaus = 98,8 %.

5 c) 2,4,6-trijodi-1,3,5-tris/metoksiasetamido/
bentseenin valmistus

0,054 moolia metoksietikkahappokloridia, joka oli
liuotettu 100 ml:aan kuivaa DMAC:a, lisättiin hitaasti
liuokseen, joka sisälsi 23 g (0,036 moolia) 2,4,6-tri-
10 jodi-3,5-bis/metoksiasetamido/aniliinia liuotettuna
125 ml:aan vedetöntä DMAC:a. Reaktioseoksen annettiin
reagoida 1 tunnin ajan 0°C:ssa, jonka jälkeen sitä
käsiteltiin jäävedellä. Suorittamalla imusuodatus, pesu
vedellä ja kuivaus uunissa vakuumissa 40°C:ssa saatiin
15 seuraavanlaista ainetta:

Saanto = 70 %

TLC Eluentti 2 Rf = 0,35

Eluentti 8 Rf = 0,70

Jodipuhkaus = 98,8 %

20 ¹H NMR-spektri (DMSO D6)

s 3,5 (OCH₃, 9 H)

s 4,5 (COCH₂-O 6H)

3s 8,45, 9,3, 10 (NHCO, 3H)

katoaa D₂O:lla

25 Esimerkki 11

2,4,6-trijodi-1,3,5-tris-/N-(2,3-dihydroksi-
propyyli)metoksiasetamido/bentseenin valmistus

2 g (2,8x10⁻³ moolia) 2,4,6-trijodi-1,3,5-tris-
(metoksiamido)bentseeniä liuotettiin 24 ml:aan vettä,
30 jossa oli 1 g natriumhydroksidia, 70°C:ssa.

Lisättiin hitaasti 0,01 moolia klooripropaani-2,3-
diolia, ja reaktioseosta pidettiin 70°C:ssa 2,5 tuntia.
Reaktioväliaine haihdutettiin kuiviin, jonka jälkeen
jäännös sekoitettiin absoluuttiseen etanoliin. Epä-
35 orgaaniset suolat poistettiin suodattamalla. Kun liuos
oli haihdutettu kuiviin, tuote puhdistettiin kromatogra-

fisesti silinoidulla silikageelillä (eluentti: vesi/
metanoli).

Saanto = 55 %

TLC Eluentti 2 Rf = 0,67

5 Eluentti 6 2 isomeeria Rf = 0,20 ja 0,47

Jodipuhtaus = 99 %.

Esimerkki 12

2,4,6-trijodi-1,3,5-tris($\bar{N}$ -(2-hydroksietyyli)-
metoksiasetamido)bentseenin valmistus

10 2 g ($2,8 \times 10^{-3}$ moolia) 2,4,6-trijodi-1,3,5-tris-
/ $\bar{m}$ etoksiasetamido)bentseeniä liuotettiin 24 ml:aan
vettä, jossa oli 1 g natriumhydroksidia. Tähän lisät-
tiin tipoitain 0,01 moolia 2-kloorietanolia. Kun seosta
oli kuumennettu 70°C:ssa 2 tuntia, oli siihen ilmestynyt
15 kumimaista ainetta. Tämä suodatettiin pois ja sekoitet-
tiin absoluuttiseen etanoliin epäorgaanisten suolojen
poistamiseksi. Sitten tuote puhdistettiin silanoidulla
silikageelillä (eluentti: vesi/metanoli).

Saanto = 50 %

20 Jodipuhtaus = 99,6 %

TLC Eluentti 2 2 isomeeria Rf = 0,18, 0,25

Eluentti 6 4 isomeeria Rf = 0,25 - 0,27

0,36 - 0,40

^1H NMR-spektri (DMSO D6)

25 s 3,3 (OCH₃, 9H)

m 3,5-3,9 ($\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{-O, CH}_2\text{CH}_2$ 18H)

Esimerkki 13

2,4,6-trijodi-1-metoksiasetamido-3,5-bis-(2-
30 hydroksipropionamido)bentseenin valmistus

a) 1-nitro-3,5-bis(2-asetoksiopropionamido)-
bentseenin valmistus

Liuos, joka sisälsi 0,23 moolia O-asetyloitua
L-maitohappokloridia 100 ml:ssa vedetöntä DNAC:a, lisät-
35 tiin tipoitain 0°C:ssa liuokseen, joka sisälsi 15,3 g
(0,1 moolia) 3,5-diaminonitrobentseeniä liuotettuna

50 ml:aan DMAC:a ja 30 ml:aan trietyyliamiinia. Lämpötila pidettiin noin 10°C:ssa 1,5 tuntia, jonka jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Et₃N hydrokloridi suodatettiin ja liuos kaadettiin veteen.

- 5 Imusuodatuksen jälkeen tuote uudelleenkiteytettiin etyyliasetaattipetroolieetteristä (4:1) kokonaissaannon ollessa 60 %.

TLC Eluentti 2 Rf = 0,60

- 10 NMR (CDCl₃): 1,5-1,6 (d 6H); 2,2 (s 6H); 5,1 (q 2H); 8,1 (m 2H); 9 (m 1H).

b) 2,4,6-trijodi-3,5-bis-(2-asetoksi-
propionyyliamido)aniliinin valmistus

- 7,6 g (2×10^{-2} moolia) 1-nitro-3,5-bis(2-asetoksi-
propionyyliamido)bentseeniä pelkistettiin 75 ml:ssa
15 metanolia huoneen lämpötilassa Pd/C:n läsnäollessa ja
vetypaineessa 4×10^5 Pa 5 tunnin ajan. Sen jälkeen kun
katalyytti oli suodatettu pois, pelkistysliuos laimennet-
tiin 250 ml:lla H₂O:a, tehtiin happamaksi 3 ml:lla HCl:a
ja sitten kuumennettiin 65°C:ssa. Jodaus suoritettiin
20 lisäämällä 12 ml 70 % jodikloridiliuosta. Jodijohdan-
nainen saostui. Imusuodatuksen ja vedellä kirkastamisen
jälkeen saatiin 3 g tuotetta.

Saanto = 20 %

TLC Eluentti 2 Rf = 0,65

- 25 Jodin titraus: puhtaus 99,5 %

NMR (DMSO) 1,4-1,5 (d 6H); 2,05 (s 6H) 4 (leveä
signaali 2H); 5,2 (q 2H); 10 (m 2H)

c) 2,4,6-trijodi-1-(metoksiasetyyliamino)-3,5-
bis-(2-asetoksi-
propionamido)bentseenin valmistus

- 30 Liuokseen, joka sisälsi 0,005 moolia metoksietikka-
happokloridia 5 ml:ssa DMAC-dioksaani(3:2)-seosta,
lisättiin 2-5°C:ssa 2,2 g (0,003 moolia) 2,4,6-trijodi-
3,5-bis-(2-asetoksi-
propionamido)aniliinia.

- Sen jälkeen kun liuosta oli sekoitettu huoneen
35 lämpötilassa 24 tuntia, se haihdutettiin ja öljy kitey-
tettiin etyylietterin ja asetonin seoksesta.

Saanto = 33 %

Jodin titraus: puhtaus 99,5 %

TLC (THF 80/CHCl₃ 20) R_f = 0,85

NMR (DMSO 1,6 (d, 6H); 2,2 (s, 6H); 3,6 (s 3H);

5 +CDCl₃) 4,1 (s 2H); 5,4 (m 2H); 9,3-9,8 (m 3H)

d) 2,4,6-trijodi-1-metoksiasetamido-3,5-bis-(2-hydroksipropionamido)bentseenin valmistus

19 g 2,4,6-trijodi-1-(metoksiasetamido)-3,5-bis-(2-asetoksi-
10 metanolia 10 ml:n 1N natriumhydroksidia läsnäollessa.

Kolmessa tunnissa huoneen lämpötilassa reaktio oli täydellinen. Liuos suodatettiin, haihdutettiin ja tuote kiteytettiin dioksaanista sen jälkeen, kun se oli deionisoitu ioninvaihtohartsilla.

15 Saanto = 25 %

TLC Eluentti 2 R_f = 0,30

Jodin titraus: puhtaus 96 %

¹H NMR (DMSO) 1,4-1,5 (d 6H); 3,5 (s, 3H); 4,1 (m, 4H); 5,5 (m, 2H); 9,7 - 10 (m, 3H).
20

Esimerkki 14

2,4,6-trijodi-1-(2-hydroksipropionamido)-3,5-bis(metoksiasetamido)bentseenin valmistus

25 a) 2,4,6-trijodi-1-(2-asetoksi-
3,5-bis(metoksiasetamido)bentseenin valmistus

Juuri valmistettu liuos, joka sisälsi 0,03 moolia O-asetyloitua L-maitohappokloridia 10 ml:ssa DMAC:a, lisättiin tiipoittain 0°C:ssa liuokseen, joka sisälsi 6,5 g (0,01 moolia) 2,4,6-trijodi-3,5-bis-(metoksi-
30 asetamido)aniliinia liuotettuna 10 ml:aan DMAC:a.
Lämpötehoa kehittyi lisäämisen aikana, jonka jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 12 tuntia ja jonka aikana reaktioseoksen annettiin palautua huoneen lämpötilaan.
Tuote kiteytyi, kun reaktioväliainetta oli laimennettu
35 yhdellä tilavuudella asetonia ja 3 tilavuudella eetteriä.

Saanto = 71 % (5 g)

Jodin titraus: puhtaus 95 %

TLC Eluenttina tetrahydrofuraani/ CHCl_3 (80:20)

$R_f = 0,70$

5 NMR (DMSO) 1,5-1,6 (d, 3H); 2,2 (s, 2H); 3,5 (s, 6H);
4,1 (s, 4H); 5,3 (m, 1H); 10,1-10,3
(m 3H).

b) 2,4,6-trijodi-1-(2-hydroksipropionamido)-3,5-bis-(metoksiasetamido)bentseenin valmistus

10 5,5 g 2,4,6-trijodi-1-(2-asetoksiopropionamido)-
3,5-bis-(metoksiasetamido)bentseeniä liuotettiin 25
ml:aan metanolia, jossa oli mukana 0,5 g K_2CO_3 :a. Kun
reaktioseosta oli sekoitettu 3 tuntia huoneen lämpö-
tilassa, se suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin
saatiin öljyä, joka kiteytettiin dioksaanista.

15 Saanto = 29 %

TLC Eluentti 2 $R_f = 0,35$

NMR (DMSO) 1,4-1,5 (d, 3H); 3,5 (s, 6H); 4 (m,
5H); 5,6 (m, 1H); 9,9 (m, 3H).

Esimerkki 15

20 2,4,6-trijodi-1-asetamido-3,5- $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksi-
propyyli)asetamido7bentseenin valmistus

4,5 g 2,4,6-trijodi-3,5-bis/ $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksi-
propyyli)asetamido7aniliinia lisättiin liuokseen, joka
sisälsi 5,85 ml asetanhydridiä ja 50 ml vedetöntä
25 etikkahappoa 80°C:ssa. Reaktiota katalysoitiin lisää-
mällä 0,5 ml väkevää rikkihappoa, jonka jälkeen sitä
pidettiin 80°C:ssa 1/2 tuntia. Reaktioseos jäähdytet-
tiin, hydrolysoitiin 20 ml:lla vettä, ja sitten väke-
vöitiin kuiviin.

30 Saatu esteri saippuoitiin heti lisäämällä 40 ml
metanolia ja 5 ml 10N natriumhydroksidia. Kuiviin haih-
duttamisen jälkeen tuote sekoitettiin veteen ja puhdis-
tettiin kromatografoimalla silanoidulla silikageelillä
(eluointi: H_2O).

35 Saanto = 67 %

TLC Eluentti 7 $R_f = 0,32$

^1H NMR (DMSO D_6): 3s, 1,8, 2,1, 2,2 (9H, COCH_3);
 m, 3,4-3,9 (10H, CH_2CH);
 s, 4,5 (4H, OH); s, 10,1 (1H,
 NH).

5 Piikit 4,5 ja 10,1 ppm katosivat D_2O :lla.

Esimerkki 16

1,3-bis-{N-(2,4,6-trijodi-3,5-bis/ $\bar{\text{N}}$ -(2,3-dihydrok-
 sipropyyli)asetamido}fenyyli-asetamido}propaanin
 valmistus

10 a) 1,3-bis/(2,4,6-trijodi-5-asetamido-3-amino-
 fenyyli)amino}propaanin valmistus

5 g 2,4,6-trijodi-5-asetamido-1,3-diaminobentseeniä (esimerkki 2e) lisättiin huoneen lämpötilassa suspensioon, joka sisälsi 0,5 g natriumhydridiä 50 %:na
 15 100 ml:ssa vedetöntä DMF:a.

Seosta pidettiin 1/2 tuntia 50°C :ssa typpi-ilma-
 kehässä, jonka jälkeen lisättiin tipoitain 0,5 ml
 1,3-dibromipropaania. Reaktion annettiin tapahtua yön
 aikana 50°C :ssa, jonka jälkeen reaktioseos väkevöitiin
 20 kuiviin ja sekoitettiin veteen.

Suodatuksen jälkeen tuote puhdistettiin pylväs-
 kromatografiolla (silkageeli) (eluentti: eetteri-metanoli
 95:5), jolloin saatiin 2,5 g kermanväristä tuotetta
 saannolla 58 %.

25 TLC Eluentti 2 $R_f = 0,71$

Jodipuhtaus = 98 %

^1H NMR (DMSO D_6) s, 1,75 (6H, COCH_3); m, 2
 (2H $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$); m, 3,1-3,7 (4H,
 $\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2$); s, 5,4 (8H, NH_2).

30 b) 1,3-bis/ $\bar{\text{N}}$ -(2,4,6-trijodi-3,5-asetamidofenyyli)-
 asetamido}propaanin valmistus

2 g (0,00178 moolia) kohdassa a) saatua tuotetta
 lisättiin liuokseen (80°C :ssa, typpi-ilmakehässä), joka
 sisälsi 10 ml vedetöntä etikkahappoa ja 1,14 ml asetani-
 35 hydridiä. Reaktioseokseen lisättiin 3 tippaa 35 % rikki-
 happoa, jonka jälkeen sen annettiin reagoida 1/2 tuntia

80°C:ssa, jonka jälkeen reaktioseos jäähdytettiin ja hydrolysoitiin lisäämällä 20 ml vettä. Suodatuksen jälkeen tuote puhdistettiin liuottamalla natriumhydroksidiin, poistamalla väri hiilimustalla ja saostamalla pH:ssa 1.

5 Saanto = 50 %

Jodipuhtaus = 97,5 %

TLC Eluentti 2 Rf = 0,24

¹H NMR (DMSO D6): m, 1,2 (2H C-CH₂-C); 2s, 1,7 ja
2 (18H COCH₃); m, 3,6 (4H
10 CH₂-C-CH₂); m, 10 (6H, NH-CO).

c) 1,3-bis{N-(2,4,6-trijodi-3,5-bis{N-(2,3-di-
hydroksipropyli)asetamido/fenylyli)asetamido}pro-
paanin valmistus

3 g kohdassa b) saatua tuotetta liuotettiin 24
15 ml:aan 1N natriumhydroksidia.

2,8 ml klooripropaani-2,3-diolia ja 10 ml 1N
natriumhydroksidia lisättiin hitaasti ja samanaikaisesti
reaktioseokseen 70°C:ssa.

Reaktioseoksen annettiin reagoida 12 tuntia 70°C:ssa,
20 jonka jälkeen siitä poistettiin väri hiilimustalla, teh-
tiin neutraaliseksi, pH 7, haihdutettiin kuiviin ja
sekoitettiin metanoliin. Epäorgaaniset suolat poistet-
tiin suodattamalla ja tuote puhdistettiin silanoidulla
silikageelillä eluimalla peräkkäin vedellä ja metano-
25 lilla, jolloin saatiin 1,2 g tuotetta saannon ollessa
33 %.

Jodipuhtaus = 98,1 %

TLC Eluentti : MeOH/etyyliasetatti/NH₃, H₂O
(28 %) (15:30:10) Rf = 0,50-0,34.

30 Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden havaittiin
olevan erittäin pysyviä steriloidessa. Niinpä pidet-
täessä 121°C:ssa 10 minuuttia ei esimerkeissä 3, 8 ja 9
saaduissa yhdisteissä havaittu mitään muutoksia.

Tuloksia testeistä, jotka osoittavat tämän kek-
35 sinnön mukaisten yhdisteiden hyödyllisyyden, on esi-
tetty alla.

1) Neurotoksisuus

Yhdisteiden akuutti myrkyllisyys määritettiin naarashiirillä (20 g ruumiinpaino), jotka olivat SWISS OF₁-sukua, antaen aivojensisäisesti menetelmällä, jonka
 5 ovat kuvanneet Holey ja McCormick julkaisussa "Pharmacological effects produced by intracerebral injection of drugs in the conscious mouse" Brit. J. Pharmacol., 12, 2 (1957). Kullakin pitoisuudella käytettiin viittä eläintä. Annetut tilavuudet olivat 0,05 ml, 0,07 ml
 10 ja 0,10 ml hiirtä kohti, eli 2,5, 3,5 ja 5 ml kiloa kohti, injektoimalla hitaasti.

Myrkyllisyys (LD₅₀) määritettiin 7 päivää annostelun jälkeen.

2) Osmolaalisuus

15 Osmolaalisuus, ilmaistuna terminä mosmoolia per kg, määritettiin kryoskooppisesti osmometrillä tyyppiä FISKE-OS.

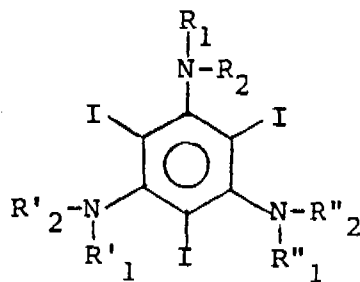
Saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa, jossa on myös annettu yhdisteiden liukoisuudet.

20	<u>Yhdiste esimerkistä</u>	<u>Liukoisuus</u> <u>moolia/litra</u>	LD ₅₀ I.C.	Osmolaali- suus
				<u>mmoolia/kg mosmoo- lia/kg</u>
	3	1	4	630
25	8	0,94	3,3	
	9	1	3,5	690

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joilla on kaava:

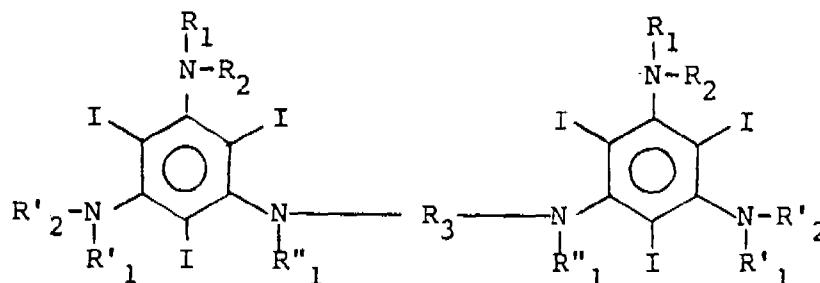
5



(I)

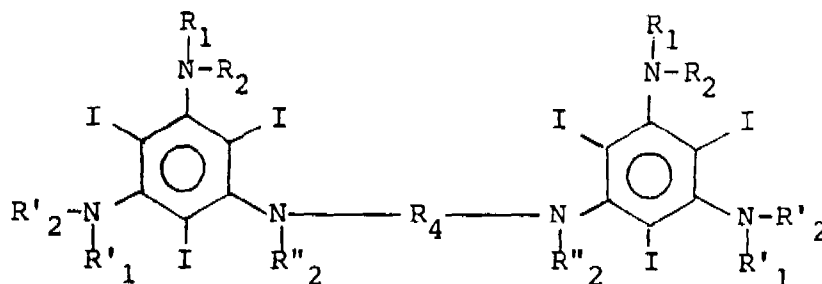
10

15



(IIa)

20 ja



(IIb)

25

joissa:

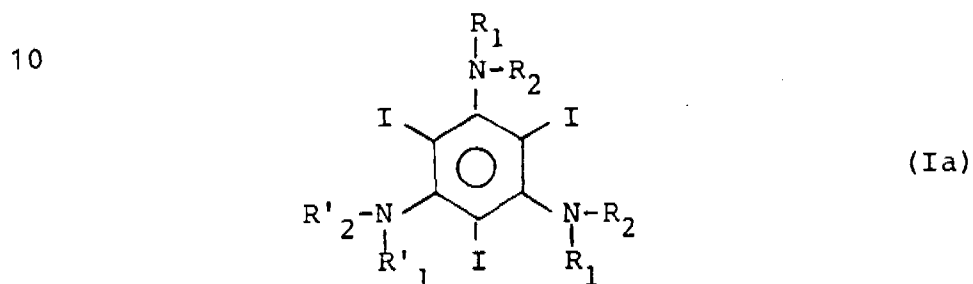
R_1 , R'_1 ja R''_1 merkitsevät toisistaan riippumatta vety-
atomia, C_{1-4} -alkyyli ryhmää, C_{1-4} -hydroksialkyyli ryhmää,
 C_{1-6} -polyhydroksialkyyli ryhmää, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -hydrok-
sialkyyli ryhmää tai C_{1-4} -hydroksialkoksi- C_{1-4} -alkyyli-
ryhmää,

R_2 , R'_2 ja R''_2 ovat toisistaan riippumatta asyyli ryhmiä,
joilla on kaava $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-}R_5$, jossa R_5 on C_{1-4} -alkyyli ryhmä,

C_{1-4} -hydroksialkyyli ryhmä, C_{1-6} -polyhydroksialkyyli ryhmä
tai C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli ryhmä,

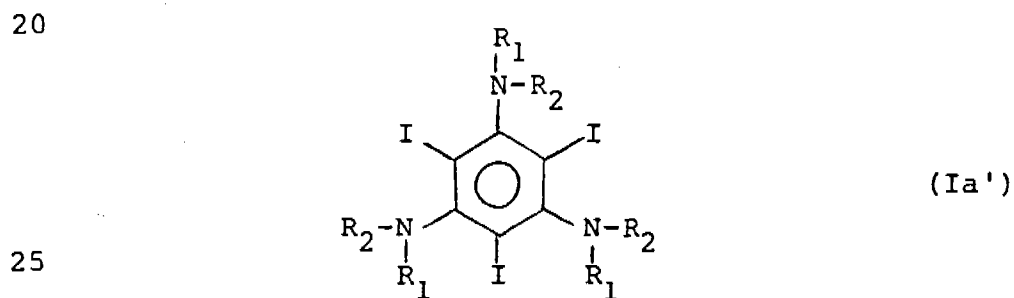
- R_3 on kaavan $-\text{CO}-R_6-\text{CO}-$ mukainen diasyyyliryhmä, jossa R_6 on yksinkertainen sidos, C_{1-4} -alkyleeniryhmä, C_{1-4} -hydroksialkyleeniryhmä, C_{1-4} -polyhydroksialkyleeniryhmä tai C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyleeniryhmä,
- 5 R_4 on kaavan $-\text{CH}-R_6-\text{CH}_2-$ mukainen ryhmä, jossa R_6 merkitsee samaa kuin yllä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on kaava



jossa R_1 , R'_1 , R_2 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin vaatimuksessa 1.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on kaava



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin vaatimuksessa 1.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet,
- 30 joilla on kaava I, jossa ainakin yksi kussakin typpi-atomissa olevista substituentteista on radikaali, jossa ainakin yksi ryhmä on hydroksi tai alkoksi.

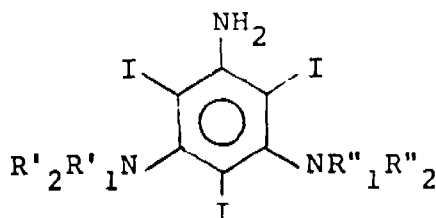
5. Patenttivaatimuksen 4 mukaiset yhdisteet, joissa R_1 , R'_1 ja R''_1 ovat toisistaan riippumatta C_{1-4} -hydroksialkyyli-ryhmä, C_{1-6} -polyhydroksialkyyli-ryhmä tai
- 35 C_{1-4} -hydroksialkoksi- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on 2,4,6-trijodi-1,3,5-tris/ $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyyli)-asetamido**7**bentseeni, 2,4,6-trijodi-1-(metoksiasetamido)-3,5-bis/ $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyyli)asetamido**7**bentseeni,
 5 2,4,6-trijodi-1-(2-hydroksipropionyyliamino)-3,5-bis/ $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyyli)asetamido**7**bentseeni tai 2,4,6-trijodi-1-asetamido-3,5-/ $\bar{N}$ -(2,3-dihydroksipropyyli)asetamido**7**bentseeni.

7. Röntgensäteiden varjoaine, t u n n e t t u
 10 siitä, että se sisältää ainakin yhtä vaatimuksen 1-6 mukaista yhdistettä.

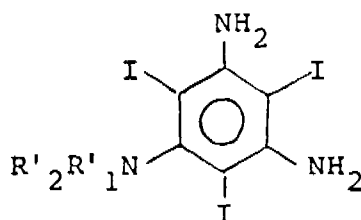
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen röntgensäteiden varjoaine, t u n n e t t u siitä, että se koostuu kyseisen yhdisteen tai yhdisteiden vesiliuoksesta.

9. Menetelmä valmistaa patenttivaatimuksessa 1 määriteltä kaavan I mukaista yhdistettä, t u n n e t t u
 15 siitä, että asyloidaan asyloivalla aineella R_5 -CO-Z (jossa Z on kloriditähde tai -O-CO- R_5) seuraavan kaavan mukainen yhdiste



(III)

jossa R'_1 , R''_1 , R'_2 ja R''_2 merkitsevät samaa kuin edellä tai vastaavia ryhmiä, joissa hydroksiryhmät on suojattu, tai seuraavan kaavan mukainen yhdiste

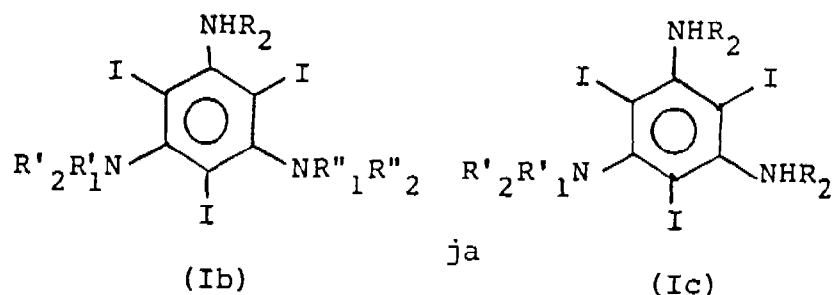


(IV)

jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä tai vastaavia ryhmiä, joissa hydroksiryhmät on suojattu, jolloin saadaan vastaavasti seuraavan kaavan mukaisia yhdisteitä

5

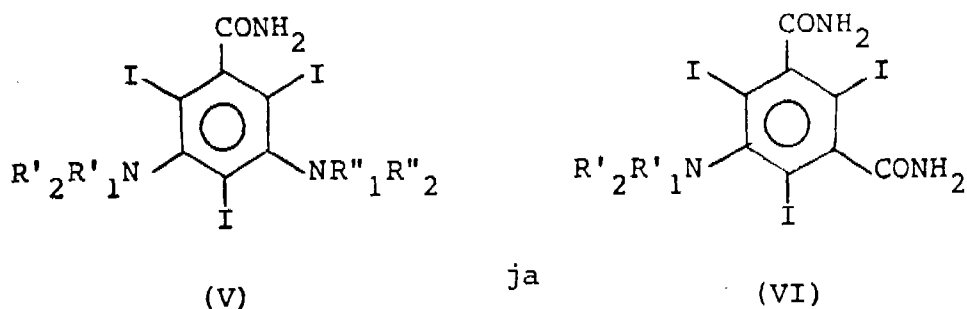
10



ja haluttaessa poistetaan hydroksiryhmistä suojaus ja/tai alkyloidaan alkyloivalla aineella R_1Z' (jossa R_1 on edellä määriteltä, mutta muu kuin vety, ja Z' on pysymätön ryhmä kuten halogeeni), jolloin saadaan kaavan I tai Ia mukainen yhdiste.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavojen III ja IV mukaiset yhdisteet valmistetaan vastaavista bentsamideista, joilla on kaava:

25



30 Hofmann-tyyppisellä uudelleenjärjestelyllä.