

$$\text{I}_b, \text{II}_b \quad n = \frac{400}{44} = 9.1$$

$$\text{I}_c, \text{II}_c \quad n = \frac{600}{44} = 13.6$$

$$\text{I}_d, \text{II}_d \quad n = \frac{800}{44} = 18.2$$

$$\text{I}_e, \text{II}_e \quad n = \frac{1000}{44} = 22.7$$

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Nicolet 170SX FT-IR 红外光谱仪; Garlo Erba 106 型自动元素分析仪; WP-80Hz 核磁共振谱仪; Knauer 分子量测定仪.

PEG 为进口试剂; 氢氧化钠、邻苯二甲酸酐为分析纯; 醋酸酐为分析纯, 用前重蒸; 吡啶经氢氧化钾回流 2h 后重蒸; 苯为分析纯, 用金属钠回流干燥后重蒸; N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)先用茚三酮处理后减压蒸出, 再加氢化钙搅拌 5h, 减压重蒸, 密封备用; 二乙三胺五乙酸双酸酐按文献[7]制备, $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 由 Gd_2O_3 和浓盐酸反应制得.

1.2 PEG 的干燥及其端羟基含量的测定

取适量的 PEG 于圆底瓶中, 加入干燥的苯, 装上水分离器, 加热回流 4h, 除去水. 减压下蒸出苯, 再加入干燥的苯, 再减压蒸出, 最后在 90~100℃ 下减压干燥 4h.

采用滴定法测定 PEG 端羟基的含量, 取适量的 PEG, 精确称定, 加邻苯二甲酸酐的吡啶溶液(取邻苯二甲酸酐 7g, 溶于无水吡啶 100mL 中, 放置过夜, 备用)25mL, 搅拌, 在 100℃ 下反应 1h, 冷却, 以酚酞的吡啶溶液(1/100, W/V)为指示剂, 用 0.5mol/L 标准氢氧化钠滴定至显红色, 并将滴定的结果用空白试验校正, 计算端羟基的含量.

1.3 $[-\text{PEG}-\text{DTPA}]_n$ 的合成

将含 20mmol 端羟基的 PEG 溶于 20mLDMAc 中, 加入 3.573g(10mmol)DTPA 双酸酐和催化量的 DMAP, 通干燥的氩气, 在 90~100℃ 下搅拌反应 24h. 冷却, 减压蒸去溶剂, 用甲醇溶解残留物, 将得到的溶液滴入乙醚中, 得到沉淀物, 过滤, 再用甲醇溶解沉淀, 将溶液再次滴入乙醚中, 如此反复三次, 产物经真空干燥, 分别得 I_a (产率 72%)、 I_b (产率 74%)、 I_c (产率 65%)、 I_d (产率 61%)、 I_e (产率 62%). 分子量用 VPO 法测试(DMF, 90℃), 所合成的配体易溶于水.

1.4 $[\text{Gd}(\text{DTPA})-\text{PEG}]_n$ 的合成

将含 9mmol 氮原子的配体溶于水, 加入 3mmol 的 $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 搅拌反应 1h. 将此溶液滴入乙醇-乙醚的混合液中, 边滴边剧烈地搅拌, 产生沉淀, 过滤, 用乙醇-乙醚混合液充分洗涤沉淀; 配合物经真空干燥, 分别得到 II_a 、 II_b 、 II_c 、 II_d 、 II_e .

1.5 配合物中 Gd(III) 的测定

以络合滴定的方法测定配合物中 Gd(III) 的含量, 先用浓硝酸-浓盐酸(1:1)硝化配合物, 用六次甲基四胺-盐酸作缓冲体系, 二甲酚橙作指示剂, 在 pH 5.0~5.5 下以 EDTA 标准溶液滴定.

1.6 配合物对水质子弛豫时间的影响

将配合物配成 1~2 mmol/L 的水溶液,在温度为 21℃,频率为 80.13MHz 下用反转恢复法测得纯水质子和配合物溶液中水质子的弛豫时间。

2 结果与讨论

2.1 PEG 端羟基的测定

分子量不太大的 PEG 易溶于水,也易吸潮,故在合成配体前要将 PEG 彻底干燥,以除去其中的水分子。另外,在称量时,应采用周密的步骤,防止 PEG 与空气接触,以免吸潮。本文用酸碱滴定法测定 PEG 中的端羟基,先用邻苯二甲酸酐与 PEG 中的羟基反应成酯,再用氢氧化钠溶液滴定反应过程中产生的羧基和过量的酸酐,得到滴定体积 V_A ,用氢氧化钠滴定相同体积的不含 PEG 的邻苯二甲酸酐得滴定体积 V_B ,按公式
$$\frac{(V_B - V_A) \times \text{氢氧化钠浓度}}{\text{样品重}}$$
 可算出 PEG 端羟基的含量 (mmol/g),五种 PEG 中端羟基的

含量分别为 6.41、5.12、3.24、2.59、1.95(按 PEG 分子量从小到大的顺序)。

2.2 配体及配合物的表征

对配体及配合物进行了红外光谱表征(表 1、2),测试了配体中 N 的含量和配合物中 Gd 的含量。

Table 1 Characterization data of ligands

Ligand	IR(cm^{-1})	N(%)	$\bar{M}_n$
I _a	OH(3370) COOH(2500~3100) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{—C—O—} \end{array}$ (1734, 1197) C—O—C(1101)	6.02	3089
I _b	OH(3428) COOH(2550~3140) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{—C—O—} \end{array}$ (1734, 1198) C—O—C(1104)	5.21	3157
I _c	OH(3438) COOH(2541~3092) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{—C—O—} \end{array}$ (1733, 1198) C—O—C(1101)	4.32	3306
I _d	OH(3386) COOH(2546~3127) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{—C—O—} \end{array}$ (1728, 1204) C—O—C(1104)	3.06	4019
I _e	OH(3465) COOH(2550~3102) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{—C—O—} \end{array}$ (1735, 1248) C—O—C(1102)	2.81	4095

Table 2 IR spectra and Gd(III) analysis data of complexes

Complex	IR(cm^{-1})	Gd%
II _a	1601, 1452, 1410, 1352($-\text{COO}^-$)	16.59
	1735($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$)	
II _b	1601, 1448, 1413, 1351($-\text{COO}^-$)	16.02
	1730($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$)	
II _c	1598, 1452, 1411, 1351($-\text{COO}^-$)	12.86
	1733($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$)	
II _d	1602, 1452, 1411, 1347($-\text{COO}^-$)	10.17
	1734($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$)	
II _e	1589, 1450, 1410, 1350($-\text{COO}^-$)	8.64
	1738($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$)	

2.3 配合物的弛豫速率

顺磁性金属离子配合物能减小组织中水质子的弛豫时间,从而增加磁共振信号的对比度.它对水质子弛豫时间的减小程度可用弛豫速率来表示.在体外进行弛豫速率测试时,就是测试纯水质子的弛豫时间 T_{1a} 和配合物溶液中水质子的弛豫时间 $T_{1\text{obsd}}$,然后由公式 $(\frac{1}{T_1})_{\text{obsd}} = (\frac{1}{T_1})_a + R_1[M]$ 计算出 R_1 , $[M]$ 为配合物溶液中 Gd(III) 的浓度, R_1 即为配合物的纵向弛豫速率^[8](表 3).顺磁性配合物在血液中实际的弛豫速率 R_1 值比在体外测试的结果要大,这是血液中的蛋白质等大分子与配合物相互作用导致的结果,但在研究新的造影剂过程中,都将新配合物弛豫速率与已获得应用的造影剂 Gd(DTPA) 的弛豫速率相比较,以初步评价它的造影性能,弛豫速率越高,造影效果越好.

Table 3 Experimental data of relaxivity

Complex	$[M](\text{mmol/L})$	$T_{1\text{obsd}}(\text{ms})$	$R_1[(\text{mmol/L})^{-1} \cdot \text{s}^{-1}]$
II _a	1.33	83.1	8.82
II _b	2.89	36.2	9.45
II _c	2.27	42.7	10.18
II _d	1.76	57.4	9.72
II _e	1.55	55.4	11.45
Gd(DTPA)	1.77	90.5	6.07

$T = 21^\circ\text{C}$ Freq. 80.13MHz $T_{1a} = 3.26\text{s}$

实验结果表明,所合成的五种大分子配合物的弛豫速率均比 Gd(DTPA) 高.

REFERENCES

- 1 Shi Feng(石凤), Chen Yiyi(陈宜宜), Ni Jiazuan(倪嘉纘). Chinese Rare Earthes(稀土), 1989, (1): 33~38
- 2 Robert C B. Magn Reson Med, 1991, 22: 282~287
- 3 Wang S G, Chen C F, Li Z F, et al. J Macromol Sci, Chem, 1989, A26: 505~518
- 4 Jeon S H, Park S M, Ree T. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1989, 27: 1721~1730
- 5 Cho C S, Kim S W, Komoto T. Makromol Chem, 1990, 191(4): 981~991
- 6 Graham N B, McNeill M E. Makromol Chem, Macromol Symp, 1988, 19: 255~273
- 7 Eckelman W C, Karesh S M, Reba R C. J Pharm Sci, 1975, 64(4): 704~706
- 8 Lauffer R B. Chem Rev, 1987, 87: 901~927

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLYESTER
Gd(Ⅲ) COMPLEXES

BAI Zhengwu, ZHUO Renxi

(Department of Chemistry, Wuhan University, Laboratory of Biomedical
Polymer Materials of the State Education Commission, Wuhan 430072)

Abstract Five new polyester ligands were prepared by the condensation polymerization of diethylenetriaminepentaacetic dianhydride with PEG of various molecular weight ($\overline{M}_n$). By the reaction of these macromolecular ligands with $GdCl_3 \cdot 6H_2O$, the corresponding metal complexes were obtained. Preliminary results showed that the relaxivity of these macromolecular gadolinium complexes were higher than that of Gd(DTPA) which is widely used in clinical diagnosis.

Key words Macromolecular MRI contrast agent, Gadolinium complex, Relaxivity