

تهیه مشتق بورونه گادولینیم تگزاپیرین برای استفاده در درمان بوسیله بدام اندازی نوترون (BNCT)

کاظم حقیر ابراهیم آبادی. رضا نجفی.

مرکز تحقیقات هسته ای سازمان انرژی اتمی ایران. صندوق

پستی: ۱۱۳۶۵-۳۴۸۶

تهران، ایران.

چکیده .

BNCT یک روش درمانی با استفاده از واکنش بدام اندازی نوترون است که برای درمان بدخیمی ها مورد استفاده قرار گرفته است. اساس این روش درمانی بر تمایل برخی از نوکلیدها برای جذب نوترون های حرارتی و در نهایت تولید یک رادیونوکلید ناپایدار است که به سرعت فروپاشی کرده و ذرات با انرژی بالا و برد بسیار کوتاه تولید می کند. از مهمترین این نوکلیدها ^{10}B می باشد که ترکیبات زیادی از آن تهیه و مورد بررسی قرار گرفته است. در این تحقیق سنتز مشتق بورونه گادولینیم تگزاپیرین (Gd-Tex) که یک مشتق پورفیرین پنج دندانه ای است برای استفاده در درمان بوسیله بدام اندازی نوترون با استفاده از مشتق های بور گزارش شده است. Gd-Tex جزء دسته ی جدیدی از ترکیبات است که قابل آشکارسازی با MRI نیز می باشد. در این مطالعه ما سنتزیک کمپلکس حاوی گادولینیم و دو خوشه بوران را برای افزایش اثر در BNCT گزارش کرده ایم. واژه های کلیدی: BNCT, Gd-Tex, پورفیرین.

Synthesis of a boronated derivative of Gd-Texaphyrine for potential use in Boron
Neutron Capture Therapy (BNCT).

K.H. Ebrahimabadi*, R. Najafi.

Radioisotope Research Center, AEOI, P.O.Box: 11365-3486, Tehran. Iran.

Abstract. In the last two decades treatment of brain tumors using BNCT has been performed using improved boron compounds and neutron irradiation techniques. It is now clear that success in BNCT field will require that sufficient quantities of ^{10}B be delivered to the cancer cell so as to be able to sustain lethal reactions. It has been calculated that an effective dose of ^{10}B in a tumor should be in range of 5-30 ppm. Thus, a one-fold boronated compound (i.e., a mono-boron containing species) will not meet this stringent criterion for BNCT. Compounds that make use of carborane clusters, which have a high inherent boron content, should be more effective, provided, of course, that efficient and selective uptake of the boron-containing carrier molecules by cancer or other target cells. Examples of carborane cluster are the icosahedral $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$ carboranes. Many porphyrins and porphyrinoid compounds have demonstrated an ability to selectively accumulate in tumors, and have therefore been considered as possible candidates for delivery of boron to malignant tissue. The texaphyrins are aromatic pentadentate macrocyclic expanded porphyrins, which have been found to be useful as MRI contrast agents, as radiation sensitizers and in photodynamic therapy (PDT). In this study we proposed and synthesized a new boronated texaphyrin for potential use in BNCT.

Keywords: BNCT, Gd-TeX, porphyrin.

*E-mail: kebrahimabadi@yahoo.com

۱- مقدمه :

BNCT يك روش درماني با استفاده از واكنش بدام اندازي نوترون است كه به ويژه براي درمان بدخيمي‌ها مورد استفاده قرار گرفته است و اساس آن بر مبناي تمايل برخي از نوكليدها براي جذب نوترون‌هاي حرارتي (با انرژي كم) است كه نتيجه آن توليد يك راديونوكليد ناپايدار مي‌باشد كه بلافاصله فروپاشي کرده و ذراتي را با انرژي بالا و برد بسيار کوتاه (در حد ابعاد سلول) توليد مي‌کند. اين ذره ها انرژي خود را در اين برد کوتاه به سلول انتقال مي‌دهند كه نتيجه آن تخریب اجزاي سلول و در نهايت مرگ سلول است [۱-۲]. اين روش درمان شامل دو مرحله است. ۱- رساندن راديونوكليد جاذب نوترون به محل هدف و ۲- تاباندن نوترون به محل تجمع عنصر جاذب نوترون.

از جمله رادیونوکلیدهای پرمصرف در این مورد ^{10}B است که سطح مقطع جذب خوبی برای جذب نوترون دارد و مشتقات زیادی از آن ساخته شده و مورد بررسی قرار گرفته است. ^{157}Gd نوکلید دیگری است که سطح مقطع جذب نوترون آن ۶۶ بار بزرگتر از بورون است و مشتقاتی از این نوکلید نیز مورد بررسی قرار گرفته است [۲].

گروههای متفاوتی از ترکیبهای حاوی بورون به عنوان حامل بورون به داخل سلولهای هدف مورد استفاده قرار گرفته اند که از جمله آنها میتوان به اسیدهای آمینه، لیپوپروتئینها، کلسترول، آنتیبادیها، قندها و... اشاره کرد. این ترکیبها با استفاده از بوریک اسید و یا شبکههای بورون مثل $\text{B}_{10}\text{H}_{10}$, $\text{B}_{12}\text{H}_{12}$ نشاندار شده اند. این شبکههای بورون میتوانند مقادیر زیادی از بورون را به بافت هدف انتقال دهند. ذکر این نکته مهم است که غلظت بورون در سلول هدف باید در حدود ۳۵-۲۰ میکروگرم در هر گرم از بافت هدف و یا 10^9 اتم بورون در هر سلول توموری باشد تا واکنش جذب نوترون بتواند اثر کشنده سلولی را ایجاد کند [۲].

از جمله ترکیبهای مهمی که با شبکههای بورون نشاندار شده اند مشتقات پورفیرینها هستند. پورفیرینها دارای ویژگی تجمع در سلولهای توموری هستند [۳-۴] و از طرفی میتوانند تا ۴ شبکه بورون را با خود حمل کنند. این ترکیبها قابلیت تشکیل کمپلکس با فلزهای متفاوت نیز دارند. از جمله مشتقات پورفیرینها که در PDT نیز مورد استفاده فراوانی قرار گرفته اند تگزاپیرینها [۵] هستند که مشتقات ه دندانی از پورفیرینها هستند. این ترکیبها در مولکول خود فضایی را ایجاد میکنند که بزرگتر از پورفیرینها بوده و در نتیجه کمپلکسهای فلزی حاصل در حدود ۲۰ بار پایدارتر از کمپلکسهای خود پورفیرینها میباشند. با استفاده از این پیشفرضها مشتق Gd تگزاپیرین پیشنهاد و سنتز شد با این فرض که تجمع خوبی از بورون را در سلولهای توموری ایجاد کند و از طرفی این ترکیب حاوی Gd است که افزون بر سطح مقطع بسیار بالا برای جذب نوترون قابل آشکارسازی با MRI نیز هست و با استفاده از MRI میتواند میزان تخریب بافت توموری را اندازه گیری کرد.

۲- مواد و روشها:

دستگاهها و مواد مورد استفاده:

1-QE-300, Bruker AC-250 NMR.

2-Nicolet 510P FT-IR spectrophotometer.

3-VGZAB-2E mass spectrometer.

مواد شیمیایی و حلالهای استفاده شده از شرکت های Merck و Fluka تهیه گردید.

تهیه 2)-4,5-dinitrobenzene(2)-Bis (2- carboxyethoxy) 1,2 :

به يك محلول از ترکیب ارتو- بیس(۳- هیدروکسی پروپیل (اکسی) بنزن[۶] (۵ گرم ، ۲۲ میلی مول) در ۳۰ میلی لیتر اسید استیک گلاسیال که تا ۱۵ درجه سانتی گراد سرد شده بود، مقدار ۲۰ میلی لیتر اسید نیتريك غلیظ (۷۰٪) در طول مدت ۱۵ دقیقه افزوده شد. در طول انجام واکنش، دمای واکنش با سرد کردن و سرعت مناسب افزودن اسید، زیر ۴۰ درجه سانتیگراد نگه داشته شد. بعد از افزودن کامل اسید، محلول زردرنگ حاصل به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق بهم زده شد. در اینجا دوباره واکنش تا ۱۵ درجه سانتیگراد سرد شد و ۵۰ میلی لیتر اسید نیتريك غلیظ (۹۰٪) در طول مدت ۳۰ دقیقه بصورت قطره قطره به آن اضافه شد. محلول نارنجی رنگ حاصل در دمای اتاق بمدت ۴۸ ساعت بهم زده شد. بعد از این مدت، واکنش با TLC کنترل شد که فقط يك نقطه را با R_f پایین نشان داد که مربوط به دي اسید بود. بعد از این، محلول نارنجی به داخل يك بشر حاوی ۶۰۰ میلی لیتر آب و یخ منتقل شد. رسوب دي نیتروئي حاصله صاف شد و با ۱ لیتر آب شسته شد تا اضافي اسید خارج شود و سپس با مخلوط استن و هگزان کریستال شد. (۲/۴ گرم و بازده ۵۵/۱٪). نقطه ذوب ۱۶۶-۱۶۷ درجه سانتیگراد.

تهیه 3)-4,5-dinitrobenzene(3)-Bis ((3- hydroxypropyl)oxy) 1,2 :

مقدار ۵ گرم (۱۴/۵ میلی مول) از ترکیب شماره ۲ در ۵۰ میلی لیتر THF خشک در يك بالن ۵۰۰ میلی لیتری مجهز به يك

قیف چکاننده حل شد و در دمای ۱۰-۰ درجه سانتیگراد تحت گاز نیتروژن بهم زده شد. به محلول شفاف حاصل مقدار ۱۲۰ میلی لیتر محلول یک مولار $(\text{BH}_3)_2 \cdot \text{THF}$ بصورت قطره قطره و در طول مدت ۳۰ دقیقه افزوده شد. بعد از افزودن محلول بورون، مخلوط واکنش برای مدت ۵ دقیقه دیگر در دمای ۱۰ درجه سانتیگراد بهم زده شد و سپس دمای واکنش به درجه حرارت اتاق رسانده شد. پیشرفت واکنش با استفاده از TLC کنترل شد که واکنش بعد از حدود ۲ ساعت کامل شد. با افزودن ۶۵ میلی لیتر متانول خالص محلول بوران بی اثر گردید. این کار باید با دقت صورت گیرد زیرا با کف کردن و حالت جوشیدن همراه است. محلول زردرنگ حاصل بمدت ۳۰ دقیقه بهم زده شد و سپس حلال آن تحت خلاء خارج شد. جامد زرد رنگ حاصل در ۲۰۰ میلی لیتر اتیل استات حل شد و با محلول سدیم استات ۴ مولار (۲×۱۰۰ میلی لیتر) و سپس آب (۲×۱۰۰ میلی لیتر) شسته شد. لایه آلی با استفاده از سولفات منیزم خشک گردید و تا حد خشک شدن تحت خلاء تبخیر شد. حاصل واکنش با استفاده از استن و هگزان کریستال شد. ۴/۱۲ گرم و بازده ۸۹٪. نقطه ذوب ۱۲۹-۱۳۰ درجه سانتیگراد.

تهیه 1,2-Diamino- 4,5 bis((3-hydroxypropyl)oxy)benzene(4)

این دی آمین با احیای دی نیترو بنزن مربوطه (۳) بدست آمد. مقدار ۳ گرم (۹/۶ میلی مول) از ترکیب شماره ۳ را در ۱۲۰ میلی لیتر اتانول مطلق حل نموده و ۴/۷ میلی لیتر هیدرازین هیدرات و ۲۰۰ میلی گرم پالادیم روی کربن ۱۰٪ به آن اضافه شد. بعد از حرارت دادن تا نقطه رفلکس سوسپانسیون قهوه ای حاصل شد که بعد از حدود ۱ ساعت بی رنگ گردید. کنترل کردن با TLC نشان دهنده پایان واکنش در این نقطه بود. حاصل واکنش در حالت داغ در یک بالن خشک صاف شد و سپس حلال آن خارج شد. ماده جامد خاکستری حاصل با استفاده از استن داغ کریستال شد. (۲/۲ گرم و بازده ۹۰٪). نقطه ذوب ۱۱۷-۱۱۵ درجه سانتیگراد.

تهیه :

2,5-Bis [(5-((benzyloxy)carbonyl)-3-((methoxycarbonyl)ethyl)-4-methylpyrrol-2-yl)methyl]-3,4-diethylpyrrole(7):

مقدار ۲۵۰ میلی لیتر اتانول مطلق در يك بالن ته گرد قرار داده شد و بمدت ۱۰ دقیقه گاز نیتروژن خشک از آن عبور داده شد. مقدار ۷/۸۳ گرم (۰/۰۲ مول) از ترکیب ۲- (استوکسی متیل) - ۵ - ((بنزیل اکسی) کربورانیل) - ۴ - متیل - ۳ - ((متوکسی کربونیل) اتیل) پیرول (۵) و ۱/۲۹ گرم (۰/۰۱ مول) از ترکیب ۳ و ۴ - دي اتیل پیرول (۶) افزوده شد و مخلوط حرارت داده شد (تا ۶۰ درجه سانتی گراد) تا تمام پیرونها حل شود. سپس مقدار ۶۵ میلی گرم پارا تولوئن سولفونیک اسید اضافه گردید و دما در ۶۰ درجه ثابت نگه داشته شد. رنگ محلول واکنش به کندی از زرد روشن به قرمز تیره همراه با رسوب محصول تغییر کرد. بعد از ۱۰ ساعت واکنش تا دمایی اتاق سرد شد سپس حجم حلال با استفاده از خلاء به نصف کاهش داده شد و سوسپانسیون حاصل برای چند ساعت در یخچال نگهداری شد، سپس محصول صاف شد و با مقدار کمی اتانول سرد شسته شد. ۵/۵ گرم از محصول (بازده ۷۴٪) بصورت پودر سفید رنگی بدست آمد. نقطه ذوب ۱۶۰-۱۵۹ درجه سانتیگراد.

تهیه :

2,5-Bis [(5-((benzyloxy)carbonyl)-3-(3-hydroxypropyl)-4-methylpyrrol-2-yl)methyl]-3,4-diethylpyrrole (8):

مقدار ۵ گرم (۰/۰۰۷ مول) از ترکیب شماره ۷ در يك بالن سه دهانه قرار گرفت. و با استفاده از خلاء بمدت ۳۰ دقیقه خشک گردید. بالن به يك قیف چکاننده، يك دماسنج و يك لوله برای ورود نیتروژن مجهز شد. بعد از اینکه تری پیران بمقدار جزئی در ۱۰ میلی لیتر THF خشک حل شد، مقدار ۲۹ میلی لیتر محلول بورون (۱ مولار BH₃ در THF) بصورت قطره قطره و در حال بهم زدن به آن اضافه شد. واکنش بمقدار کمی گرمازا بود و بوسیله يك حمام آب سرد خنک شد. تری پیران به آهستگی حل شد و تشکیل يك محلول نارنجی رنگ یکنواخت را داد و در حالی که واکنش بسمت کامل شدن می رفت رنگ محلول به نارنجی روشن تغییر یافت. بعد از بهم خوردن بمدت ۱ ساعت در دمایی اتاق، واکنش با افزودن قطره قطره متانول متوقف شد و سپس حلال تحت خلاء خارج گردید و جسم جامد سفید رنگ در ديکلرو متان حل

شد. محلول تري پيران حاصل سه بار هر بار با ۶۰ ميلي ليتر اسيد كلريدريك ۰/۵ مولار شستشو شد و سپس بوسيله K_2CO_3 بي آب خشك گرديد. حجم حلال در حلاء کاهش داده شد و سپس ۵۰ ميلي ليتر هگزان افزوده شد. سپس اين محلول براي چند ساعت در يخچال نگه داشته شد تا تري پيران كريستال شود. بلورهاي حاصله صاف شد و دوباره به روش فوق كريستال شد. حاصل ۴/۰ گرم و بازده ۸۴٪ بود. نقطه ذوب ۱۷۲-۱۷۳ درجه سانتیگراد.

تهیه:

2,5-Bis [(3-(3-hydroxypropyl)-5-carboxyl-4-methylpyrrol-2-yl)methyl]-3,4-diethylpyrrole (9):

۱۵ گرم (۰/۰۲ مول) از تركيب ۸ در يك بالن ته گرد قرارداده و براي مدت ۳۰ دقيقه در حلاء خشك شد. اين مقدار، در ۶۰۰ ميلي ليتر THF خشك حاوي ۱۰ قطره تري اتيل آمين و ۶۰۰ ميلي گرم پالاديم روي كربين ۱۰٪ حل شد و در دماي اتاق تحت ۱ اتمسفر گاز هيدروژن بهم زده شد. بعد از ۱۵ ساعت، سوسپانسيون براي جداسازي كاتاليسست صاف شد و محلول شفاف حاصل تحت حلاء تغليظ شد و در نهايت يك جامد صورتی روشن بدست آمد. اين ماده بدون خالص سازي بيشتر وارد مرحله بعدي شد.

تهیه:

2,5-Bis [(5-formyl-3-(3-hydroxypropyl)-5-carboxyl-4-methylpyrrol-2-yl)methyl]-3,4-diethylpyrrole (10):

مقدار ۱۰ گرم (۰/۰۲ مول) از تركيب ۹ در يك بالن قرار داده شد و بمدت ۱ ساعت تحت حلاء خشك شد. در دماي اتاق و تحت اتمسفر نيتروژن مقدار ۳۱ ميلي ليتر (۰/۴ مول) تري فلوئورو استيك اسيد قطره قطره به آن اضافه شد. تري پيران با آزادسازي قابل مشاهده CO_2 حل شد و تشكيل يك محلول يکنواخت زردرنگ را داد. واكنش بمدت ۱۵ دقيقه در دماي اتاق بهم زده شد و سپس تا ۲۰- درجه با استفاده از يك حمام يخ خشك در تتراكلروركربن سرد شد. سپس مقدار ۳۱ ميلي ليتر (۰/۲ مول) تري اتيل ارتوفورمات تازه تقطير شده بوسيله سرنگ به آن اضافه شد تا توليد يك محلول نارنجي تيره نمايد. مخلوط براي

مدت ۱۰ دقیقه بعد در ۲۰- درجه بهم زده شد و سپس حمام یخ را کنار گذاشته و ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر قطره قطره به آن اضافه شد. سوسپانسیون خاکستری حاصل در دمای اتاق برای ۱۵ دقیقه بهم زده شد سپس محصول بوسیله صاف کردن جداسازی شد و چند بار با آب شسته شد و سپس در مخلوطی از ۵۰ میلی لیتر آب و ۱۰۰ میلی لیتر اتانول و ۵۰ میلی لیتر امونیاک بصورت سوسپانسیون در آمد. سوسپانسیون حاصل برای مدت ۱ ساعت بهم زده شد سپس صاف شد و چند بار با آب شسته شد و سپس با مقدار کمی از اتانول ۹۵٪ سرد شسته شد. در این نقطه، TLC مخلوطی از تریپیرانها را نشان داد، بنابراین محصول بدست آمده همراه با ۲/۱ گرم (۰/۰۵ مول) LiOH, H₂O به ۴۰۰ میلی لیتر متانول ۹۵٪ اضافه شد و سوسپانسیون تحت گاز ازت رفلاکس شد. واکنش در موقع حرارت دادن یکنواخت شد و بعد از یکساعت تا درجه حرارت اتاق سرد شد سپس حجم محلول تا ۷۵ میلی لیتر کاسته شد و محلول حاصل مدت چند ساعت در فریزر قرار داده شد. سپس محصول با صاف کردن جداسازی شد و با حل کردن مجدد در ۴۰۰ میلی لیتر متانول و ۵۰ میلی لیتر آب و حرارت دادن تا نقطه جوش خالص سازی شد. محصول بدست آمده بمدت ۲۴ ساعت در خلاء خشک شد. محصول ۷/۶۵ گرم و بازده ۸۰٪ بود. نقطه ذوب ۱۶۶-۱۶۴ درجه سانتیگراد.

تهیه:

4,5-Diethyl-10,23-dimethy-9,24-bis(3-hydroxypropyl)-16,17-bis((3-is((3-hydroxypropyl)oxy)-13,20,25,26,27-pentaazapentacyclo[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]heptacos-3,5,8,10,12,14,16,18,20,22,24-undecaene(11).

مقدار ۱ گرم (۰/۰۰۲ مول) از ترکیب ۱۰ و ۰/۵۲ گرم (۰/۰۰۲ مول) از ترکیب ۴ به یک بالن ۲ لیتری حاوی ۱۰۰۰ میلی لیتر تولوئن و ۲۰۰ میلی لیتر متانول اضافه شد. سپس مقدار ۰/۵ میلی لیتر اسید کلریدریک غلیظ اضافه شد و واکنش تحت گاز ازت رفلاکس شد. واکنش از یک سوسپانسیون تمیز اولیه به یک محلول

یکنواخت قرمز تیره تبدیل شد. بعد از ۵ ساعت واکنش تا دمایی اتاق سرد شد و حلال تحت خلاء خارج شد تا محصول رسوب نماید. باقیمانده حلال دکانت شد و محصول در خلاء خشک شد. محصول قرمز تیره با استفاده از متانول و دی اتیل اتر کریستال شد. حاصل ۱/۳ گرم و بازده ۹۰٪ بود.

mp. 190 °C dec.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.11 (t, 6H, CH₂CH₃), 1.76 (p, 4H, pyr-CH₂CH₂CH₂OH), 2.03 (p, 4H, OCH₂CH₂CH₂OH), 2.36 (s, 6h, pyr-CH₃), 2.46 (q, 4H, CH₂CH₃), 2.64 (t, 4H, pyr-CH₂CH₂CH₂OH), 3.61 (t, 4H, pyr-CH₂CH₂CH₂OH), 3.77 (t, 4H, OCH₂CH₂CH₂OH), 4.10 (s, 4H, (pyr)₂-CH₂), 4.22 (t, 4H, OCH₂CH₂CH₂OH), 7.41 (s, 2H, PhH), 8.30 (s, 2H, HC=N). ¹³C NMR (CD₃OD): δ 10.0, 17.2, 18.6, 20.9, 24.5, 33.2, 33.5, 59.6, 61.9, 67.8, 107.1, 120.7, 123.8, 125.0, 125.8, 128.7, 144.8, 145.0, 150.7, 154.6. MS (M⁺): m/e 701.4120 (calcd. For C₄₀H₅₅N₅O₆: 701.4152).

تهیه (12) Gadolinium (III) complex

مقدار ۷۵۰ میلی گرم (۱ میلی مول) از نمک هیدروکلراید ترکیب ۱۱ و ۶۶۰ میلی گرم (۱/۵ میلی مول) Gd(NO₃)₃·5H₂O و ۹۳۰ میلی گرم (۳۰ میلی مول) تترا بوتیل آمونیم نیترات ((TBA)NO₃) و ۱ میلی لیتر تری اتیل امین در ۶۰۰ میلی لیتر متانول برای مدت ۱۲ ساعت رفلکس شد. بعد از کامل شدن واکنش محلول سبزرنگ حاصل تا درجه حرارت اتاق سرد شد، حلال تحت خلاء تبخیر شد و کمپلکس حاصل ب مدت چند ساعت تحت خلاء خشک شد. محلولی از دی کلرومتان و متانول (۹۹/۱ حجمی) به رسوب اضافه شد و سوسپانسیون حاصله چند دقیقه خوب بهم زده شد. سوسپانسیون سبزرنگ حاصل برای جداسازی ناخالصی‌های قرمز و قهوه ای رنگ و اضافی تری اتیل امین صاف شد. ماده جامد سبزرنگ در ابتدا در متانول حل شد و سپس مقداری کلروفرم برای کاهش قطبیت مخلوط به آن اضافه شد (۱:۲ حجمی). این محلول ابتدا صاف شد و سپس روی یک ستون ۱۰ سانتی متری حاوی آلومینای خنثی سوار شد. ستون در ابتدا بوسیله یک محلول ۱:۱۰ حجمی متانول کلروفرم شسته شد تا یک ناخالصی قرمز قهوه ای خارج شود. کمپلکس فلزی با شستن ستون به وسیله کلروفرم حاوی مقادیر افزایش یابنده متانول (۲۰-۵۰٪) خارج شد. کمپلکس Gd-Tex برنگ سبز تیره

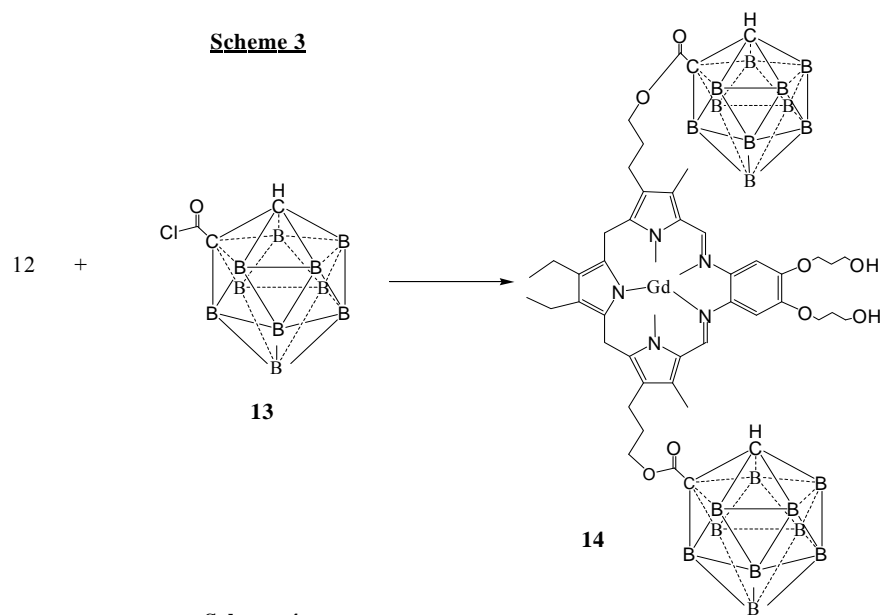
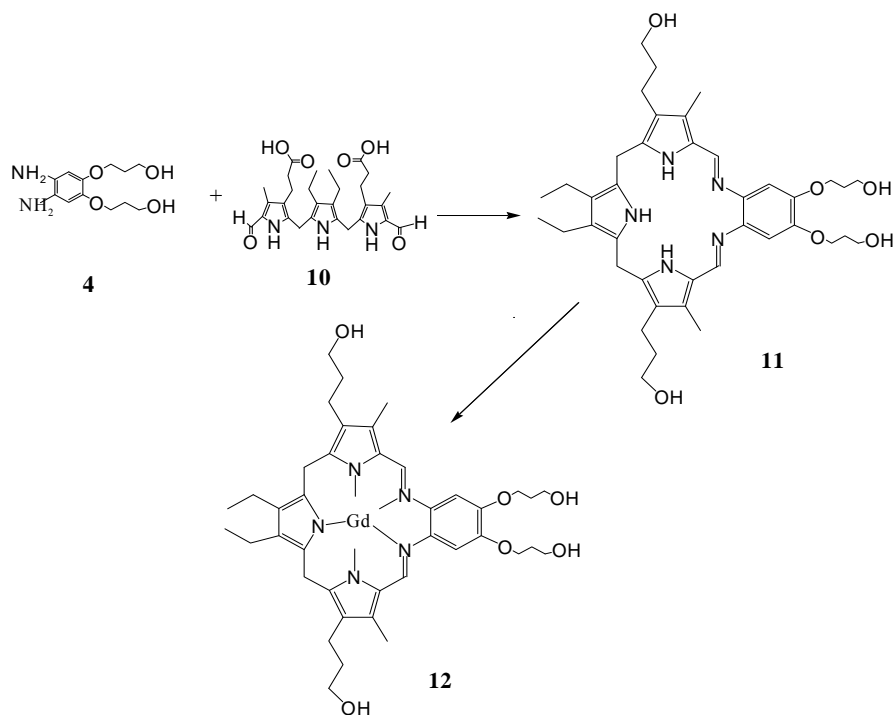
بوسیله کلروفورم / متانول / دی اتیل اتر کریستال شد. محصول ۷۰۰ میلی گرم و بازده ۷۲٪ بود.

IR (KBr, cm^{-1} , major peaks): ν 3299 (OH), 1674 (C=N), 1601 (C=N), 1507, 1456, 1437, 1385 (NO_3^-), 1290, 1221, 1098, 1082. MS, M^+ : m/e 854.298 (calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_6^{158}\text{Gd}$, 854.300).

تهیه (14) O-Carborane Gd-Texaphyrin complex

مقدار ۰/۵ میلی مول از کمپلکس ۱۲ در ۵ میلی لیتر ۱،۲-دی کلرو اتان حل شد. سپس مقدار ۰/۵ مول پیریدین همراه با ۱۰ میلی گرم ۴-دی متیل آمینوپیریدین اضافه شد. به محلول حاصل در دمای اتاق و در زیر اتمسفر آرگون، محلولی از ۱ مول ارتو کاربوران اسیدکلراید (۱۳) در دی کلرومتان خشک به اهستگی اضافه شد. بهم زدن در زیر اتمسفر خنثی و در دمای اتاق برای مدت ۴۰ ساعت ادامه یافت. سپس حلال در خلاء تبخیر شد. باقیمانده حاصل از تبخیر حلال بر روی ستون حاوی آلومینای خنثی سوار شد. ستون در ابتدا با دی کلرو متان و سپس با دی کلرو متان / متانول ۱۰/۱ حجمی برای خارج شدن محصول شسته شد. (بازده ۵۰٪).

MS: M^+ 1198 (calcd. For $\text{C}_{46}\text{H}_{70}\text{B}_{20}\text{N}_5\text{O}_8\text{Gd}$, 1198.63).

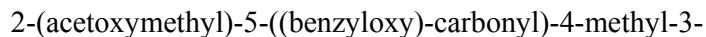


۳- بحث و نتیجه:

مرحله اول در تهیه این ماکرومولکول، تهیه قسمت دی‌آمین آن است که در شمای (۱) نشان داده شده است. در اینجا نیتراسیون *o*-bis-((3-hydroxypropyl)oxy benzene (1) تولید دی‌نیترو دی‌اسید (۲) را می‌نماید. احیای کربوکسیلات (۲) با بوران – THF

ترکیب شماره (۳) را بدست می‌دهد که احیای آن دی آمین مورد نظر را تولید می‌کند [۷].

مرحله دوم شامل تهیه دی آلدهید شماره (۱۰) است [۷-۸] که در شمایی (۲) خلاصه شده است. در اینجا متراکم کردن ۲ اکیوالان از



3,4-diethylpyrrole(6) با ((methoxycarbonyl)ethyl)pyrrole(5) بوسیله کاتالیست اسیدی برای تولید تریپیران (۷) انجام شد. سپس استرهای متیل بوسیله بورون-THF به گروههای هیدروکسی احیا شد (ترکیب ۸). حذف گروههای بنزیل با استفاده از واکنش Clezy Formylation [۹] و سپس هیدرولیز بازی بوسیله LiOH ترکیب شماره ۱۰ را بدست داد.

متراکم کردن ترکیب ۴ و ۱۰ با حضور کاتالیست اسیدی ترکیب ۱۱ را تولید می‌کند [۷-۸] که در شمایی (۳) نمایش داده شده است. اکسید کردن و کمپلکس کردن [۱۰] ترکیب ۱۱ با نیترات گادولینیم [۱۱-۱۲]، کمپلکس ۱۲ را تولید می‌کند [۱۳] و در نهایت بورونه کردن این کمپلکس با ارتوکاربوران اسیدکلراید ترکیب ۱۴ را بدست می‌دهد [۱۴-۱۵] (شمایی (۴)).

در دو دهه گذشته درمان تومورهای مغزی با استفاده از BNCT در کشور ژاپن با استفاده از ترکیبات بورون مورد توجه و پیشرفت زیادی قرار گرفته است و نتایج امیدوارکننده‌ای را نیز به دنبال داشته است. مشکل عمده در این روش درمانی رساندن مقدار زیادی بورون به محل هدف با استفاده از سیستم‌های حامل مناسب است. محاسبات نشان می‌دهد که مقدار مناسب بورون برای این روش درمان معادل ۳۰-۵ قسمت در میلیون است. ترکیبات ساخته شده حاوی خوشه‌های بوران بنظر می‌رسد که این نیاز را برآورده کند [۱۶].

بسیاری از ترکیبات پورفیرین و انالوگهای آن قابلیت تجمع اختصاصی در سلولهای توموری را از خود نشان داده‌اند و به این دلیل مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند. با این وجود هیچ مشتق بورونه آنالوگهای تگزاپیرین‌ها [۱۷-۱۸] گزارش نشده است. تگزاپیرین‌ها انالوگهای پنج دندانه پورفیرین‌ها هستند که در MRI و فتودینامیک تراپی (PDT) نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۹-۲۰]. در این مطالعه یک مشتق بورونه تگزاپیرین

پیشنهاد شده است که علاوه بر بوران، حامل گادولینیم نیز می‌باشد. این عنصر علاوه بر سطح مقطع موثر بسیار بالا برای جذب نوترون، قابلیت آشکارسازی با MRI رانیز داراست [۲۱] که این خاصیت ما را قادر به دنبال کردن پیشرفت درمان بوسیله عکسبرداری با MRI می‌نماید [۲۲].

منابع:

- 1- M. Graca, H. Vicente, et al. Syntheses of carbon-carbon linked carboranylated porphyrins for boron neutron capture therapy of cancer. *Tetrahydron letters*. 41, 7623-7627, 2000.
- 2- A. H. Soloway, w. Tjanks, B. A. Barnum, et al. The Chemistry Of Neutron Capture Therapy. *Chem. Rev.* 98, 1515-1562, 1998.
- 3- R. J. Fiel, E. Mark, et al, Mechanism of the Localization of Manganese(III) Meso-Tetra(4-Sulfonatophenyl) Porphyrine in Mice Bearing L1210 Tumors. *Cancer Letters*, 40, 23-32, 1998.
- 4- F. Megnin, P. J. Faustino, et al. Studies on the mechanism of selective retention of porphyrins and metalloporphyrins by cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 929, 173-181, 1978.
- 5- J. L. Sessler, R. A. Miller, Texaphyrins; New Drugs With Diverse Clinical Application in Radiation and Photodynamic Therapy. *Biochemical Pharmacology*. vol, 59, pp. 733-734, 2000.
- 6- E. P. Kyba, R. E. Davis, C. W. Hudson, A. M. John, S. B. Brown, L. K. Mephaul. A. C. Glover. Tetradentate 14-membered tetra-phosphino-containing macrocycles. *J. Am. Chem. Soc*, 103, 3868-3875, 1981.
- 7- J. L. Sessler, V. Lynch, M. R. Johnson, Synthesis and Crystal Structure of a novel Tripyrran-Containing Porphyrinogen-like macrocycle. *J. Org. Chem.* 52, 4394-4397, 1987.
- 8- J. L. Sessler, G. Hemmi, T. D. Mody, T. Murai, A. Burreil, S. W. young, Texaphyrins: Synthesis and Applications. *Acc. Chem. Res.* 27, 43-50, 1994.
- 9- P. S. Clezy, C. Y. Fookes, J. A. Liepa. The Chemistry Of Pyrrolic Compounds. *Aust. J. Chem.* 25, 1979-1990, 1972.

- 10- C. P. Wong. [5,10,15,20-Tetraphenylporphyrinato(2-)] Lantanides and [5, 10, 15, 20- Tetraphenylporphyrinato(2-)] Actinides. *Inorg. Syn.* 22, 156-162. 1983.
- 11- J. L. Sessler, T. Murai, G. Hemmi. A Water-Stable Gd(III) Complex Derived from a New Pentadentate Expanded Porphyrin Ligand. *Inorg. Chem.* 28, 3390-3393, 1989.
- 12- S. W. Young, K. W. Woodburn, M. Wright, et al, Lutetium Texaphyrin (PCI-0123): A Near-Infrared, Water- Soluble Photosensitizer. *Photochemistry and Photobiology*, 63(6), 892-897, 1996.
- 13- J. L. sessler, N. A. Tvermoes, D. G. Guldi, T. D. Mody, W. E. Allen. One-Electron Reduction and Oxidation Sensitizer Gd(III) Texaphyrin (PCI-0120) and Other Water Soluble Metallotexaphyrins. *J. Phys. Chem. A.* 103, 787-794, 1999.
- 14- F. Alanazi, H. Li, S. Oie, D. R. Lu. Synthesis Of Carborane Mimics of Cholestrol Ester and Studies of There Liposomsl Formulations for Targeted Drug Delivery. *J. Pharm. Sci.* 2002, Submit.
- 15- J. L. Sessler, W. E. Allen, V. A. Kral. Highly boronated derivatives of texaphyrins. *US. Patent* 5955586.
- 16- Ninth International Symposium on Neutron Capture Therapy for cancer, October 2-6, 2000, Osaka International Convention Center, Osaka, Japan, 334 P.
- 17- J. L. Sessler, R. A. Miller. Biochem. Pharm. Texaphyrins; New Drugs With Diverse Clinical Application in Radiation and Photodynamic Therapy. *Biochem. Pharm. Vol. 59, 733-739, 2000.*
- 18- J. L. Sessler, T. Murai. An Expanded Porphyrin: the synthesis and structure of a new aromatic pentadentate ligand. *J. Am. Chem. Soc.* 110, 5586-5588, 1988.
- 19- D. Magda, C. Lee, J. Sessler. Redox Cycling By Motexafin Gadolinium Enhances Cellular Response to Ionizing Radiation by Forming reactive Oxygen Species. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol. 51, No. 4, 1025-1036, 2001.*
- 20- S. Xu, K. Zakian. Effect of motexafin Gd on tumor metabolism and radiation sensivity. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. Vol. 49, No. 5, 1381-1390, 2001.*

21- J. L. Sessler, T. D. Mody et al. Gd(III) Texaphyrin: A Novel MRI Contrast Agent. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 10368-10369, 1993.

22- D. I. Rosenthal. P.Nurenberg. A Phase I Single-Dose Trial of Gd-Tex, a Tumor Selective Radiation Sensitizer Detectible by MRI., *Clinical. Cancer Res. Vol. 5, 739-745, 1999.*