双功能二亚乙基三胺五乙酸系列配体作为磁共振成像造影剂的合成研究进展

万福贤^a 俞开潮^{*,b}^(a) 山东农业大学化学与材料科学学院 泰安 271018)^(b) 华中科技大学化学与化工学院 武汉 430074)

摘要 二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)及其衍生物具有优良的配位性能,在化学及生物医学领域有广泛的应用,尤其是作为磁共振成像造影剂。双功能 DTPA 类配体对于研发 DTPA 类磁共振成像造影剂具有重要的作用,制备符合不同要求的该类配体具有相当的难度。着重介绍双功能 DTPA 类配体的各种合成方法,并对不同的方法和路线优缺点进行比较。

关键词 磁共振成像(MRI); DTPA; 钆配合物; 双功能配体; 合成

Recent Progress in the Synthesis of Bifunctional Diethylenetriamine-pentaacetic Acid Derivatives Ligand for Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent

Wan, Fuxian^a Yu, Kaichao^{*,b}^(a) College of Chemistry and Material Science, Shan Dong Agricultural University, Taian 271018)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

Abstract Diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) and its derivatives have been used in chemistry, biology, medicine and many other fields due to their coordination properties, especially, used as magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent. Bifunctional-DTPA ligand can be easily and readily linked to various biomolecules. It is of primary importance for the development high relaxation efficiency and/or targeted MRI contrast agents, but the synthesis of bifunctional-DTPA ligand is rather difficult. In this review, various synthetic methods for synthesizing these compounds are summarized.

Keywords magnetic resonance imaging; DTPA; gadolinium-complexes; bifunctional chelator; synthesis

自 1973 年 Lauterbur 首次实现磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)以来,经过近 40 年的发展,磁共振成像(MRI)技术日趋成熟,已经成为一项临床医用上强有力的无损三维影像诊断手段^[1-3]。Lauterbur 和 Mansfield 因在核磁共振成像技术方面的贡献获得了 2003 年的诺贝尔生理学或医学奖^[4]。MRI 的优点在于: (1)它可以实现多核多参数成像; (2)无电离辐射,对机体没有不良影响; (3)直接作出横断面、矢状面、冠状面和几乎任意切面的体层图像,且能获得原生三维断面成像而无需重建就可获得多方位的图像; (4)具有较高的空间分辨率(<0.1 mm)(空间分辨率低是核素显像和光子成

像的弱点),且不会产生 CT 检测中的伪影; (5)对软组织结构有较高的对比度,显示清晰; (6)多序列成像、多种图像类型,为明确病变性质提供更丰富的影像信息。MRI 也存在缺点:敏感性较低,只能达到 μmol 水平,与正电子发射计算机断层显像(Positron Emission Computed Tomography, PET)的 nmol 水平相比,低数个数量级,限制了其对较小病变或对疾病早期进行分子或基因水平上的诊断。为了提高 MRI 的成像灵敏度,越来越多性能优越且毒副作用小的 MRI 造影剂被应用于临床诊断和研究中^[5]。

磁共振造影剂通过影响体内局部组织中水质子弛

* E-mail: ykcc@163.com

Received October 31, 2013; revised December 18, 2013; published online December 27, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20675033) and the Science and Technology Development of Shandong Province (No. 2013CEX2019).

国家自然科学基金(No. 20675033)和山东省科技发展计划(No. 2013CEX2019)资助项目。

豫时间改变信号强度,与周围组织形成对比而产生造影作用。依对水质子弛豫影响不同磁共振造影可分为两大类: (1)顺磁性造影对比剂,就是所谓的 T_1 试剂,增强成像核(多为氢核)的信号,使之亮度增加; (2)超顺磁性磁共振造影对比剂,就是所谓的 T_2 试剂,减弱成像核的信号,使其亮度变暗。自 1988 年美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准 $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ 作为 MRI 的造影剂使用,迄今共 9 种钆与氨基酸类配合物在实际临床诊断中得到应用,其化学结构见图 1。随着人们对 MRI 的要求越来越高,为了满足观察生物活体内在分子及细胞层次的各种功能现象,一系列新型顺磁性钆配合物被合成出来,比如:组织靶向性造影剂(亦称为组织特异性造影剂)^[6]、高分子 MRI 造影剂^[7,8]、对生理环境进行响应的“智能型”造影剂(金属离子响应、pH 值响应、蛋白质响应、核酸响应、温度响应)^[9,10]。由于二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)和 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)类造影剂在临床上的成功应用,近 30 年来研发的新型造影剂的螯合单元主要是经典的 DTPA 和 DOTA,因此双功能 DTPA 和 DOTA 类配体(兼具与

钆离子配位和便于进一步修饰两种功能,其螯合单元仍为 DTPA/DOTA,在 DTPA/DOTA 母体上引入活性基团使其便于修饰)的合成在制备新型造影剂中具有关键性作用,以美国的 Macrocylics Co., Ltd. 为代表的多家公司 (CheMatech, Future Chem Co., Ltd.) 已经成功将双功能化配体或活性中间体商品化,由于其合成步骤复杂,所以价格非常昂贵[比如:对氨基苄基-DTPA-五叔丁酯 ($p\text{-NH}_2\text{-Bn-DTPA-penta } (t\text{-Bu ester})$), 1259 US\$/1g, Macrocylics Co., Ltd.]. 虽然国内已有多篇综述详细的介绍了顺磁性 MRI 造影剂的研究进展,但大部分侧重于介绍 MRI 造影剂的结构、弛豫性能和应用,对于合成策略介绍甚少,国外学者对各类造影剂的合成进行了详细的综述^[11~15]。结合国内学者和本课题组的研究情况,本文重点介绍双功能 DTPA 类配体合成策略与最新合成进展。

德国 Schering 公司 Weinmann 研制开发的 $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ (图 1, 结构式 1), 于 1983 年用于临床试验,随后在 1988 年以商品名马根维显(Magnevist)进入临床医学诊断,因其毒性较低,弛豫性能较高,制备

图 1 临床使用的钆与氨基酸类配合物的结构式(包含商品名称, 组织分布和生产商)

Figure 1 The structures of gadolinium-based contrast agents approved for human use in clinical

简单,迄今仍在临床上广泛应用^[16]. DTPA 为八齿配体,其八个配位原子(3 个 N, 5 个 O)与 Gd^{3+} 配位形成 7 个五元螯合环,稳定性非常高(其 $K_f=10^{22.46}$)^[17]. Gd -DTPA 类配合物的生成速率和解离速率均高于 Gd -DOTA 类配合物^[18~21]. 由于 $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ 在临床诊断的成功应用,化学家设计了一系列制备 DTPA 衍生物的合成策略并成功地付诸于实际合成中.

1 二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)双酰胺或双酯的合成

DTPA-二环酸酐(DTPA-BMA)是制备 DTPA 双酰胺(双酯)配体的重要活性中间体,在临床上使用 $[Gd(DTPA-BMA)(H_2O)]$ 和 $[Gd(DTPA-BMEA)(H_2O)]$ 的配体均由 DTPA-二环酸酐分别与甲胺或二甲氧基乙胺反应得到. 以 DTPA 双酰胺、双酯衍生物为配体的钆螯合物具有呈电中性(非离子型)和摩尔渗透压低的优点,该类配体由 3 个羧基氧、3 个 N 原子、2 个酰胺氧(或酯羰基氧)和 1 个水与 Gd 配位,2 个酰胺氧(酯羰基氧)代替羧基氧与 Gd 配位使它们的 r_1 比母体 $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ 有所提高,但是稳定常数减小. 在临床使用中,由于钆配合物不稳定而游离出来的钆离子易引起“肾源性全身纤维化症”(Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF)^[22] 的风险. NSF 病例中,100%发生于使用钆配合物为造影剂进行 MRI 或磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA). 除此之外,已经确认罹患这种疾病的患者皮肤切片中含有钆离子^[23]. 在 2008 年 MRI 研究报告显示,有 148 个病例在使用 $[Gd(DTPA-BMA)(H_2O)]$ 后发生 NSF, 20 个病例在使用 $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ 后发生,近期发现,打入 $[Gd(DTPA-BMEA)(H_2O)]$ 也有相同之情形^[24]. 尽管如此,但是由于该路线简便易行(Scheme 1),仍被广泛的使用并合成了一系列新型配体.

冯江华等^[25]合成了 $Gd(DTPA-BDMA)$, $Gd(DTPA-BDEA)$ (其配体 **10**, **11** 见图 2),他们在牛血清白蛋白中显示较好的弛豫能力,具有肝靶向性,且水溶性好、低毒性、体内停留时间长等特点. 张岐等^[26]利用 DTPA-BMA 与窄分子量分布的低聚壳聚糖(CS_n , $n=6, 8, 11$)发生酰化反应,得到了低聚壳聚糖修饰的配体 **12**; 鄢国平等^[27]合成了多巴胺修饰的 DTPA 配体 **13**; Park 等^[28]合成了 Gd -DTPA-二半胱氨酸(其配体 **14** 见图 2),并进一步利用上面的巯基与 AuNPs 反应制备了金纳米粒子; Sankar 等^[29]合成了一系列氨基酸修饰的 DTPA 双酰胺配体 **15**, **16**; Ozaki 等^[30]合成了对肝癌细胞具有靶向功能的 Gd -DTPA-XDA-D1-Glc(OH)(其配体 **17** 见图 2). 卓仁禧等^[31]通过酪氨酸和 3-对羟基苯丙氨酸的十八烷基酯分别与 DTPA-BMA 反应得到了两亲性配体

Scheme 1

DTPA-BPO 和 DTPA-BTO. 我们利用 DTPA-二环酸酐与二元胺或醇发生聚合反应,先后合成了 N -不同亲脂性基团取代二乙醇胺 DTPA 聚酯-钆配合物^[32]、含氨基酸衍生物的 DTPA 聚酯-钆配合物^[33]、电中性寡聚 EDTA 酯-锰(II)^[34]和多甘醇-磷酸酯-EDTA 酯共聚物铁(III)配合物^[35]等多个系列造影剂. 在与 Gd -DTPA 的 T_1 加权 MRI 对比试验中,均表现出对动物肝区较大幅度 and 较长时间的增强.

以往, DTPA-二环酸酐(DTPA-BMA)是在大量吡啶作溶剂和催化剂的情况下,将 DTPA 用乙酸酐作脱水剂进行脱水来制备^[36]. 由于 DTPA 及其环酸酐在这些溶剂中难溶,反应体系呈固液两相,因而反应速度缓慢、反应温度较高,最终产物纯度难以保证,吡啶有毒且相对昂贵. 通用医疗电气有限公司探索了 DTPA/乙酸酐/吡啶的摩尔比、反应温度等条件对 DTPA-BMA 生成的影响,将实验条件优化为: DTPA/乙酸酐/吡啶的等物质量的比为 1 : 3 : 5, 80 °C 进行搅拌反应 10 h, 产率达 90% 以上, 纯度达 99.6% (HPLC), 并放大实现 800 kg 级规模生产, 将吡啶的量降低到最低值对环境保护和节约成本是非常有利的. 魏俊发等^[37]采用超声波催化法促进羧酸化合物与脱水剂之间的脱水反应,克服了上述缺点,方便快捷、环境友好.

卓仁禧等^[38,39]利用 DTPA-二环酸酐与 N -羟基琥珀酰亚胺(NHS)在 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)中反应,得到 DTPA 双 N -羟基琥珀酰亚胺活性酯(SuO-DTPA-OuS), 由于该酯的反应活性较 DTPA-二环酸酐低,其应用范围更广,在此基础上,又进一步与等物质的量的吡哆胺反应得到含有肝靶向性基团的单活性酯 SuO-DTPA-PM (Scheme 2).

图2 部分二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)双酰胺类配体的结构

Figure 2 The structures of some DTPA-biamides

Scheme 2

2 二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)单取代配体的合成

由 DTPA-二环酸酐(DTPA-BMA)与胺或醇类直接

反应制备 Gd-二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)双酰胺、双酯类配合物,虽然简单可行,但是其稳定性比 $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ 低的多,具有引起“肾因性全身纤维硬化症”的潜在风险.而 Gd-二亚乙基三胺五乙酸

(DTPA)单酰胺类配合物, 由于只有1个酰胺氧代替羧基氧与 Gd 配位, 其稳定常数介于 $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ 和 Gd-二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)双酰胺类配合物之间, 其 r_1 比母体 $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ 也有所提高, 符合具备弛豫率高且安全的 MRI 造影剂的要求.

2.1 DTPA 单羧基活化法

最简单的合成方法是将 DTPA-BMA 与等物质的量的胺或大大过量的胺反应, 然后水解; 或者先将 DTPA-BMA 与等物质的量的水反应得到单环酸酐(**18**, DTPA-Anhydride), 然后再与等物质的量的胺反应 (Scheme 3).

Wang 等^[40]利用该路线曾成功合成出配体 **19**, Richard 等^[41]合成了配体 **20**, **21** 和 **22**(图 3). 我们在实验室对该路线做了大量尝试工作, 合成了一系列新型的配体, 发现利用该方法不可避免地生成 DTPA 和 DTPA-双酰胺类化合物, 分离提纯过程非常繁琐和困难, 产率极其不稳定^[42~47].

Halpern 等^[48]曾利用 DTPA 为原料, 在三氟乙酸和亚硫酸氯的作用下直接制备 DTPA 单环酸酐, 合成路线见 Eq. 1. 该方法仍然不能制备高纯度的 DTPA 单环酸酐.

由于 DTPA-BMA 的单水解反应难以控制, 化学家合成了 DTPA 单 *N*-羟基琥珀酰亚胺酯(DTPA-NHS), DTPA 单酰氯(DTPA-Cl)和 DTPA 单混酸酐(DTPA-OCO-Bu-*i*) 3 种活性中间体, 合成路线见 Scheme 4. 该方法是建立在使用过量的 DTPA 的基础上, 不经分离直接与多肽、蛋白质、抗体、多糖、核酸等生物大分子键联反应, 产物中混有大量的 DTPA 通过膜透析的方法除去, 但是对于合成小分子量的化合物而言, 纯化是非常繁琐和困难的^[49]. Lee 等^[50]利用 DTPA-NHS 制备了具有核-壳结构的聚丙烯酸甲酯/聚乙烯亚胺-DTPA-Gd 纳米造影剂, Yuan 等^[51]利用 DTPA 单酰氯制备了聚 *N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺-*N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺-DTPA 配体.

杨振忠等^[52]以 DTPA-二环酸酐为原料, 利用其酸酐和羧基在反应性质上的差异, 对单一羧基进行酯化, 生成带有单一活化酯基团的 DTPA-BMA, 其后再将酸酐水解得到带有单一活化酯基团的 DTPA, 合成路线见 Scheme 5, 所合成的 DTPA 羧基活化酯可以与带有氨基、羟基等高分子或小分子化合物反应得到分子量可控的螯合剂. Mash 等^[53]利用 **27** 制备了 4 个促黑激素

图 3 部分二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)单酰胺类配体的结构

Figure 3 The structures of some DTPA-monoamides

(MSH, Melanocyte Stimulating Hormone)修饰的配体:
DTPA-PEGO-NDP- α -MSH, DTPA-PEGO-MSH (4),
DTPA-PEGO-MSH (7), DTPA-PEGO-NDP- α -MSH.

我们实验室^[54,55]曾尝试将 DTPA-BMA 单一羧基与
亚硫酰氯反应生成活性更高的 **29**, 然后与小分子胺反

应, 但是难以控制, 产品纯度较差, 合成路线见 Eq. 2.

Amanlou 等^[56]设计了两条由 DPTAA 与 R-NH₂ 直接
反应制备 DTPA 单酰胺的路线, 并系统研究了各因素对
反应产率的影响. 超声波辅助使该方法具有高效、经济
和绿色的特点, 合成路线见 Scheme 6.

Macrocytics Co., Ltd.合成并商品化了 DTPA-单乙
二胺-马来酰亚胺功能性配体(**30**)(图 4), 该配体含有马
来酰亚胺基团, 便于与多肽、蛋白质等生物大分子的硫
基键合.

2.2 四烷基保护 DPTA 配体的合成

为了更好的合成二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)单酰
胺化合物, 科学家设计了将 DTPA 的 4 个羧基保护起来,
只保留一个羧基与胺进行酰胺化反应的策略, 由于只保

Scheme 6

图4 DTPA-单乙二胺-马来酰亚胺(30)的结构

Figure 4 The structure of Maleimido-mono-amide-DTPA (30)

留一个羧基作为活性基团,可以得到结构更为专一和高纯度的配体.

Arano 等^[57]先将二乙烯三胺与三氟乙酸乙酯反应,得到单三氟乙酰基保护产物,与过量的溴乙酸叔丁酯反应得到中间体 **31**,在 NaH 强碱的作用下再与溴乙酸叔丁酯反应得到 **32**,水解除去三氟乙酰基得到 **33**,与溴乙

酸苄基酯反应得到 **34**,最后 Pd/C 催化加氢得到 **35** (DTPA-四叔丁基酯, DTPA-tetra-*t*-Bu ester) (Scheme 7).

Leclercq 等^[58]利用固相合成法高效的合成了 **35**,首先 2-氯三苯甲基氯树脂与溴乙酸反应得到固相树脂负载的溴化物 **36**,该溴化物与过量的二亚乙基三胺发生得到中间体 **37**,紧接着与过量的溴乙酸叔丁酯反应得到 **38**,最后一步将目标物 **35** 从树脂切割下来,为了防止叔丁酯的水解而使用温和的三氟乙醇的二氯甲烷溶液.该合成方法具有总产率高(89%)、纯度高的优点,也存在耗费大量溶剂(不可回收)的缺点 (Scheme 8).

Felder 等^[59]巧妙的利用乙酸与丙酸酯化反应的速率不同,将 **39** 与二氯亚砷的甲醇溶液反应得到四甲基保护的 DTPA 类似物 **40** (Eq. 3).

Scheme 7

Scheme 8

Roy^[60]和 Lee 等^[61]曾尝试将 DTPA-五甲基酯(**41**)或 DTPA-五叔丁酯(**42**)在 CuCl_2 或 NiCl_2 存在的条件下进行选择单酯水解, 结果显示得到混合物, 由于性质相似, 很难分离. Burks 等^[62]尝试了猪肝脂肪酶进行选择水解, 也得到了同样的结果, 见 Eq. 4.

Giordano 等^[63]利用二亚乙基三胺为初始原料, 先与氯甲酸苄基酯发生酰化反应得到 Cbz 保护的中间体 **46**, 再与溴乙酸叔丁酯反应, 生成中间体 **47**, 使用 10% Pd/C 和 4% 的 HCOOH/MeOH 脱保护得到 **48**, 再与溴乙酸甲基酯反应得到 **49**, 最后使用三氟乙酸水解叔丁酯得到 DTPA-四甲基酯(DTPA-tetra-Me ester, **44**), 见 Scheme 9.

Davies 等^[64]利用以 2,2'-二氯二乙基胺盐酸盐(**50**)为原料, 与邻苯二甲酰亚胺的钾盐反应得到两端氨基保护的中间体 **51**, 再与溴乙酸叔丁酯反应得到 **52**, 用肼水解得到中间体 **48**, 再与溴乙酸苄基酯反应得到 **53**, 最后用三氟乙酸选择性水解叔丁酯, 得到 DTPA-四苄基酯(**54**), 见 Scheme 10.

我们实验室在参考 Steve 等^[65]的合成路线的基础上,

进行了大量尝试工作^[66], N,N' -羰基二咪唑(CDI)和叔丁醇反应生成的中间体 **55**, 以 **55** 为保护试剂与二乙烯三胺反应得到双 Boc 保护的中间体 **56**, 保持较高的伯胺保护选择性, 利用对硝基氯化苄本身的大位阻特点进一步增强中间仲胺反应的选择性得到中间体 **57**, 三氟乙酸脱除保护基得到中间体 **58**, 与过量的溴乙酸叔丁酯发生 N -烷基化得到 **59**, Pd/C 催化加氢脱对硝基苄基得到 **60**, 再与溴乙苄基酯反应得 **61**, 最后 Pd/C 催化加氢得到 **45**. 整个反应总的收率达到 55%, 产品纯度较高, 但是相对来说步骤长, 耗费时间, 见 Scheme 11.

Anelli 等^[67]利用甘氨酸苄基酯或是甘氨酸与溴代烃发生双烷基化直接得到 **45**. 首先利用 2-氨基乙醇(**62**)与溴乙酸叔丁酯发生 N -烷基化反应得到 **63**, 在 NBS 和 PPh_3 的作用下将醇转换成溴代烃 **64**, 直接与甘氨酸在 $\text{pH}=10$ 的条件下反应得到 **45**, 或者先与甘氨酸苄基酯反应得到 **65** 后, 再 Pd/C 催化加氢得到 **45**. 我们在实验室尝试了该路线, 步骤少, 省时省力, 耗费试剂少, 产率较高, 见 Scheme 12.

Scheme 9

Scheme 10

Scheme 11

Scheme 12

Davies 等^[64]利用 **51** 为原料, 与溴乙酸乙酯发生 *N*-烷基化得到 **66**, 使用 6 mol/L HCl 水解得到 **67**, 与过量的溴乙酸叔丁酯在 DIEA 加热回流得到 *N* 和 *O* 都烷基化的 **68**, 使用 NaSPh/Et₃N/MeCN:DMF (*V*:*V*=80:20) 选择性脱叔丁基得到 **69**, 见 Scheme 13.

3 二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)骨架衍生的功能性配体的合成

利用 DTPA 的一个羧基进行衍生化制备的单酰胺类配体与钆配位形成的配合物, 其稳定性还是存在降低的缺点. 科学家考虑在 DTPA 骨架上进行衍生化得到新型双功能化配体, 这些配体保留了 5 个羧基氧原子和 3 个氮原子与钆配位, 所得的配合物的热稳定性与 Gd-DTPA 相当或稍高, 而其动力学稳定性明显高的多^[68].

Brechbiel 等^[69,70]利用对硝基苯丙氨酸(**70**)为起始原料, 与过量甲醇反应生成对硝基苯丙氨酸甲基酯(**71**), 与乙二胺发生酰基化得到 **72**, 使用 BH₃(THF)还原得到 **73**, 与过量的溴乙酸发生 *N*-烷基化得到对硝基苄基-DTPA (*p*-NO₂-Bz-DTPA, **74**), Pd/C 催化加氢得到对氨基苄基-DTPA (*p*-NH₂-Bz-DTPA, **75**), 最后与硫光气反应得到 DTPA-对苄基异硫氰酸酯(*p*-SCN-Bz-DTPA, **78**).

该路线中, 中间体 **75** 为强极性化合物, 分离提纯非常困难, 见 Scheme 14.

Cummins 等^[71]对 Brechbiel 的合成路线进行了小的改进, 随后 Corson 和 Meares 将 **73** 与过量溴乙酸叔丁酯反应得到便于提纯的低极性中间体 **76**, 催化加氢得到 *p*-NH₂-Bz-DTPA-penta-*t*-Bu ester (**77**), 三氟乙酸或浓盐酸水解后得到 **75**, 使用该路线可以达到数克级的规模^[72]. Schmitt-Willich 等^[73]利用该路线, 将起始原料改为保护的 *L*-酪氨酸, 合成得到商品化的[Gd(EOB-DTPA)-(H₂O)]²⁻.

Mindt 等^[74]对 **77** 进一步修饰得到含有炔基得功能性中间体 **79**, 在 Cu⁺作用下极易发生“点击化学反应”得到通过氮三唑为桥的螯合剂 **81**, 合成路线见 Scheme 15.

Sajiki 等^[75]以 *L*-丝氨酸(**82**)为原料, 经 Boc 保护, 乙二胺酰基化 **83**, BH₃ 控制还原(防止 Boc 被还原而生成 *N*-甲基化副产物)**84**, 最后与溴乙酸叔丁酯发生 *N*-烷基化得到光学纯的 **85** (1-(*R*)-和 1-(*S*)-hydroxymethyl-DTPA penta-*t*-butyl ester). Amedio 等^[76]对该路线进行了改进, 并达到克级的规模, 见 Scheme 16. **85** 是合成 MS-325 的重要原料.

Scheme 13

Scheme 14

Scheme 15

Scheme 16

Cox 等^[77]以 (2S)-赖氨酸甲基酯[**86**, (2S)-lysine methyl ester]为起始原料, 经胺解得 **87**, 还原得到四胺 **88**, 与 Cu^{2+} 作用生成配合物, 链端的氨基用苯甲酰基保护后, 使用 H_2S 脱 Cu^{2+} 得到单苯甲酰基保护的四胺 **89**, 与过量溴乙酸反应得到 **90**, 水解后得到双功能配体 **91**. 该功能性配体进一步反应可得到含有马来酰亚胺活性基团的配体 **92**, 见 Scheme 17.

4 二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)羧基 α -位衍生的功能性配体的合成

Anelli 等^[78]利用二乙烯三胺与溴代烃 **93** 发生单烷基化反应得到 **94**, 与过量的溴乙酸叔丁酯发生完全的 *N*-烷基化得到 **95**, 催化加氢将硝基还原得到双功能配

体 **96**, 进一步与 Boc 保护的甘氨酸反应得到 **97**, 水解脱保护得到 **98**, 见 Scheme 18. 由 Uggeri 等^[79]合成并已经应用于临床的 $[\text{Gd}(\text{BOPTA})(\text{H}_2\text{O})]$, 合成路线与 Scheme 18 基本相同.

Westerberg 等^[80]将二乙烯三胺的仲氮原子用二甲氨基羰基甲基保护后得 **99**, 与 4-硝基苯基丙酮酸 (**100**) 反应得到 **101**, 烷基化、催化加氢、碱性水解得到 **104**, 最后与硫光气反应得到含有异硫氰酸根的高活性配体 **105**, 但该路线总体收率仅仅 7%, 见 Scheme 19. Jiang 等^[81]利用 **105** 为原料制备了可用于对脑胶质瘤进行 MRI 成像诊断的树枝状聚赖氨酸-聚乙二醇-胆碱-DTPA-Gd.

Scheme 17

Scheme 18

Scheme 19

Keana 等^[82]以 DTPA-五甲基酯(**41**)为起始原料, 在二异丙基氨基锂(LDA)强碱作用下, 与溴苄发生烷基化, 在羧基 α -位引入苄基, 然后经硝化、还原、水解等反应, 以总收率 24 % 得到 **105**, 见 Scheme 20. 在该路线中, 曾尝试直接将对硝基苄基引入羧基 α -位, 但是没有成功.

Williams 等^[83]以 4-硝基苯丙氨酸酯(**109**)与 *N*-(2-溴乙基)亚氨基二乙酸酯 [*N*-(bromoethyl)iminodiacetate] (**64**, **110**)在磷酸盐缓冲液为碱的体系中发生二烷基化反应得到 **111** 和 **112**, 总收率达到了 30%, **111** 和 **112** 可以催化加氢或者水解得到一系列双功能配体, 见 Eq. 5. 参

考此路线, 利用各种各样的 α -氨基酸酯代替 4-硝基苯丙氨酸酯(**109**)可以合成一系列新型配体. 如: Anelli 等^[84]和顾忠伟等^[85,86]合成了在 DTPA 中间羧基 α -位引入羧基或氨基的功能性配体 **118** 和 **119**, 总产率达到了 40.6%, 并成功地制备了肽类树枝状磁共振成像(MRI)分子探针 G3-18Gd-DTPA-6COOH, 见 Scheme 21. Lattuada 和 Gabellini^[87]以 **118** 与 4-马来酰亚胺丁酸(**119**)反应合成了具有马来酰亚胺活性基团的配体 **120** 和 **121**, 见 Scheme 22. Choi 等^[88]制备了半胱氨酸修饰的含有异硫氰酸根的高活性配体 **127**, 见 Scheme 23.

Scheme 20

Scheme 21

Scheme 22

Scheme 23

5 结语

随着科学研究的发展,人们对 MRI 的期待越来越高,这对于从事合成 MRI 造影剂的化学家来说既是机遇又是挑战,对于新制备的造影剂,在保证对病人安全的情况下,能够提高其在 MRI 影像的对比效果,获得更为清晰的组织图像,准确判断病灶的位置,至达到分子层级的造影。由于 DTPA 类造影剂在临床上的成功应用,该类造影剂仍是研究重点,双功能 DTPA 配体在合构新颖的成结 MRI 造影剂起关键性作用,但是其合成具有相当的难度,这成为进一步研究和开发其功能的制约性瓶颈。我们希望通过本文介绍,能引起我国有机化

学家的关注,从而设计出高效、新颖的双功能 DTPA 配体,为制备新型 DTPA 类 MRI 造影剂研究奠定必要的物质基础。

References

- [1] Lauterbur, P. C. *Nature* **1973**, *242*, 190.
- [2] Zhou, Z.; Wu, X.; Kresak, A.; Griswold, M.; Lu, Z.-R. *Biomaterials* **2013**, *34*, 7683.
- [3] Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293.
- [4] Gallez, B.; Swartz, H. M. *NMR Biomed.* **2004**, *17*, 223.
- [5] Alper, J. *Science* **1993**, *261*, 554.
- [6] Sipkins, D. A.; Cheresch, D. A.; Kazemi, M. R.; Levin, L. M.; Bednarski, M. D.; Li, K. C. *Nat. Med.* **1998**, *4*, 623.

- [7] Liang, S.-B.; Chang, F.; Li, J.-Q.; Li, X.-X.; Song, C.-M. *Polym. Bull.* **2011**, *7*, 96 (in Chinese).
(梁晟斌, 常飞, 李建奇, 李欣欣, 宋春梅, 高分子通报, **2011**, *7*, 96.)
- [8] Tang, J.; Sheng, Y.; Hu, H.; Shen, Y. *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 462.
- [9] Yu, K.-C.; Lv, Z.-R.; Yao, Y.; Fu, S.-T.; Ding, S.-W.; Zhou, J.-L. *Chin. J. Magn. Reson.* **2010**, *27*, 355 (in Chinese).
(俞开潮, 吕志勇, 姚遥, 付世涛, 丁尚武, 周锦兰, 波谱学杂志, **2010**, *27*, 355.)
- [10] Accardo, A.; Tesauro, D.; Aloj, L.; Pedone, C.; Morelli, G. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2193.
- [11] Zhang, S.-R.; Ren, J.-M.; Pei, F.-K. *Prog. Chem.* **1995**, *7*, 98 (in Chinese).
(张善荣, 任吉民, 裴奉奎, 化学进展, **1995**, *7*, 98.)
- [12] Yan, G.-P.; Zhuo, R.-X. *Chin. Sci. Bull.* **2001**, *46*, 1233 (in Chinese).
(鄢国平, 卓仁禧, 科学通报, **2001**, *46*, 1233.)
- [13] Yan, G. P.; Robinson, L.; Hogg, P. *Radiography* **2007**, *13*, 5.
- [14] Frullano, L.; Caravan, P. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 535.
- [15] Caravan, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 512.
- [16] Weinmann, H. J.; Brash, R. C.; Press, W. R.; Wesbey, G. E. *Am. J. Radiol.* **1984**, *142*, 619.
- [17] Cacheris, W. P.; Nickle, S. K.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 958.
- [18] Brucher, E. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *221*, 103.
- [19] Toth, E.; Brucher, E.; Lazar, I.; Toth, I. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4070.
- [20] Sarka, L.; Burai, L.; Brucher, E. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 719.
- [21] Laurent, S.; Vander, L.; Copoix, F.; Muller, R. N. *Invest. Radiol.* **2001**, *36*, 115.
- [22] Marckmann, P.; Skov, L.; Rossen, K. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *17*, 2359.
- [23] High, W. A.; Ayers, R. A.; Chandler, J.; Zito, G.; Cowper, S. E. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2007**, *56*, 21.
- [24] Shellock, F. G.; Spinazzi, A. *Am. J. Roentgenol.* **2008**, *191*, 1.
- [25] Feng, J. H.; Sun, G. Y.; Pei, F. K.; Liu, M. L. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *92*, 193.
- [26] Yang, X.-L.; Yang, X.-W.; Huang, Y.; Zhang, Q.; Wu, J.-B.; Cao, B.-N.; Zhang, X.-Y. *Chem. J. Chin. Univ.* **2012**, *33*, 426 (in Chinese).
(杨晓露, 杨兴旺, 黄燕, 张岐, 吴静波, 曹本南, 张晓燕, 高等学校化学学报, **2012**, *33*, 426.)
- [27] Zhou, X.; Yang, L.; Yan, G. P.; Xu, W.; Zhou, C. K.; Zhang, Q.; Li, L.; Liu, F.; Guo, J. F.; Zhao, Q. *J. Rare Earths* **2012**, *30*, 884.
- [28] Park, J.-A.; Kim, H.-K.; Kim, J.-H.; Jeong, S.-W.; Jung, J.-C.; Lee, G.-H.; Lee, J.; Chang, Y.; Kim, T.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2287.
- [29] Sankar, A. U. R.; Yamasitha, M.; Srinivasulu, K.; Ozaki, N.; Aoki, T.; Fujie, M.; Ogawa, K.; Okada, S.; Yamada, M.; Tanaka, Y.; Kimura, M.; Toda, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2431.
- [30] Ozaki, N.; Sankar, A. U. R.; Yamasitha, M.; Aoki, T.; Tanaka, Y.; Kimura, M.; Toda, M.; Fujie, M.; Takehara, Y.; Sakahara, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 932.
- [31] Zhao, X.; Zhuo, R. X.; Lu, Z. R. *Polyhedron* **1997**, *16*, 2755.
- [32] Yu, K.-C.; Hu, H.-B.; Liu, M.-L.; Yuan, H.-Z.; Ye, Z.-H.; Zhou, R.-X. *Chin. J. Polym. Sci.* **1999**, *17*, 471.
- [33] Yu, K.-C.; Wang, X.-B.; Ye, C.-H.; Li, L.-Y.; Liu, M.-L.; Zhuo, R.-X. *Chin. J. Chem.* **2001**, *19*, 788.
- [34] Yu, K.-C.; Wang, X.-B.; Li, L.-Y.; Ye, C.-H. *Prog. Nat. Sci.* **1999**, *9*, 1036 (in Chinese).
(俞开潮, 王新兵, 李丽云, 叶朝辉, 自然科学进展, **1999**, *9*, 1036.)
- [35] Yu, K.-C.; Feng, J.-W.; Hu, H.-B.; Lu, G.; Zhuo, R.-X.; Li, L.-Y.; Ye, C.-H. *Chin. J. Magn. Reson.* **1998**, *15*, 123 (in Chinese).
(俞开潮, 冯继文, 胡红兵, 卢广, 卓仁禧, 李丽云, 叶朝辉, 波谱学杂志, **1998**, *15*, 123.)
- [36] Tang, H. A.; Yang, S.; Yang, R. D. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2811.
- [37] Wei, J.-F.; Zhuo, R.-X.; He, D.-P. *J. Rare Earths* **1999**, *17*, 166.
- [38] Fu, Y.-J.; Zhuo, R.-X. *Chem. J. Chin. Univ.* **1997**, *18*, 1072 (in Chinese).
(傅雁军, 卓仁禧, 高等学校化学学报, **1997**, *18*, 1072.)
- [39] Yan, G.-P.; Zhuo, R.-X.; Xu, M.-P.; Li, L.-Y.; Tang, Y.-F. *Sci. China: Chem.* **2001**, *31*, 253 (in Chinese).
(鄢国平, 卓仁禧, 徐勉彭, 李丽云, 唐岳枫, 中国科学(B 辑), **2001**, *31*, 253.)
- [40] Lee, T.-M.; Cheng, T.-H.; Ou, M.-H.; Chang, C.-A.; Wang, Y.-M. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 329.
- [41] Richard, C.; Chaumet-Riffaud, P.; Belland, A.; Parat, A.; Contino-Pepin, C.; Bessodes, M.; Scherman, D.; Pucci, B.; Migent, N. *Int. J. Pharm.* **2009**, *379*, 301.
- [42] Yu, K.-C.; Wan, F.-X.; Zhang, Y.; Zhou, J.-L.; Lu, G.; Liu, M.-L.; Ding, S.-W. *Chin. J. Inorg. Chem.* **2004**, *20*, 389 (in Chinese).
(俞开潮, 万福贤, 张焱, 周锦兰, 卢广, 刘买利, 丁尚武, 无机化学学报, **2004**, *20*, 389.)
- [43] Yu, K. C.; Hamdan, Y.; Wan, F. X.; Li, Y. X.; Huang, K. X.; Zhou, J. L. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 218.
- [44] Yu, K.-C.; Li, L. Y.; Wan, F.-X.; Zhou, J.-L.; Ding, S.-W.; Ye, C.-H. *Spectrosc. Spectral Anal.* **2006**, *26*, 670 (in Chinese).
(俞开潮, 李留义, 万福贤, 周锦兰, 丁尚武, 叶朝辉, 光谱学与光谱分析, **2006**, *26*, 670.)
- [45] Zhou, J.-L.; Wan, F.-X.; Yu, K.-C.; Ding, S.-W. *Chem. J. Chin. Univ.* **2005**, *26*, 1391 (in Chinese).
(周锦兰, 万福贤, 俞开潮, 丁尚武, 高等学校化学学报, **2005**, *26*, 1391.)
- [46] Yu, K. C.; Li, Y. X.; Zhou, J. L.; Ding, S. W.; Ye, C. H. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2005**, *21*, 512.
- [47] Zhou, J.-L.; Wan, F.-X.; Yu, K.-C.; Ding, S.-W.; Yang, N.-H.; Ye, C.-H. *Chin. J. Inorg. Chem.* **2005**, *21*, 1237 (in Chinese).
(周锦兰, 万福贤, 俞开潮, 丁尚武, 杨年华, 叶朝辉, 无机化学学报, **2005**, *21*, 1237.)
- [48] Halpern, S.; Stern, P.; Hagan, P.; Chen, A.; Frincke, J.; Bartholomew, R.; David, G.; Adams, T. In *Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy*, Eds.: Burchiel, E. W.; Rhodes, B. A., Elsevier, New York, **1983**, p. 197.
- [49] Subramanian, R. *WO 9014881*, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 91839].
- [50] Ratanajanchai, M.; Lee, D. H.; Sunintaboon, P.; Yang, S.-G. *J. Colloid Interface Sci.* **2014**, *415*, 70.
- [51] Yuan, J.; Miao, C.; Peng, F.; Zeng, X.; Guo, H.; Wang, X.; Li, S.; Xie, X. *J. Appl. Polym. Sci.* **2013**, *127*, 4549.
- [52] Yang, Z.-Z.; Ding, C.-X.; Qu, X.-Z.; Liu, J.-G. *CN 101307018*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, *150*, 36045].
- [53] Alletti, R.; Vagner, J.; Dehigaspitiya, D. C.; Moberg, V. E.; Elshan, N. G. R. D.; Tafreshi, N. K.; Brabez, N.; Weber, C. S.; Lynch, R. M.; Hruby, V. J.; Gillies, R. J.; Morse, D. L.; Mash, E. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5029.
- [54] Jiang, X.-M. *M.S. Thesis*, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, **2005** (in Chinese).
(江湘梅, 硕士论文, 华中科技大学, 武汉, **2005**.)
- [55] Enginar, H.; Unak, P.; Lambrecht, F. Y.; Muftuler, F. Z. B.; Medine, E. I. *In Vivo* **2008**, *22*, 93.
- [56] Ardestani, M. S.; Arabzadeh, A. J.; Heidari, Z.; Hosseinzadeh, A.; Ebrahimi, H.; Hashemi, E.; Mosayebina, M.; Ebrahimi, S. E. S.;

- Amanlou, M. J. *Radioanal. Nucl. Chem.* **2010**, 283, 447.
- [57] Arano, Y.; Uezono, T.; Akizawa, H.; Ono, M.; Wakisaka, K.; Nakayama, M.; Sakahara, H.; Konishi, J.; Yokoyama, A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3451.
- [58] Leclercq, F.; Cohen-Ohana, M.; Mignet, N.; Sbarbati, A.; Herscovici, J.; Scherman, D.; Byk, G. *Bioconjugate Chem.* **2003**, 14, 112.
- [59] Felder, E.; Anelli, P. L.; Virtuari, M.; Beltrami, A.; Lolli, M. *WO 9515319*, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, 123, 357595].
- [60] Roy, B. C.; Mallik, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1877.
- [61] Lee, T.-W.; Yang, C.-H.; Ho, Y.-S.; Lu, L.-H.; Chen, S.-L. *US 7767844*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2006**, 145, 505757].
- [62] Burks, E.; Koshti, N.; Jacobs, H.; Gopalan, A. *Synlett* **1998**, 1285.
- [63] Giordano, C.; del Bianco, C.; Faini, S.; Napoli, A.; Sindona, G.; Cellai, L. *Synthesis* **2004**, 1835.
- [64] Davies, J. S.; Al-Jamri, L. *J. Pept. Sci.* **2002**, 8, 663.
- [65] Steve, P. R.; Nicola, J. D. *Org. Lett.* **2000**, 14, 2117.
- [66] Lv, Z.-Y. *M.S. Thesis*, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, **2011** (in Chinese).
(吕志勇, 硕士学位论文, 华中科技大学, 武汉, **2011**.)
- [67] Anelli, P. L.; Fedeli, F.; Gazzotti, O.; Lattuada, L.; Lux, G.; Rebasti, F. *Bioconjugate Chem.* **1999**, 10, 137.
- [68] McMurphy, T. J.; Pippin, C. G.; Wu, C.; Deal, K. A.; Brechbiel, M. W.; Mirzadeh, S.; Gansow, O. A. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3546.
- [69] Brechbiel, M. W.; Gansow, O. A.; Atcher, R. W.; Schlom, J.; Esteban, J.; Simpson, D.; Colcher, D. *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 2772.
- [70] Brechbiel, M. W.; Gansow, O. A. *Bioconjugate Chem.* **1991**, 2, 187.
- [71] Cummins, C. H.; Rutter, E. W. Jr.; Fordyce, W. A. *Bioconjugate Chem.* **1991**, 2, 180.
- [72] Corson, D. T.; Meares, C. F. *Bioconjugate Chem.* **2000**, 11, 300.
- [73] Schmitt-Willich, H.; Brehm, M.; Ewers, C. L. J.; Michl, G.; Mueller-Fahnow, A.; Petrov, O.; Platzeck, J.; Raduechel, B.; Suelzle, D. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 1134.
- [74] Mindt, T. L.; Müller, C.; Stuker, F.; Salazar, J.-F.; Hohn, A.; Mueggler, T.; Rudin, M.; Schibli, R. A. *Bioconjugate Chem.* **2009**, 20, 1940.
- [75] Sajiki, H.; Ong, K. Y.; Nadler, S. T.; Wages, H. E.; McMurphy, T. J. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 2511.
- [76] Amedio, J. C.; Bernard, P. J.; Fountain, M.; Wagenen, V. G. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2377.
- [77] Cox, J. P. L.; Craig, A. S.; Helps, I. M.; Jankowski, K. J.; Parker, D.; Eaton, M. A. W.; Millican, A. T.; Millar, K.; Beeley, N. R. A.; Boyce, B. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2567.
- [78] Anelli, P. L.; Lattuada, L.; Lorusso, V.; Lux, G.; Morisetti, A.; Morosini, P.; Serletti, M.; Uggeri, F. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3629.
- [79] Uggeri, F.; Aime, S.; Anelli, P. L.; Botta, M.; Brocchetta, M.; de Haen, C.; Ermondi, G.; Grandi, M.; Paoli, P. N. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 633.
- [80] Westerberg, D. A.; Carney, P. L.; Rogers, P. E.; Kline, S. J.; Johnson, D. K. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 236.
- [81] Li, J. F.; Huang, S. X.; Shao, K.; Liu, Y.; An, S.; Kuang, Y. Y.; Guo, Y. B.; Ma, H. J.; Wang, X. X.; Jiang, C. *Sci. Rep.* **2013**, 3, 1623.
- [82] Keana, J. F. W.; Mann, J. S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2868.
- [83] Williams, M. A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1151.
- [84] Anelli, P. L.; Fedeli, F.; Gazzotti, O.; Lattuada, L.; Lux, G.; Rebasti, F. *Bioconjugate Chem.* **1999**, 10, 137.
- [85] Luo, K.; Liu, G.; She, W. C.; Wang, Q. Y.; Wang, G.; He, B.; Ai, H.; Gong, Q. Y.; Song, B.; Gu, Z. W. *Biomaterials* **2011**, 32, 7951.
- [86] She, W.-C.; Luo, K.; He, B.; Ai, H.; Gu, Z.-W. *Acta. Polym. Sin.* **2011**, (2), 157 (in Chinese).
(余汶川, 罗奎, 何斌, 艾华, 顾忠伟, 高分子学报, **2011**, (2), 157.)
- [87] Lattuada, L.; Gabellini, M. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2049.
- [88] Lee, S.-Y.; Hong, Y. D.; Kim, H.-S.; Choi, S.-J. *Nucl. Med. Biol.* **2013**, 40, 424.

(Qin, X.)