

文章编号: 1009-038X(1999) 04-0056-04

核磁共振波谱在脑灌注显像剂配体 M RP20 合成中的应用

陶 冠 军

(无锡轻工大学测试中心, 江苏无锡 214036)

摘要: 应用核磁共振技术对脑灌注显像剂^{99m}Tc- M RP20 的配体 M RP20 的合成路线进行了追踪, 并采用多种核磁共振实验技术对各个中间体及最终产物作了结构鉴定.

关 键 词: 核磁共振; 脑灌注; 显像剂; 合成; ^{99m}Tc- M RP20

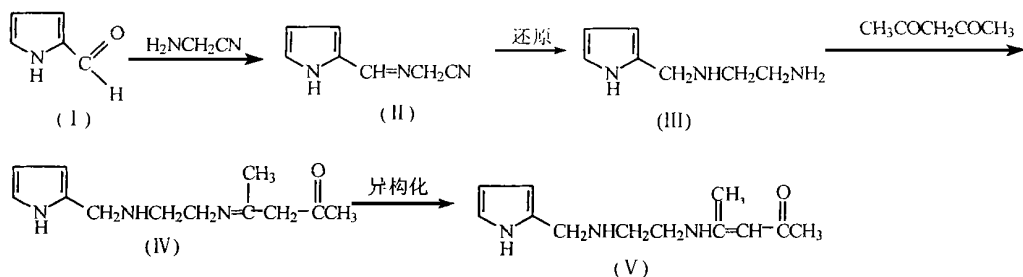
中图分类号: O657. 2 文献标识码: A

1990 年, Thornback 等报道了脑灌注显像剂^{99m}Tc- M RP20^[1], 方平等也对此显像剂进行了研究^[2]. 实验证明, 此显像剂与已用于临床的药物^{99m}Tc- HMPAO 和^{99m}Tc- ECD 相比, 没有明显的优势^[3]. 方平等设计的配体 M RP20 的合成路线与专利报道不同^[4], 所得中间体理化常数及波谱数据. 作者应用核磁共振技术对每一步反应的产物进行了结构确认, 并对可能异构化的最终产物进行了结构鉴定.

1 材料与 方法

1. 1 材料与仪器

1. 1. 1 样品 配体 M RP20 的合成路线如下:



各步中间产物及 M RP20 由江苏省原子医学研究所提供.

1. 1. 2 试剂 氘代氯仿 99. 5%, 氘代苯 99. 5%, 重水 99. 5% 均为北京化工厂制品; 二氧六环 99% 宜兴市第二化学试剂厂制品.

收稿日期: 1999-05-27; 修订日期: 1999-09-28

作者简介: 陶冠军 (1963 年 10 月生), 男, 江苏无锡人, 工学学士, 工程师

1.1.3 仪器 FX- 90Q脉冲傅立叶变换核磁共振波谱仪 日本 JEOL公司生产。

1.2 实验方法

所有核磁共振实验均在室温下进行,氢谱测定采用的共振频率为 89.55 MHz,单脉冲,脉冲宽度 45°,脉冲延迟时间 5 s;碳谱的共振频率为 25.49 MHz,谱宽 4 500 Hz,脉冲宽度 45°,脉冲延迟时间 3 s,累加方式为频率域累加.全去偶碳谱照射频率为 89.55 MHz,频宽 1 000 Hz;非灵敏核极化转移增强法(INEPT)采用的脉冲序列为 INEPT/R,照射方式为 NNE,去偶功率 40;采用的平均偶合常数 J 为 140 Hz.

2 结果与讨论

图 1为化合物 II的氢谱.

参照化合物 I的 SADTLER STANDARD NMR SPECTRA标准光谱,化合物 II各峰的归属列于表 1.

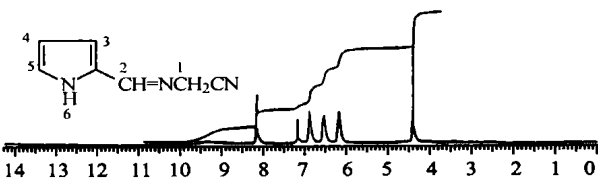


图 1 化合物 II的氢谱

表 1 化合物 II氢谱各峰归属

质子序号	化学位移 δ	峰面积比
1	4.5	2
2	8.2	1
3	6.7	1
4	6.3	1
5	7.1	1
6	10.2	1

图 2为化合物 II的全去偶碳谱,其各峰归属见表 2.

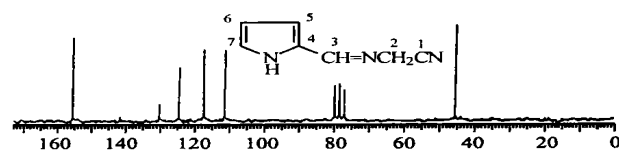


图 2 化合物 II的全去偶碳谱

表 2 化合物 II碳谱各峰归属

碳核序号	化学位移 δ
1	116.2
2	44.5
3	155.0
4	129.2
5	117.0
6	110.7
7	123.7

图 3(A)为化合物 II还原后未经分离纯化的产品的氢谱,从图中可看出还混有杂质,最明显的是 δ 2.7处的 $-NCH_2CH_2N-$ 基团上 4个质子的峰面积与 δ 6~7处的峰面积(吡咯环上 3个质子)之比小于 4: 3,很难证明化合物 II还原得到化合物 III为消除胺基活泼氢,简化图谱,对混合物作重水交换,得图 3(B),其中 δ 2.1, δ 9.5处质子如预料的消失,但 δ 2.7处的峰面积锐减,与 δ 6~7处的峰面积之比约 1: 2,远小于 4: 3.对于这一现象,估计是重水交换后有些组分进入了重水相,为此又以重水交换后重水相的氢谱图 (3(C))来证实,亦如预料之中的 δ 2.1, δ 9.5两个胺基的活泼氢消失,同时重水相内消

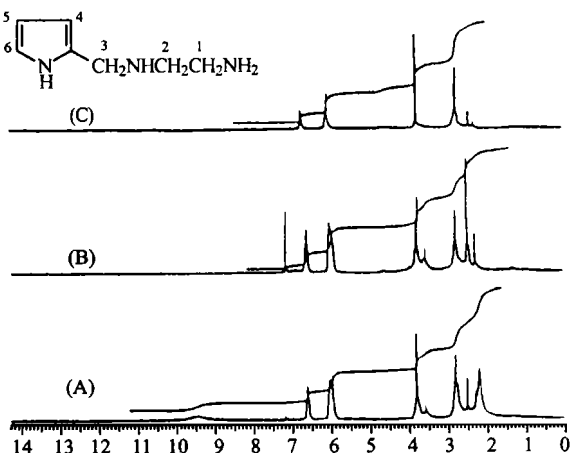
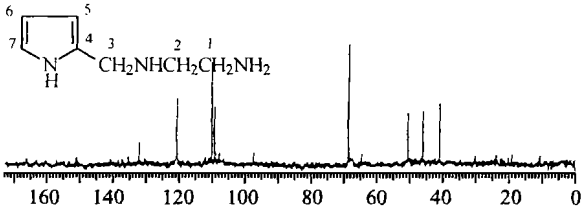


图 3 化合物 II还原产物的氢谱

除了大量杂质峰,大部分杂质仍留在氯仿相中.图 3(C)中各峰的数据(列于表 3)完全符合重水交换后化合物 III的结构.

在重水相中加入参比物 1, 4-二氧六环作全去偶碳谱,得图 4,各峰归属列于表 4.



(溶剂 D₂O, 参比物 1, 4-二氧六环)

图 4 化学物 III的全去偶碳谱

以上实验说明化合物 I还原后能得到化合物 III,证明了这一步反应路线的可行性.同时又发现了一种有效分离产物的方法——水萃取.水萃取可处理大量样品,成本低,方法简单,比以往采用的柱分离法更有实用价值.另外,未经分离的产品如溶于氯仿或其它有机溶剂,数小时后颜色就变深并产生褐色沉淀,所以,在以往的分离纯化化合物 III过程中常需要通氮气保护;而经重水萃取后,无论水相或有机相,在常温下放置数月后没有发生任何明显的变化,所得图谱的各种数据均保持不变.图 5为

最终产物 V的氢谱,各峰的归属见表 5.

表 5 化合物 V氢谱的各峰归属

质子序号	化学位移 W	峰面积比
1	1.4	3
2	4.9	1
3	2.1	3
4	11.5	1
5	2.3	2
6	3.0	2
7	1.1	1
8	2.5	2
9	6.4	1
10	6.3	1
11	7.0	1
12	10.4	1

其中W为 1. 1, 10. 4, 11. 5的 3个质子经重水交换消失,证明分子内有 3种具活泼氢原子的胺基.

INEPT法可增加非灵敏核(如碳)的检出下限,还可区分甲基、亚甲基、次甲基和季碳.作者在研究中应用 INEPT法鉴定最终产物是化合物 V,而不是化合物 IV.同时为确定最终产物碳谱峰的归属提供信息.在 INEPT实验中,当设置等待时间(Δ)为 $1/4 J$ 时,CH₃、CH₂、CH均显正信号; $\Delta = 2/4 J$ 时,只有 CH是正信号, $\Delta = 3/4 J$ 时,CH₃和 CH显正信号,CH₂显负信号(季碳始终无信号).因此,在图 6中,可明显看出 12个碳核中有 2个 CH₃,3个 CH₂,4个 CH以及 3个季碳,此可断定化合物 IV重排为化合物 V,这是由于化合物 V结构中形成了稳定的共轭体系的缘故.

图 7是最终产物 V的全去偶谱与选择性去偶谱之比较,其中 SEL₁~ SEL₉是依次对图 5中的 W₁ 1. 4至 W₇ 7. 0的 9种质子逐个进行去偶所获的选择性去偶谱,与被去偶质子直接相连的碳核显较强的单峰,而其它碳核则因裂分及无 NOE(Nuclear Overhauser Effect)效应,峰强相对较弱.最终产物 MRP-20的碳谱峰归属见表 6.

表 3 化合物 III的氢谱各峰归属

质子序号	化学位移 δ	峰面积比
1, 2	2. 7	4
3	3. 8	2
4, 5	6. 2	2
6	6. 4	1

表 4 化学物的碳谱各峰归属

碳核序号	化学位移 δ
1	49. 4
2	40. 4
3	45. 4
4	130. 6
5	108. 4
6	107. 5
7	119. 0

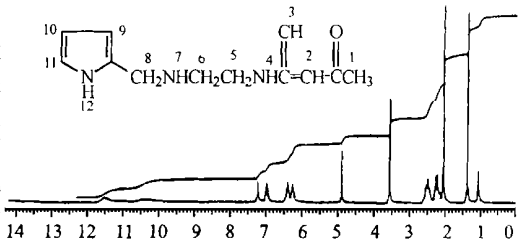


图 5 最终产物 V的氢谱

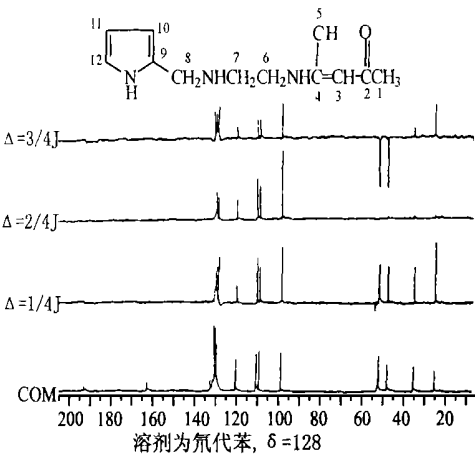


图 6 化合物 V 的全去偶碳谱与 INEPT 谱的比较

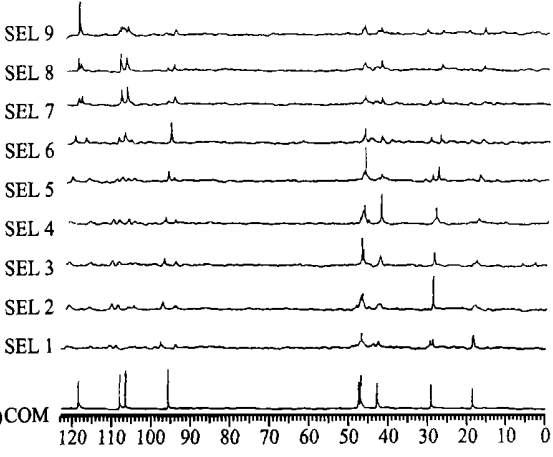


图 7 最终产物的全去偶谱与选择性去偶谱

表 6 化合物 V 的碳谱峰归属

碳核序号	化学位移	基团类别	碳核序号	化学位移	基团类别	碳核序号	化学位移	基团类别
1	18.6	CH ₃	5	29.0	CH ₃	9	130.6	C
2	194.1	C	6	46.9	CH ₂	10	107.9	CH
3	95.3	CH	7	42.3	CH ₂	11	106.4	CH
4	162.2	C	8	46.4	CH ₂	12	118.0	CH

参考文献:

[1] THORNBACK J, PIROTTE R, CHRICO A, et al. Initial human results of a new brain perfusion agent Tc- 99m- MRO20[J]. Eur J Nucl Med, 1990, 16: 80

[2] 方平, 吴春英, 罗世能等. 新的脑灌注显像剂 ^{99m}Tc- MRP20 配体的合成与标记 [J]. 核技术, 1993, 11: 690~ 694

[3] 方平, 吴春英, 万卫星等. 脑灌注显像剂 ^{99m}Tc- MRP20 的放化研究及初步药理实验 [J]. 核技术, 1996, 11: 318~ 320

[4] THORNBACK. Composes et complexes utiles notamment en imagerie medicale[P]. 欧洲专利: EP 0394126A1, 1990-04-19.

Application of NMR to Determine the Structure of the Medium and Last Synthesized Substance during Synthesizing ^{99m}Tc- MRP20

TAO Guan-jun

(Central Research Institute, Wuxi University of Light Industry, Wuxi 214036)

Abstract NMR was used to determine the structure of the medium and last synthesized substance during synthesizing ^{99m}Tc- MRP20, a new brain perfusion image agent. The results show the method is reliable.

Key words NMR, brain perfusion; image agent; synthesize; ^{99m}Tc- MRP20