

大分子聚酯配体及其钆(III)配合物的合成 和核磁弛豫性能研究*

俞开潮 卓仁禧**

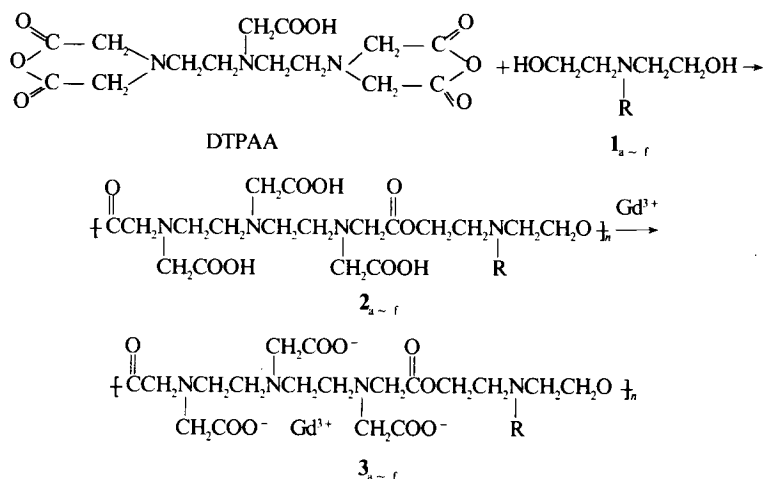
(武汉大学化学系 武汉 430072)

摘 要 通过二乙三胺五乙酸二酐(DTPAA)分别与N-正丁基、正辛基、苄基、对甲苯磺酰基、苯基和对溴苯基取代乙二醇胺共聚,制得一系列大分子配体及其钆(III)配合物.对所合成的配体和钆配合物进行了表征,并测试了部分钆配合物的核磁弛豫性能.

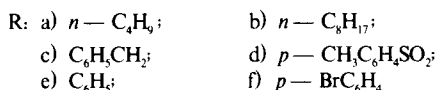
关键词 磁共振造影剂,大分子聚酯配体,钆配合物,弛豫性能

磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)是一种新的医学影像技术,80年代以来,已广泛用于人体各部位、多种疾病尤其是肿瘤的临床检查和诊断^[1~2]. MRI技术的一个重要组成部分,即是造影剂的研制和使用.当前,具有组织或器官靶向性(或选择性)的造影剂研究,是这一领域的重要发展趋势之一.例如,在进行肝脏靶向造影剂的分子设计时,通常须考虑其应具有一定的亲脂性^[3]或分子中含有易被肝细胞识别的基团^[4].另一方面,考虑到大分子造影剂在体内停留时间较长,并具有用量少,毒副作用低和较高的弛豫性能(R_1)等优点^[5],本文采用N-亲脂性基团取代的二乙醇胺(1),与二乙三胺五乙酸二酐(DTPAA)共聚,制得一系列具有不同程度亲脂性的大分子聚酯配体(2),并进一步将其制成顺磁性金属钆(III)的配合物(3),测试了部分钆配合物的弛豫性能.

合成路线如下:



* 1995-08-23 收稿; 1996-01-03 修回; 国家“863 计划”资助项目; ** 通讯联系人



Synthetic scheme

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Jeol FX-90Q(90MHz) 核磁共振仪; Nicolet 170SX FT-IR 光谱仪; CHN—O—Rapid 元素分析仪. KNAUER VPO 分子量($\overline{M}_n$)测量仪(DMF, 90 °C); DSC 用北京光仪厂 PCT-1 差热天平分析; 纵向弛豫时间 T_1 在 ARX 500MHz 共振仪上测试.

DTPAA^[6] m. p. 182 °C (dec), 4-二甲氨基吡啶(DMAP)^[7] (m. p. 110 ~ 111 °C), N-正丁基二乙醇胺^[8] (b. p. 123 °C / 400Pa), N-正辛基二乙醇胺^[9] (b. p. 157 °C / 666Pa), N-苄基二乙醇胺^[8] (b. p. 164 °C / 133Pa), N-对甲苯磺酰基二乙醇胺^[10] (m. p. 98 ~ 99 °C), N-苯基二乙醇胺^[7] (m. p. 56 ~ 58 °C), N-对溴苯基二乙醇胺^[11] (m. p. 88 ~ 89 °C) 分别参照所引文献制备.

六水合三氯化钆($\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)的合成是将三氧化二钆(A.R.)溶于浓盐酸, 加热浓缩, 冷却, 通氯化氢. 滤集析出的水合氯化钆晶体, 真空干燥, 结晶水含量用热重法测得. DMF(A. R.) 经除胺除水处理后重蒸, 76 °C / 4800Pa, 其它试剂为A.R. 级或C.P. 级经纯化处理.

1.2 大分子聚酯配体(2_n)的合成

将 N-正丁基二乙醇胺($1a$) 1.61g (10.0mmol) 和催化量的 DMAP 置于三口烧瓶中, 加入 15ml DMF, 搅拌溶解. 然后加入 DTPAA 3.75g (10.0mmol), 通氮气保护, 缓慢升温至 75 ~ 80 °C 搅拌反应 45 h. 加入 15ml DMF 稀释, 冷却, 滴入快速搅拌下的乙醇-乙醚溶液(1:1v/v)中, 得到白色粉状固体, 于干燥气氛下过滤, 将固体重新溶于 DMF, 并于乙醇-乙醚溶液中再沉淀, 如此反复 3 ~ 4 次, 产物以无水乙醚浸泡, 抽滤, 真空干燥, 得聚酯配体 2_n . 用同样方法合成 2_{b-f} , 产率及表征数据列于表 1.

Tab. 1 Experimental data of polyester ligands

Polyester ligand	Yield (%)	$\overline{M}_n$ ($\overline{DP}$)	$^1\text{H-NMR}$	IR	Elem. Anal (%)			H_2O^*
			δ	$\nu_{\max}$ (cm^{-1})	Found (Calc)			
					C	H	N	
2_a	74	2,264 (4.27)	0.91 (3H)	3350 ~ 3500				
			1.22 ~ 1.75 (4H)	(— COOH)	47.43	7.89	9.87	
			2.80 ~ 3.92 (24H)	1741, 1198	(47.64)	(7.63)	(10.10)	2
			4.18 ~ 4.63 (4H)	(— COO—)				
				1396 (— CH_2)				
2_b	70	2,393 (4.16)	0.83 (3H)	3360 ~ 3500				
			1.24 (10H)	(— COOH)	51.05	8.23	9.68	
			1.76 (2H)	1741, 1195	(51.13)	(8.25)	(9.17)	2
			1.92 ~ 3.82 (24H)	(— COO—)				
			4.19 ~ 4.62 (4H)	1396 (— CH_2)				

(Continued)

Polyester ligand	Yield (%)	$\overline{M}_n$ (DP)	$^1\text{H-NMR}$ δ	IR $\nu_{\max}$ (cm^{-1})	Elem. Anal (%)			H_2O^*
					Found (Calc)			
					C	H	N	
2_c	71	2.505 (4.53)	2.81 ~ 3.82 (24H)	3350 ~ 3553 (— COOH)				2
			4.20 ~ 4.63 (4H)	1741, 1197	50.93	7.21	10.14	
			7.44 ~ 7.83 (5H)	(— COO —)	(51.02)	(6.85)	(9.52)	
			1633, 743, 702 (— C_6H_5)					
2_d	76	2.336 (3.79)	2.28 (3H)	3430 ~ 3500 (— COOH)				1
			2.79 ~ 4.60 (26H)	1739, 1201 (— COO —)	46.78	6.26	9.42	
			7.21 ~ 7.81 (4H)	819, 1387 (p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	(47.31)	(6.04)	(8.83)	
			1336, 1159 ($>\text{NSO}_2-$)					
2_e	79	2.663 (4.94)	2.80 ~ 3.83 (22H)	3360 ~ 3600 (— COOH)				1
			4.04 ~ 4.43 (4H)	1735, 1196	51.27	6.63	10.67	
			6.51 ~ 7.06 (5H)	(— COO —)	(51.79)	(6.52)	(10.07)	
			751 696 (— C_6H_5)					
2_f	77	2.688 (4.61)	2.79 ~ 4.24 (26H)	3300 ~ 3470 (— COOH)				1
			6.54 ~ 7.19 (4H)	1736, 1199 (— COO —)	45.02	5.65	9.28	
				1591, 813 (p- C_6H_4-)	(45.36)	(5.55)	(8.82)	

* Average number of H_2O molecules included in each recurring unit

1.3 钆配合物(3_a)的合成

将 2_a 1.10g (2mmol链节单元)和六水合三氯化钆0.74g (2mmol)分别溶于少量水中,然后将两种溶液混合,在 30°C 下搅拌反应 1h. 将反应混合液滴入乙醇中,过滤收集所得沉淀,依次用乙醇、乙醚洗涤,真空干燥,得到白色固体产物 3_a . 以类似方法合成配合物 $3_b \sim f$. 产率、元素分析、IR 及 DSC 数据见表 2.

1.4 钆含量的测定

所合成的钆配合物用 $\text{HCl}-\text{HNO}_3$ (1:1v/v) 硝化,然后以 EDTA 络合滴定法测定钆的含量. 结果列于表 2.

Tab. 2 Polyester Gd(III) complex

Gd(III) Complex	Yield (%)	Elem. Anal. (%)		Found (Calc.)		IR (cm ⁻¹) ν _{-COO-}	H ₂ O*	
		C	H	N	Gd		$\bar{n}^*$	DSC Found (Calc.) (%)
3 _a	79	31.07 (31.65)	6.16 (6.39)	6.79 (6.71)	19.28 (18.83)	1594 1410	9	20.30 (19.42)
3 _b	69	35.51 (35.71)	6.66 (6.81)	6.52 (6.42)	17.94 (18.01)	1595 1411	8	17.37 (16.51)
3 _c	81	34.39 (34.56)	5.93 (5.92)	6.43 (6.45)	18.79 (18.01)	1590 1411	9	18.75 (18.66)
3 _d	70	31.34 (32.18)	5.54 (5.51)	6.05 (6.00)	17.01 (16.85)	1589 1407	9	—
3 _e	82	34.61 (34.44)	5.57 (5.62)	6.62 (6.69)	18.87 (18.79)	1589 1410	8	16.84 (17.22)
3 _f	77	31.16 (30.28)	5.00 (5.29)	5.81 (5.89)	17.46 (16.52)	1593 1408	10	—

* Average number of water molecules included in each recurring unit

1.5 纵向弛豫时间(*T*₁)测试

分别称取钆配合物 3_b 和 3_c, 配成二次蒸馏水的溶液, 在 500MHz NMR 仪上测试样品溶液中 H₂O 质子弛豫时间 *T*_{1(obsd)} 和纯水的质子弛豫时间 *T*_{1(d)}, 按下列公式计算出弛豫性能 *R*₁, 结果见表 3.

$$(1 / T_{1(obsd)}) = (1 / T_{1(d)}) + R_1[M]$$

Tab.3 Relaxation measurement of polyester Gd(III) complex*

Gd(III) Complex	[M]	<i>T</i> _{1 obsd}	<i>R</i> ₁ / Gd	<i>R</i> ₁ /molecular
	(mmol · l ⁻¹)	(S)	(mmol ⁻¹ · s ⁻¹)	(mmol ⁻¹ · s ⁻¹)
3 _b	1.993	0.054610	8.95	37.2
3 _c	1.984	0.057965	8.70	39.4

* *T*_{1(d)}=2.143S; Temperature: 20 ℃

2 结果与讨论

2.1 大分子配体的合成

由于 DTPAA 在室温下微溶于溶剂 DMF, 我们采用的操作方法是: 于室温下先将 N-取代二乙醇胺溶于 DMF 中, 加催化剂 DMAP, 然后加 DTPAA, 在搅拌和干燥氮气保护下, 缓慢升温, 使 DTPAA 逐渐溶解并与 N-取代二乙醇胺反应. 所合成的大分子聚酯配体均易吸潮, 2_{a~c} 水溶性较好, 2_{d~f} 水溶性较差, 这表明 N 上亲脂性取代基对配体的水溶性具有显著影响.

2.2 配合物的合成

本工作采用六水合三氯化钆 $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 与大分子配体进行络合反应, 其优点是可在较低的温度下进行反应, 且反应时间较短. 红外光谱中出现羧酸根负离子的两个吸收带(~ 1590 和 $\sim 1410\text{cm}^{-1}$ 左右), 进一步证实配合物的形成. 实验结果还显示, 水溶性较差的配体($2_{\text{d}} \sim \text{f}$) 其相应的钆配合物($3_{\text{d}} \sim \text{f}$) 的水溶性都有显著的提高.

2.3 弛豫性能

纵向弛豫性能 R_1 是评价造影剂的重要指标之一^[3]. 钆配合物 **3b** 和 **3c** 的测试结果表明, 其弛豫性能比目前广泛应用于临床的造影剂 Gd-DTPA (Magnevist, $R_1 = 6.4 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ^[12]) 分别提高 40% 和 36%, 初步显示出这类大分子造影剂的弛豫性能优势.

致 谢 弛豫性能由中国科学院武汉物理所波谱与原子分子物理国家重点实验室测试, 特此表示感谢.

参 考 文 献

- [1] Wedeking P, Kumar K, Tweedle M F. *Mag Reson Imag*, 1992, **10**:641
- [2] 薛爱华, 高培毅. 中华放射学杂志, 1992, **26**:202
- [3] Lauffer R B. *Chem Rev*, 1987, **87**:901
- [4] Marchal G, Zhang X, Ni Y *et al.* *Mag Reson Imag*, 1993, **11**:665
- [5] Brasch R C. *Mag Reson Med*, 1991, **22**:282
- [6] Eckelman W C, Kavesh S M, Reba R C. *J Pharm Sci*, 1975, **64**:704
- [7] 杨海康, 李文遐, 顾德本等. 化学试剂, 1990, **12**(1):56
- [8] Shimanskii V M, Gaevskii A F, Chernaya M A. *Sb Tr Ukr Nauchn Issled Inst Poligr Prom*, 1960, (6):99; *Chem Abstr*, 1963, **58**:10106
- [9] Hammond S M, Lambert P A. *J Electroanal Chem*, 1974, **53**(1):155
- [10] Eisleb O. *Chem Ber*, 1941, **74B**: 1433; *Chem Abstr*, 1942, **36**:5465
- [11] Schulze W, Willitzer H, Fritzsche. *Chem Ber*, 1966, **99**(11):3492; *Chem Abstr*, 1967, **66**:8695
- [12] Wiener E C, Brechbiel M W, Brothers H, *et al.* *Mag Reson Med*, 1994, **31**(1):8

STUDY ON THE SYNTHESIS AND NMR RELAXIVITY OF MACROMOLECULAR POLYESTER LIGANDS AND THEIR GADOLINIUM (III) COMPLEXES

YU Kaichao, ZHUO Renxi

(Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract Six macromolecular polyester ligands were synthesized by copolymerization of diethylenetriaminepentaacetic dianhydride with N-butyl, octyl, benzyl, p-toluenesulfonyl, phenyl and p-bromophenyl diethanolamine, respectively. Their Gd(III) complexes were also prepared. The structures of these macromolecular polyester ligands and their Gd(III) complexes were characterized by ^1H -NMR, IR, Elemental analysis and DSC. The molecular weight of these polyester ligands were determined by VPO method. Average degree of polymerization of these copolymers were found to be around 4. Two of these macromolecular Gd(III) complexes were chosen for the relaxation measurement. Preliminary results showed that the relaxivity (R_1) of macromolecular Gd(III) Complex 3b and 3c had an enhancement of 40% and 36% in comparison with that of Gd-DTPA.

Key words MRI contrast agent, Macromolecular polyester ligand, Gadolinium (III) complex, Relaxivity