

α -酮戊二酸胍稀土配合物的合成、表征及弛豫性能研究(II)

—— α -酮戊二酸苯甲酰胍 Gd 配合物的弛豫性能

杨正银^① 李发伸^② 杨立^① 杨汝栋^①

(^①兰州大学化学化工学院, 兰州 730000; ^②兰州大学物理系, 兰州 730000. Email: yangzy@lzu.edu.cn)

摘要 报道了 α -酮戊二酸苯甲酰胍(H_2L_{PB})配体及它的6种稀土配合物(La, Pr, Nd, Sm, Gd 和 Er)的合成, 用元素分析、热分析、红外、紫外和核磁共振谱对配合物的组成和结构进行了表征, 通过 INVREC.Au 程序用反转恢复法测定了 Gd 配合物对质子的弛豫效率, $R_1 = 8.05 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, 并对 Gd 配合物进行了动物急性毒性实验, $LD_{50} = (468.2 \pm 30) \text{ mg/kg}$.

关键词 α -酮戊二酸苯甲酰胍 稀土配合物 弛豫效率

磁共振成像技术在医学上对肿瘤、心脑血管疾病等恶性病变的早期诊断极为有效, 因此造影剂作为磁共振成像诊断不可缺少的药品备受重视^[1,2]. 某些顺磁配合物如三价钆和二价锰与大环希夫碱^[3, 4]、二乙基三胺五乙酸以及它的衍生物等的配合物^[5,6]常常是良好的潜在磁共振成像造影剂. 尤其是多羧基多氨基稀土配合物因具有良好的弛豫增强性能早已引起了广泛的关注. 第一个用于临床的造影剂 Gd(DTPA)就是一个典型的例子^[6]. 为了探索类似的多羧基希夫碱稀土配合物磁共振成像造影功能, 我们合成了 α -酮戊二酸苯甲酰胍(H_2L_{PB})配体及它的6种稀土(La, Pr, Nd, Sm, Gd 和 Er)配合物. 测定了 Gd 配合物对质子的弛豫增强性能.

1 实验

(i) 试剂与仪器测试. α -酮戊二酸(AR, 中国科学院微生物研究所). 苯甲酰胍(AR, 上海化学试剂三厂). $RE_2(CO_3)_3$ 用 RE_2O_3 (99.99%, 上海跃龙化工厂)制备.

C, H, N 在 VarioEL 元素分析仪上测定, 稀土含量用 EDTA 容量法测定; 红外光谱($4000 \sim 200 \text{ cm}^{-1}$) 在 Nicolet-170SX FT-IR 波谱仪上用 KBr 压片法测量; 配合物的紫外光谱($190 \sim 300 \text{ nm}$) 在岛津 UV-240 紫外可见分光光度计上用蒸馏水作溶剂和参比测量. 用硫酸钡作参比, 用纯固体 $RECl_3 \cdot 6H_2O$ 样作对照, 压片(1 mm)测 $380 \sim 600 \text{ nm}$ 区间内的反射光谱得到中心离子的 f-f 跃迁电子光谱; 热分析在 PCT-2 型热天平上, 以 $\alpha-Al_2O_3$ 为参比在静态空气中进行. 1H NMR 在 Nicolet FT-80A NMR 波谱仪上用 TMS 作外标 $CDCl_3$ 作溶剂摄谱 (配体的 1H NMR 用丙酮- d_6 作溶剂、TMS 内标作参比). 摩尔电导在水溶剂中用 DSS-11A 型电导仪测量.

(ii) 纵向弛豫速率($1/T_1$)的测定. 称取一定量的 $Gd_2(L_{PB})_3 \cdot 3H_2O$ 溶于蒸馏水(含 20% D_2O) 制成 $0.82 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液, 通氮气除氧后将 NMR 样品管封口待测. 在 AC80 NMR 波谱仪上启动 INVREC.Au 自动程序, 取 90° 脉宽 $t_p(90^\circ) = 2.8 \mu\text{s}$, 脉冲间隔 $t = 5T_1$. 用反转恢复法在 35°C 恒温下测样品的纵向弛豫速率($1/T_1$), 用含 20% D_2O 的水作对照.

(iii) 配体合成. 称取苯甲酰胍 0.544 g (4 mmol), α -酮戊二酸 0.59 g (4 mmol), 在加热搅拌下滴加几滴乙醇使其全溶, 然后加苯 25 mL, 回流 2 h 后有沉淀析出, 冷却后抽滤, 用苯洗涤 2 次, 水洗 2 次, 干燥得白色产物 0.79 g, 产率 81%, m.p. $175 \sim 176^\circ\text{C}$.

(iv) 稀土配合物的合成. (1) 先将氧化稀土溶于浓盐酸制成氯化稀土溶液, 然后加入碳酸钠饱和溶液, 滤出沉淀的 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$, 用水反复洗涤, 干燥备用. (2) 称取配体 H_2LPB 0.264 g (1 mmol) 溶于 50 mL 水中, 加热溶解成溶液(此时 $\text{pH} = 3$), 然后加入 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ 0.40 g (过量), 水浴加热搅拌 2 h, 在室温下再继续搅拌 6 h 至体系 $\text{pH} \approx 7$, 滤去过量的 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$, 清液用水浴浓缩至近干, 抽滤除去残留液, 真空干燥得浅黄色粉末 0.246 g, 产率 64%, 用同样的方法分别合成了 Pr, Nd, Sm, Gd 和 Er 5 种三价稀土配合物, 所有配合物均为黄色粉末, 产率分别为 70%, 65%, 72%, 69%, 67%.

2 结果与讨论

2.1 配合物的组成及一般性质

配合物均为浅黄色粉末, 易溶于水, 微溶于乙醇, 不溶于苯和氯仿等有机溶剂. 在室温常压下非常稳定. 摩尔电导在 $248\sim 258\text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ 之间. 表明配合物在水中为 2 : 3 型电解质, 元素分析结果及摩尔电导值列于表 1.

表 1 配合物的元素分析结果及摩尔电导值

配合物	颜色	产率 / %	C / %		H / %		N / %		RE / %		摩尔电导 / $\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$
			计算	测量	计算	测量	计算	测量	计算	测量	
$\text{La}_2(\text{LPB})_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	浅黄	64	38.65	38.96	3.22	3.34	7.51	7.61	24.85	25.11	254.3
$\text{Pr}_2(\text{LPB})_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	浅黄	70	38.51	38.64	3.21	3.31	7.49	7.52	25.12	25.46	252.6
$\text{Nd}_2(\text{LPB})_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	浅黄	65	38.28	38.47	3.19	3.24	7.44	7.46	25.56	25.60	258.0
$\text{Sm}_2(\text{LPB})_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	浅黄	72	37.87	38.03	3.16	3.32	7.36	7.36	26.37	26.24	250.1
$\text{Gd}_2(\text{LPB})_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	浅黄	69	37.42	37.51	3.12	3.09	7.28	7.32	26.37	26.38	248.8
$\text{Er}_2(\text{LPB})_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	浅黄	67	36.78	36.76	3.07	3.08	7.15	7.32	28.48	28.57	254.8

2.2 红外光谱

配体及配合物的红外光谱见图 1 和 2. 主要的红外光谱数据列于表 2, 自由配体的羧基 n_{OH} 出现在 $3\,537\text{ cm}^{-1}$, 配合物未出现 n_{OH} 而在 $3\,200\sim 3\,500\text{ cm}^{-1}$ 出现了一个宽峰, 在 $1\,571\sim 1\,582\text{ cm}^{-1}$ 范围出现了水的 $d_{\text{H}_2\text{O}}$, 表明配合物含有配位水. 自由配体的羧基 $n_{\text{C=O}}$ 出现在 $1\,707\text{ cm}^{-1}$, 此峰在配合物中消失, 而在 $1\,550$ 和 $1\,398\text{ cm}^{-1}$ 分别新出现了 CO_2^- 的 n_{as} 和 n_{s} 振动, Δn 在 152 cm^{-1} 左右;

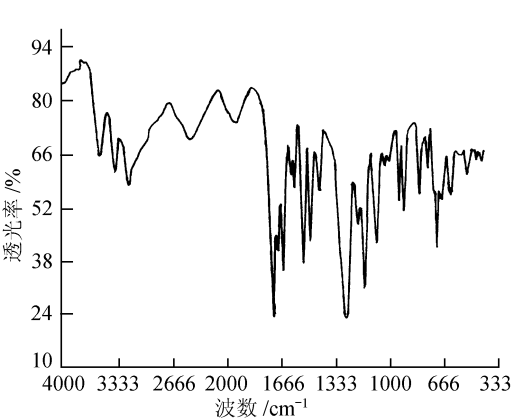


图 1 H_2LPB 的红外光谱图

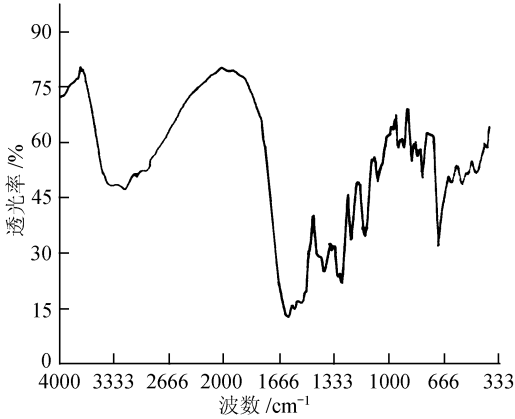


图 2 $\text{Gd}_2(\text{LPB})_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 的红外光谱

表 2 配体及配合物的主要红外光谱数据

化合物	n_{OH} (COOH, H ₂ O)	n_{NH}	$n_{\text{C=O}}$ (CO ₂ ⁻)	$n_{\text{C=N}}$	$n_{\text{C=O}}$ (CON)	d_{NNH} (HOH)	n_{as} (CO ₂ ⁻)	n_{s} (CO ₂ ⁻)	$n_{\text{M—O}}$	$n_{\text{M—N}}$
H ₂ LPB	3 537 _m	3 186 _m	1 707 _s	1 680 _m	1 646 _s	1 576 _m				
La ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	3 200~3 500 _b	3 064 _w		1 666 _m	1 629 _m	1 571 _w	1 550 _s	1 398 _s	465 _w	307 _w
Pr ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	3 200~3 500 _b	3 064 _w		1 666 _m	1 629 _m	1 575 _w	1 550 _s	1 398 _s	465 _w	310 _w
Nd ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	3 200~3 500 _b	3 060 _w		1 666 _m	1 627 _m	1 575 _w	1 546 _s	1 403 _s	465 _w	307 _w
Sm ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	3 200~3 500 _b	3 060 _w		1 666 _m	1 627 _m	1 575 _w	1 550 _s	1 400 _s	465 _w	307 _w
Gd ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	3 200~3 500 _b	3 060 _w		1 666 _w	1 628 _w	1 582 _m	1 550 _s	1 400 _s	465 _w	309 _w
Er ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	3 200~3 500 _b	3 060 _w		1 665 _w	1 629 _w	1 580 _m	1 550 _s	1 400 _s	467 _w	310 _w

该配体钠盐的红外光谱对照实验表明其 n_{as} 和 n_{s} 分别为 1 585 和 1 405 cm^{-1} , $\Delta n = 180 \text{ cm}^{-1}$. 这证明配合物中存在双齿和桥式双齿配位^[7, 8]. 自由配体在 1 576 和 3 186 cm^{-1} 分别出现了 d_{NNH} 和 n_{NH} 振动, 此峰在配合物中相应位置上仍然存在, 表明—NHN= 基上的氢未被金属取代. 自由配体酰肼基的 $n_{\text{C=O}}$ 出现在 1 640 cm^{-1} , 而在配合物中红移到 1 629 cm^{-1} , 表明酰肼的羧基氧参与了配位. 配合物在 465 和 307 cm^{-1} 新出现了 $n_{\text{M—O}}$ 和 $n_{\text{M—N}}$, 进一步证明了配体与金属之间形成了配位键.

2.3 电子光谱

配体及配合物的紫外光谱见图 3, 有关数据列于表 3. 由图 3 可知配体在紫外区出现了 3 条吸收带, 分别在 194, 226 和 266 nm 处; 配合物在紫外区也有 3 条吸收带, 分别为 198, 234 和 280 nm, 显然发生了不同程度的红移, 表明配合物中有共轭螯合环存在, 这也是配合物形成的证据. 对固体 Pr^{3+} , Nd^{3+} 配合物中稀土 f-f 跃迁吸收进行了测量(见图 4), 其吸收峰波数及能级归属列于表 4. 结果表明, 与水合离子相比配合物吸收峰位置都发生了不同程度的变化, 这种现象是电子云的扩展效应所致^[9]. 从 β 和 δ 值可知, 配合物有一定的共价性, 但主要靠离子电荷吸引结合, 系列配合物有相似的紫外光谱, 表明中心离子 4f 电子对配体影响不大.

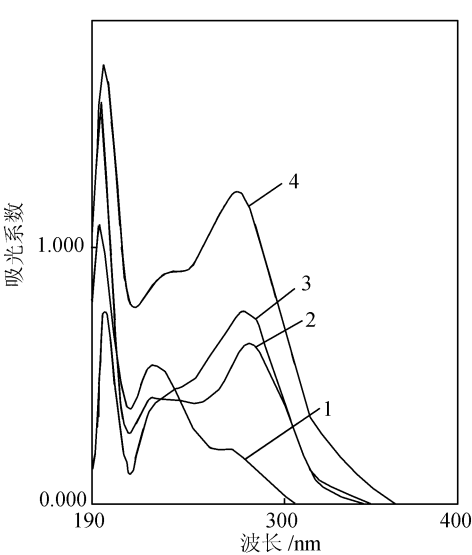


图 3 紫外谱图

1——HLPB, 2——La₂(LPB)₃, 3——Sm₂(LPB)₃,
4——Gd₂(LPB)₃

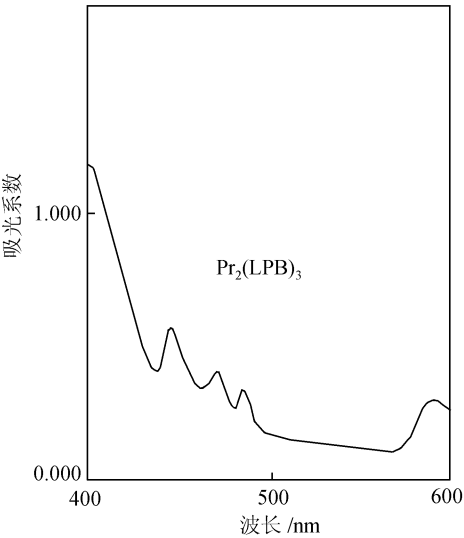


图 4 f-f 跃迁电子光谱图

表 3 配体及配合物的紫外光谱

配合物	$l_{\max}/\text{nm}$			$\epsilon \times 10^{-4} / \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$		
	l_1	l_2	l_3	ϵ_1	ϵ_2	ϵ_3
H ₂ LPB	194	226	266	2.199	0.644	0.235 7
La ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	196	234	280	5.697	2.154	3.265
Pr ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	196	234	280	5.984	2.431	3.973
Nd ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	198	234	280	5.160	2.620	3.454
Sm ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	198	234	280	4.301	2.213	4.225
Gd ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	198	234	280	5.053	2.644	3.538
Er ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	198	234	280	5.520	2.925	4.482

表 4 中心离子 f-f 跃迁波数及能级归属

配合物	$n_{\text{com}} / \text{cm}^{-1}$	$n_{\text{quo}} / \text{cm}^{-1}$	能级归属	参数
Pr ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	16 835	16 807	$^3\text{H}_4 \rightarrow ^1\text{D}_2$	$\beta=0.998\ 5$
	20 619	20 704	$^3\text{H}_4 \rightarrow ^3\text{P}_0$	$\delta=0.15$
	21 231	21 277	$^3\text{H}_4 \rightarrow ^3\text{P}_1$	$b^{1/2}=0.024\ 49$
	22 422	22 422	$^3\text{H}_4 \rightarrow ^1\text{I}_6$	
Nd ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	17 153	17 182	$^4\text{I}_{9/2} \rightarrow ^4\text{G}_{5/2}$	$^2\text{G}_{7/2}$ $\beta=0.999\ 1$
	19 011	19 011	$^4\text{I}_{9/2} \rightarrow ^4\text{G}_{7/2}$	$\delta=0.09$
	19 455	19 455	$^4\text{I}_{9/2} \rightarrow ^4\text{G}_{9/2}$	$b^{1/2}=0.021\ 21$
	21 008	21 008	$^4\text{I}_{9/2} \rightarrow ^2\text{G}_{9/2}$	
	21 552	21 522	$^4\text{I}_{9/2} \rightarrow ^4\text{G}_{11/2}$	
	23 095	23 095	$^4\text{I}_{9/2} \rightarrow ^1\text{P}_{1/2}$	

2.4 ¹H NMR 光谱

配体(H₂LPB)及 La 的配合物 ¹H NMR 谱数据归属如下: H₂LPB, d: 2.85 (4 H, 宽峰, -CH₂CH₂-), 7.30~8.05(5 H, 宽峰, -ph), -COOH 未观察到. La₂(LPB)₃, d: 3.55 (4 H, 宽峰, -CH₂CH₂-), 8.40~8.80 (5 H, 宽峰, -ph), 6.8(HCl-D₂O). 由 ¹H NMR 可知配合物的-CH₂CH₂-和苯环氢都发生了较大幅度低场位移. 这都是配合物形成的有力佐证.

2.5 热谱

配体及配合物热谱见图 5 和 6. 有关数据列于表 5. 自由配体在 144℃有一失水峰, 表明

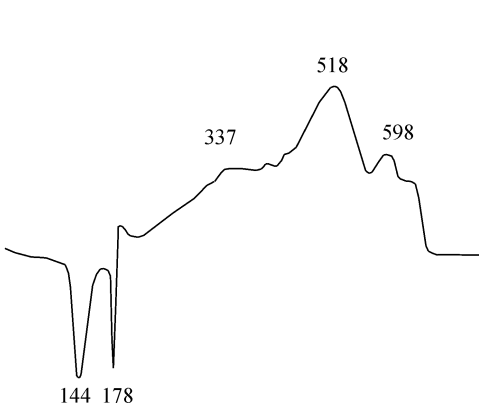


图 5 H₂LPB 的热谱图

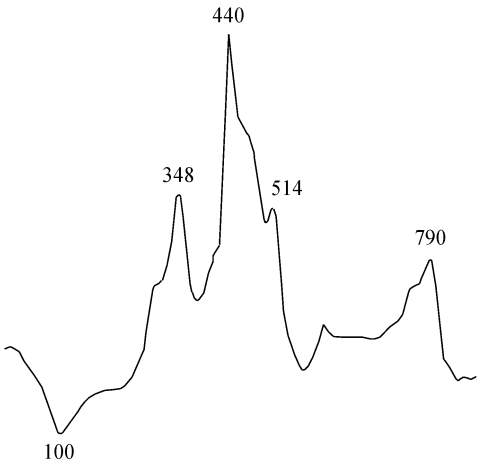


图 6 Gd₂(LPB)₃ · 3H₂O 的热谱图

配体中也含有结晶水. 178℃有一吸热峰, 没有失重, 表明是相变过程, 与熔点吻合. 配合物在 100~113℃范围内出了第一个吸热峰, 失重率在 5%左右, 这是配合物的失水峰, 相当于 3 个水分子. 从 345℃开始到 790℃配合物共出现了 4 个较大的放热峰, 全过程未观察到熔点. 与配体相比形成配合物后热稳定性基本没变. 综上所述, 配合物可能的结构如图 7 所示.

表 5 配体及配合物的热谱数据

配合物	失水峰 $t_1/^\circ\text{C}$	失水率/ %	熔点 $t_2/^\circ\text{C}$	放热分解峰/ $^\circ\text{C}$				残重率/ %
				t_3	t_4	t_5	t_6	
H ₂ LPB	144		178	337	518	598		
La ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	106	5.6		345	458	528	780	29.5
Pr ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	108	5.5		346	465	531	786	30.1
Nd ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	113	5.1		346	469	529	773	30.6
Sm ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	104	5.2		351	466	532	788	30.9
Er ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	113	5.0		345	449	543	787	32.0
Gd ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	100	4.9		348	440	514	790	31.5

2.6 Gd³⁺配合物对 H₂O 弛豫效率及毒性

配合物对水分子弛豫效率可由(1)和(2)式求得^[10]:

$$(1/T_1)_p = (1/T_1)_o - (1/T_1)_d , \tag{1}$$

$$R_1 = \left(\frac{1}{T_1[M]} \right)_p . \tag{2}$$

α-酮戊二酸苯甲酰肼 Gd³⁺配合物及对照配合物(Gd(DTPA) · nH₂O)的弛豫效率测试结果列于表 6, 比较两种配合物的 R₁ 值可以看出, Gd₂(LPB)₃ · 3H₂O 弛豫效率高于 Gd(DTPA) · nH₂O, 而文献报道的 Gd(DTPA) · nH₂O^[10]在较低的场强下测量的 R₁ 也小于 Gd₂(LPB)₃ · 3H₂O 的弛豫效率. 该配合物的弛豫效率高, 可能是双核对水分子作用更强的缘故. 这一点 DTPA 的配合物是不具备的. 因此 Gd₂(LPB)₃ · 3H₂O 的弛豫效率较高.

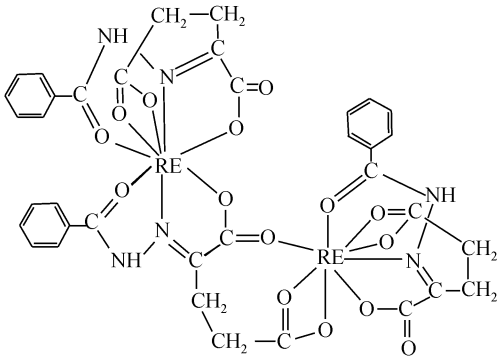


图 7 配合物可能的结构

表 6 Gd³⁺配合物弛豫效率测量结果

配合物	浓度×10 ⁴ /mol · L ⁻¹	t_0 / s	T_1 /s	$\frac{1}{T_1}$ / s ⁻¹	R_1 /mmol ⁻¹ · L · s ⁻¹	磁场 / T	温度/℃
空白样(H ₂ O+D ₂ O)		2.0	2.898			1.879	35
Gd ₂ (LPB) ₃ · 3H ₂ O	8.20	0.10	0.144	6.60	8.05	1.879	35
Gd(DTPA) · nH ₂ O	3.49	0.20	0.289	3.11	7.82	1.879	35
Gd(DTPA) · nH ₂ O ^[4]					6.6	0.47	35

动物毒性实验选用体重(22 ± 1) g 健康小鼠, 通过单次腹腔注射给药. 按 1 : 0.8 的等比级数确定各组给药剂量, 死亡率以 72 h 为限, 结果见表 7.

表 7 Gd³⁺配合物对小鼠的急性毒性实验结果

编号	剂量/mg · kg ⁻¹	每组动物数/只		死亡率/ %
		实验数	死亡数	
1	1 250	10	10	100
2	1 000	10	9	90
3	800.0	10	7	70
4	640.0	10	6	60
5	512.0	10	5	50
6	409.0	10	4	40
7	327.7	10	3	30
8	262.2	10	2	20
9	209.7	10	1	10
10	167.8	10	0	0
LD ₅₀ /mg · kg ⁻¹	468.2±30			

测得 LD₅₀ = (468.2±30) mg/kg, 可见毒性并不大. 从弛豫效率和毒性两方面考虑, Gd₂(LPB)₃ · 3H₂O 是一种较好的潜在磁共振成像(MRI) 造影剂.

致谢 本工作作为国家自然科学基金(批准号: 29975012)和中国博士后科学基金资助项目.

参 考 文 献

1 Takahashi M. New frontiers of diagnostic radiology. J Radioanal Nucl Chem, 1999, 239(1): 37~44

2 Noworolski S M, Nelson S J, Henry R G, et al. High spatial resolution ¹H-MRSI and segmented MRI of cortical gray matter and subcortical white matter in three regions of the human brain. Magn Reson Med, 1999, 41(1): 21~29

3 Sessler J L, Mody T D, Hemmi G W, et al. Gd(III) texaphyrin: A novel MRI contrast agent. J Am Chem Soc, 1993, 115(22): 10368~10369

4 Smith P H, Brainard J R, Morris D E, et al. Solution and solid-state characterization of europium and gadolinium Schiff base complexes and assessment of their potential as contrast agents in magnetic resonance imaging. J Am Chem Soc, 1989, 111(19): 7437~7443

5 Cacheris W P, Quay S C, Rocklage S M. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. Magn Reson Imaging, 1990, 8: 467~481

6 罗 毅, 卓仁禧, 范昌烈. Gd-DTPA 氨基酸、短肽衍生物的合成及其磁共振成像造影性能研究. 高等学校化学学报, 1995, 16(9): 1476~1479

7 Yang Z Y, Yang R D, Yu K B. Synthesis and crystal structure of a barium complex with pyruvic acid isonicotinoyl hydrazone. Polyhedron, 1996, 15: 3749~3753

8 杨正银, 杨汝栋, 郁开北. 2-羧基丙酸(4-吡啶甲酰基)脲与碱土金属配合物的晶体结构及热稳定性. 化学学报, 1999, 57: 236~243

9 Sinha S P. Spectroscopic investigations of some neodymium complexes. Spectrochim Acta, 1966, 22(1): 57~62

10 Lauffer R B. Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. Chem Rev, 1987, 87(5): 901~927

(1999-11-15 收稿, 2000-02-14 收修改稿)