



## تهیه مشتق بوروناته گادولینیوم تگزاپیرین برای درمان به وسیله بدام اندازی نوترون

کاظم حقیر ابراهیم‌آبادی\*، رضا نجفی

مرکز تحقیقات هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۳۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران-ایران

**چکیده:** BNCT، روشی درمانی بر اساس از واکنش بدام‌اندازی نوترون است که برای درمان بدخیمی‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. این روش بر اساس تمایل برخی از نوکلیدها برای جذب نوترون‌های حرارتی و تولید یک رادیونوکلید ناپایدار است که به سرعت فروپاشی شده و ذرات پرانرژی با برد بسیار کوتاه تولید می‌کند. یکی از مهمترین این نوکلیدها،  $^{10}\text{B}$  است که ترکیبات زیادی از آن تهیه شده و مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این تحقیق سنتز مشتق بورونه گادولینیوم تگزاپیرین (Gd-Tex) که یک مشتق پورفیرین پنج‌دندانه‌ای است برای استفاده در درمان به وسیله بدام‌اندازی نوترون با استفاده از مشتق‌های بور گزارش شده است. Gd-Tex جزو دسته جدیدی از ترکیبات است که قابلیت آشکارسازی با MRI را دارند. در این کار پژوهشی سنتز هم‌تافت (کمپلکس) حاوی گادولینیوم و دو خوشه بوران برای نشان دادن تأثیر زیاد آن بر BNCT عرضه شده است.

**واژه‌های کلیدی:** درمان با جذب نوترون، گادولینیوم-تگزاپیرین، پورفیرین، سلول‌های تومور

## Synthesis of a Boronated Derivative of Gd-Texaphyrine for Potential Use in Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

K.H. Ebrahimabadi\*, R. Najafi

Nuclear Research Center, AEOL, 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. Compounds that make use of carborane clusters, which have a high inherent boron content, should be more effective, provided, of course, the 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 the possible candidates for delivery of boron to malignant tissue. The texaphyrins are aromatic pentadentate macro cyclic expanded porphyrins, which have been found to be useful as MRI contrast agents, as radiation sensitizers and in photodynamic therapy (PDT). In this study, a new boronated texaphyrine for potential use in BNCT has been proposed and synthesized.

**Keywords:** BNCT, Gd-Tex, porphyrin, tumor cells

\* e-mail: kebrahimabadi@yahoo.com



## ۱- مقدمه

می‌کنند که بزرگتر از پورفیرین‌ها بوده و در نتیجه همثافت‌های فلزی حاصل، در حدود ۲۰ بار پایدارتر از همثافت‌های پورفیرین‌ها می‌باشند. با استفاده از این پیش‌فرضها مشتق  $Gd$  تگرایبرین پیشنهاد و سنتز شد، با این فرض که تجمع خوبی از بورون را در یاخته‌های توموری ایجاد می‌کند و از طرفی این ترکیب حاوی  $Gd$  است که علاوه بر سطح مقطع بسیار بالا برای جذب نوترون، قابلیت آشکارسازی با MRI را نیز دارد، به طوری که با MRI می‌توان میزان تخریب بافت توموری را تعیین 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 مورد استفاده از شرکت‌های Merck و Fluka تهیه شده‌اند.

### ۱-۲ تهیه 1,2-Bis(2-carboxyethoxy)-4,5-dinitrobenzene(2)

به یک محلول از ترکیب ارتو- بیس (۳- هیدروکسی پروپیل)-اکسی بنزن [۶] (۵ گرم، ۲۲ میلی‌مول) در ۳۰ میلی‌لیتر اسید استیک گلاسیال که تا ۱۵ درجه سانتی‌گراد سرد شده بود، مقدار ۲۰ میلی‌لیتر اسید نیتریک غلیظ (۷۰٪) به مدت ۱۵ دقیقه افزوده شد. در مدت انجام واکنش، دمای آن، با سرد کردن و افزودن اسید با سرعت مناسب، 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. سپس واکنش دوباره تا ۱۵ درجه سانتی‌گراد سرد و ۵۰ میلی‌لیتر اسید نیتریک غلیظ (۹۰٪) در طول مدت ۳۰ دقیقه، قطره قطره به آن اضافه شد. محلول نارنجی رنگ حاصل به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق بهم زده شد، سپس واکنش به وسیله TLC (کروماتوگرافی روی لایه نازک) کنترل شد که فقط یک نقطه را با  $R_f$  پایین، مربوط به محصول دی اسید نشان داد. محلول نارنجی حاصل، به یک بشر حاوی ۶۰۰ میلی‌لیتر آب و یخ منتقل شد. رسوب دی نیترویی حاصل صاف و با ۱ لیتر آب شسته شد تا اسید اضافی خارج شود،

$^{10}B$ BNCT<sup>(۱)</sup> روشی درمانی است که به وسیله واکنش بدام اندازی نوترون، به ویژه برای درمان بدخیمی‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. اساس آن بر مبنای تمایل برخی از نوکلیدها برای جذب نوترون‌های حرارتی (کم انرژی) است که نتیجه آن تولید رادیونوکلیدهای ناپایداری است که بلافاصله فروپاشی کرده و ذراتی را با انرژی زیاد و برد بسیار کوتاه (در حد ابعاد یاخته) تولید می‌کنند. این ذره‌ها انرژی خود را در این برد کوتاه به یاخته انتقال می‌دهند که نتیجه آن تخریب اجزای یاخته و در نهایت مرگ آن است [۱ و ۲]. این روش درمان شامل دو مرحله است. ۱- رساندن رادیونوکلید جاذب نوترون به هدف، ۲- تاباندن نوترون به محل تجمع عنصرهای جاذب نوترون.

از جمله رادیونوکلیدهای پرمصرف در این مورد  $^{10}B$  است که سطح مقطع جذب خوبی برای نوترون دارد و مشتقات زیادی از آن ساخته شده و مورد بررسی قرار گرفته‌اند.  $^{107}Gd$  نوکلید دیگری است که سطح مقطع جذب نوترون آن ۶۶ بار بزرگتر از بورون است و مشتقاتی از این هم بررسی شده‌اند [۲].

ترکیبهای متفاوت بورون‌داری به عنوان حاملهای بورون به درون یاخته‌های هدف مورد استفاده قرار گرفته‌اند، که از جمله آنها می‌توان اسیدهای آمینه، لیوپروتئین‌ها، کلسترول، پادتن‌ها، قندها را نام برد. این ترکیبها با اسید بوریک یا شبکه‌های بورون مانند  $B_{12}H_{12}$ ،  $B_{10}H_{10}$  نشاندار شده‌اند. این شبکه‌ها می‌توانند مقادیر زیادی از بورون را به بافت هدف انتقال دهند. تذکر این نکته مهم است که غلظت بورون در یاخته هدف باید در حدود ۲۰ تا ۳۵ میکروگرم در هر گرم از بافت هدف و یا حدود  $10^9$  اتم بورون در هر یاخته توموری باشد تا واکنش جذب نوترون، بر یاخته اثر کننده داشته باشد [۲].

از جمله ترکیبهای مهمی که با شبکه‌های بورون نشاندار شده‌اند مشتقات پورفیرین‌ها هستند. پورفیرین‌ها ویژگی تجمع در یاخته‌های توموری را دارند [۳ و ۴]، علاوه بر این می‌توانند تا ۴ خوشه بورون را با خود حمل کنند. این ترکیبها قابلیت تشکیل همثافت با فلزهای متفاوت را نیز دارند. از جمله مشتقات پورفیرین‌ها که در PDT<sup>(۲)</sup> نیز مورد استفاده فراوانی قرار گرفته‌اند تگرایبرین‌ها [۵] هستند که مشتقات ۵ دندانه‌ای پورفیرین‌ها هستند. این ترکیبها در مولکول خود فضایی را ایجاد



در حالت داغ، در یک بالن خشک صاف و حلال آن خارج گردید و ماده جامد خاکستری رنگ حاصل به وسیله استن داغ متبلور شد. (۲/۲) گرم و بازده ۹۰٪، نقطه ذوب: ۱۱۷-۱۱۵.

#### ۴-۲ تهیه

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

مقدار ۲۵۰ میلی‌لیتر اتانول مطلق در یک بالن ته گرد ریخته و به مدت 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-دی اتیل پیرول (۶) افزوده شد و مخلوط تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد تا پیرونها حل شوند. سپس مقدار ۶۵ میلی‌گرم پاراتولون سولفونیک اسید اضافه و دمای مخلوط در ۶۰ درجه ثابت نگه داشته شد. رنگ مخلوط واکنش به تدریج همراه با رسوب محصول از زرد روشن به قرمز تیره تغییر کرد و مخلوط پس از ۱۰ ساعت تا دمای اتاق سرد شد؛ سپس حجم حلال در خلاء به نصف کاهش داده شد و سوسپانسیون حاصل به مدت چند ساعت در یخچال نگهداری شد؛ سپس محصول تصفیه و با مقدار کمی اتانول سرد شسته شد و ۵/۵ گرم از محصول (بازده ۷۴٪) به صورت گرد سفید رنگی بدست آمد. نقطه ذوب: ۱۶۰-۱۵۹.

#### ۵-۲ تهیه

##### *2,5-Bi [(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 یک بالن سه دهانه ریخته و در خلاء به مدت ۳۰ دقیقه خشک شد و پس از خشک شدن، به یک قیف چکاننده، یک دماسنج و یک لوله برای ورود گاز نیتروژن مجهز گردید. پس از حل اندکی تری پیران در ۱۰ میلی‌لیتر THF خشک، مقدار ۲۹ میلی‌لیتر مخلوط بورون (۱ مولار BH<sub>3</sub> در THF) قطره قطره در ضمن بهم زدن به آن اضافه شد. واکنش اندکی گرمازا بود و به وسیله حمام آب سرد خنک می‌شد. تری پیران به تدریج حل شد و مخلوط نارنجی

سپس به وسیله مخلوط استن و هگزان بلوری شد. (۲/۴) گرم و بازده ۵۵/۱٪، نقطه ذوب: ۱۶۷-۱۶۶.

#### ۳-۲ تهیه

##### *1,2-Bis((3-hydroxypropyl)oxy)-4,5-dinitrobenzene (3)*

مقدار ۵ گرم (۱۴/۵ میلی‌مول) از ترکیب شماره ۲ در ۵۰ میلی‌لیتر THF خشک در یک بالن ۵۰۰ میلی‌لیتری مجهز به یک قیف چکاننده حل شد و در دماهای بین ۱۰-۰ درجه سانتی‌گراد در محیط گاز نیتروژن بهم زده شد. به محلول شفاف حاصل مقدار ۱۲۰ میلی‌لیتر محلول یک مولار BH<sub>3</sub> در THF، قطره قطره به 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 به وسیله TLC کنترل و واکنش در حدود مدت ۲ ساعت کامل شد. با افزودن ۶۵ میلی‌لیتر متانول خالص محلول بوران بی‌اثر گردید. این کار با دقت صورت گرفت زیرا با کف کردن و حالت جوشیدن همراه است. محلول زردرنگ حاصل به مدت ۳۰ دقیقه بهم زده شد، سپس حلال آن تحت خلاء خارج شد. رسوب جامد زرد رنگ حاصل در ۲۰۰ میلی‌لیتر اتیل استات حل و با محلول سدیم استات ۴ مولار (۲×۱۰۰ میلی‌لیتر) و سپس آب (۲×۱۰۰ میلی‌لیتر) شسته شد. لایه ماده آلی به وسیله سولفات منیزیم خشک و در خلاء تبخیر شد. حاصل واکنش با استفاده از استن و هگزان بلوری شد. (۲/۴) گرم و بازده ۸۹٪، نقطه ذوب: ۱۳۰-۱۲۹.

#### ۳-۳ تهیه

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

این دی آمین از احیای دی نیتروبنزن مربوطه (ترکیب شماره ۳) بدست آمد. مقدار ۳ گرم (۹/۶ میلی‌مول) از این ترکیب نیتروبنزن را در ۱۲۰ میلی‌لیتر اتانول مطلق حل کرده و ۴/۷ میلی‌لیتر هیدرازین هیدرات و ۲۰۰ میلی‌گرم پالادیوم روی کربن ۱۰٪ به آن اضافه شد. بعد از حرارت دادن تا نقطه ایجاد واکنش (رفلاکس) سوسپانسیون قهوه‌ای رنگی بدست آمد که پس از گذشت مدتی حدود ۱ ساعت بی‌رنگ شد. کنترل کردن آن با TLC نشان‌دهنده پایان واکنش در این مرحله بود. حاصل واکنش



سپس تا ۲۰- درجه سانتی گراد به وسیله حمام یخ خشک در تتراکلورورکربن سرد شد. پس از آن، مقدار ۳۱ میلی لیتر (۰/۲ مول) تری اتیل اورتوفورمات تازه تقطیر شده با سرنگ به آن اضافه شد تا یک محلول نارنجی رنگ تیره تولید شود. این محلول به مدت ۱۰ دقیقه در ۲۰- درجه سانتی گراد بهم زده شد؛ سپس آن را از مخزن یخ بیرون آورده و ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر قطره قطره به آن اضافه شد. سوسپانسیون خاکستری رنگ حاصل در دمای اتاق به مدت ۱۵ دقیقه بهم زده شد و محصول با عمل صاف کردن جداسازی و چند بار با آب شسته شد، سپس در مخلوطی متشکل از ۵۰ میلی لیتر آب، ۱۰۰ میلی لیتر اتانول و ۵۰ میلی لیتر آمونیاک به صورت سوسپانسیون درآمد. سوسپانسیون حاصل به مدت ۱ ساعت بهم زده شد سپس صاف و چند بار با آب و بعد با مقدار کمی از اتانول ۹۵٪ سرد شسته شد. در این مرحله، TLC مخلوطی از تری پیرانها را نشان داد؛ بنابراین، محصول بدست آمده با ۲/۱ گرم (۰/۰۵ مول) LiOH.H<sub>2</sub>O به ۴۰۰ میلی لیتر متانول ۹۵٪ اضافه شد و سوسپانسیون در محیط گاز ازت تا نقطه جوش حرارت داده شد. واکنش در موقع حرارت دادن یکنواخت شده و بعد از گذشت یک ساعت تا دمای اتاق سرد شد؛ سپس حجم محلول تا ۷۵ میلی لیتر تقلیل یافت و محلول حاصل به مدت چند ساعت در فریزر نگهداشته شد. سپس محصول با عمل صاف کردن جداسازی 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 به مدت ۲۴ ساعت در خلاء خشک شد. مقدار محصول ۷/۶۵ گرم و بازده عمل ۸۰٪ بود. نقطه ذوب ۱۶۶-۱۶۴°C.

#### ۲-۸ تهیه

**4,5-Diethyl-10,23-dimethyl-9,24-bis(3-hydroxypropyl)-16,17-bis((3-is(3-hydroxypropyl)oxy)-13,20,25,26,27-pentaazapentacyclo[20.2.1.P<sup>6</sup>.1<sup>8,11</sup>.0<sup>14,19</sup>]heptacosane(11)**

مقدار ۱ گرم (۰/۰۰۲ مول) از ترکیب ۱۰ و ۰/۵۲ گرم (۰/۰۰۲ مول) از ترکیب ۴ به ۱۰۰۰ میلی لیتر تولوئن و ۲۰۰ میلی لیتر متانول درون یک بالن ۲ لیتری اضافه شد. سپس مقدار ۰/۵ میلی لیتر اسید کلریدریک غلیظ به آنها افزوده شد؛ واکنش

رنگ یکنواختی را تشکیل داد که در ضمن کامل شدن واکنش، رنگ محلول به نارنجی روشن تغییر یافت. پس از بهم زدن آن به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق، با افزودن قطره قطره متانول واکنش متوقف شد؛ سپس حلال تحت خلاء خارج گردید و جسم جامد سفید رنگ باقیمانده در دی کلرومتان حل شد. محلول تری پیران حاصل سه بار هر بار با ۶۰ میلی لیتر اسید کلریدریک ۰/۵ مولار شستشو و سپس به وسیله K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> بی آب، خشک شد. حجم حلال در خلاء کاهش یافت. سپس ۵۰ میلی لیتر هگزان به محلول افزوده شد و این محلول چند ساعت در یخچال نگه داشته شد تا تری پیران متبلور شود. بلورهای حاصل تصفیه و دوباره به روش پیش گفته متبلور گردید. جرم محصول ۴/۰ گرم و بازده عمل ۸۴٪ بود. نقطه ذوب: ۱۷۳-۱۷۲°C.

#### ۲-۶ تهیه

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

۱۵ گرم (۰/۰۲ مول) از «ترکیب ۸» در یک بالن ته گرد به مدت ۳۰ دقیقه در خلاء خشک شد. این مقدار، در ۶۰۰ میلی لیتر THF بدون آب حاوی ۱۰ قطره تری اتیل آمین و ۶۰۰ میلی گرم پالادیوم روی کربن ۱۰٪ حل شد و در دمای اتاق تحت فشار ۱ اتمسفر گاز هیدروژن بهم زده شد. پس از ۱۵ ساعت، سوسپانسیون برای جداسازی کاتالیست صاف شد و محلول شفاف حاصل در خلاء تغلیظ شده و در نهایت ماده ای جامد به رنگ صورتی روشن بدست آمد. از این ماده بدون خالص سازی بیشتر، در مرحله بعدی استفاده شد.

#### ۲-۷ تهیه

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

۱۰ گرم (۰/۰۲ مول) از ترکیب ۹ در یک بالن ریخته شده و به مدت ۱ ساعت در خلاء خشک شد. در دمای اتاق و در اتمسفر نیتروژن، مقدار ۳۱ میلی لیتر (۰/۴ مول) تری فلورورو استیک اسید قطره قطره به آن اضافه شد. تری پیران با آزادسازی قابل ملاحظه CO<sub>2</sub> حل شد و یک محلول یکنواخت زرد رنگ را تشکیل داد. واکنش به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق بهم زده شد،

**۲-۱۰ تهیه O-Carborane Gd-Texaphyrin complex (14)**

مقدار ۰/۵ میلی‌مول از کمپلکس ۱۲ در ۵ میلی‌لیتر ۱،۲-دی کلرو اتان حل شد. سپس مقدار ۰/۵ مول پیریدین با ۱۰ میلی‌گرم ۴-دی‌متیل آمینوپیریدین به آن اضافه شد؛ به محلول حاصل در دمای اتاق و در محیط آرگون، محلولی از ۱ مول اُرتو کاربوران اسید کلراید (۱۳) در دی کلرومتان بدون آب به آرامی اضافه شد؛ بهم زدن در محیط خنثی و در دمای اتاق به مدت ۴۰ ساعت ادامه یافت؛ سپس حلال در خلاء تبخیر شد؛ باقیمانده حاصل از تبخیر حلال روی ستون حاوی آلومینای خنثی سوار شد. ستون ابتدا با دی کلرومتان سپس با دی کلرومتان/متانول به نسبت ۱۰/۱ حجمی برای خارج شدن محصول شسته شد. (بازده ۵۰٪).

MS:  $M^+$  1198 (calcd. For  $C_{46}H_{70}B_{20}N_5O_8Gd$ , 1198.63).

**۳- بحث و نتیجه‌گیری**

مرحله اول در تهیه این ماکرومولکول، تهیه قسمت دی‌آمین آن است که در شکل 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 دی‌آمین مورد نظر را تولید می‌کند [۷].

مرحله دوم شامل تهیه دی‌آلدئید شماره ۱۰ است [۷ و ۸] که در شکل ۲ خلاصه شده است. در اینجا متراکم کردن ۲ هم‌ارز از 2-(acetoxymethyl)-5-((benzyloxy)-carbonyl)-4-methyl-3,4-diethylpyrrole(6) با 3-((methoxycarbonyl)ethyl)pyrrole(5) به وسیله کاتالیست اسیدی برای تولید «تری‌پیران شماره ۷» انجام شد. سپس استرهای متیل به وسیله بورون-THF به گروه‌های هیدروکسی احیا شد (حاصل ترکیب ۸). حذف گروه‌های بنزیل با استفاده از واکنش Clezy Formylation [۹]، سپس هیدرولیز بازی به وسیله LiOH ترکیب شماره ۱۰ را بدست داد.

متراکم کردن ترکیب ۴ و ۱۰ با حضور کاتالیست اسیدی ترکیب ۱۱ را تولید می‌کند [۷ و ۸] که در شکل ۳ نشان داده شده است. اکسید کردن و کمپلکس کردن [۱۰] ترکیب ۱۱ با نیترات گادولینیم [۱۱ و ۱۲]، کمپلکس ۱۲ را تولید می‌کند [۱۳]

در محیط گاز ازت انجام گرفت، به طوری که محلول از یک سوسپانسیون شفاف اولیه به یک محلول یکنواخت قرمز تیره تبدیل شد. محصول واکنش در مدت ۵ ساعت تا دمای اتاق سرد و حلال تحت خلاء خارج شد تا رسوب نماید. باقیمانده حلال جدا و محصول در خلاء خشک شد. محصول که به رنگ قرمز تیره بود به وسیله متانول و دی اتیل اتر بلوری شد. وزن آن ۱/۳ گرم و بازده عمل ۹۰٪ بود. نقطه ذوب  $190^\circ C$ .

**۲-۹ تهیه Gadolinium (III) complex (12)**

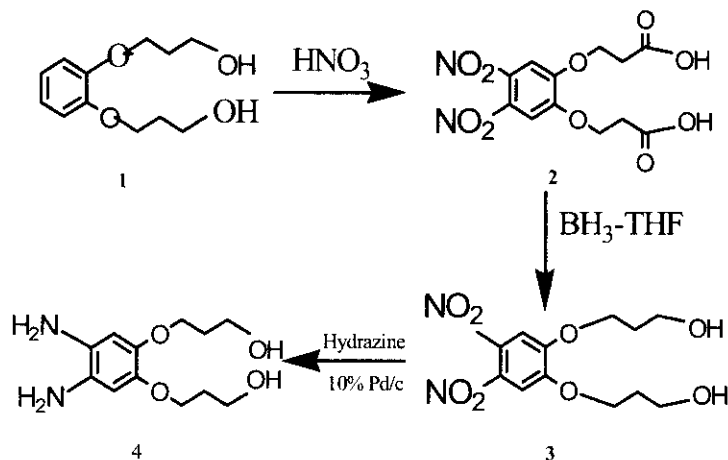
مقدار ۷۵۰ میلی‌گرم (۱ میلی‌مول) از نمک هیدروکلراید ترکیب ۱۱ و ۶۶۰ میلی‌گرم (۱/۵ میلی‌مول)  $Gd(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$  و ۹۳۰ میلی‌گرم (۳۰ میلی‌مول) تترا بوتیل آمونیوم نیترات و ۱ میلی‌لیتر تری اتیل آمین در ۶۰۰ میلی‌لیتر متانول، به مدت ۱۲ ساعت رفلکس شد. بعد از کامل شدن واکنش، محلول سبزرنگ حاصل تا درجه حرارت اتاق سرد شد؛ حلال در خلاء تبخیر و کمپلکس حاصل به مدت چند ساعت در خلاء خشک شد. محلولی از دی کلرومتان و متانول (به نسبت حجمی ۱ به ۹۹) به رسوب اضافه و سوسپانسیون حاصل چند دقیقه خوب بهم زده شد. سوسپانسیون سبزرنگ حاصل برای جداسازی ناخالصی‌های قرمز و قهوه‌ای رنگ و تری اتیل آمین اضافی صاف شد. ماده جامد سبزرنگ بدست آمده، ابتدا در متانول حل و سپس مقداری کلروفورم به منظور کاهش قطبیت مخلوط (به نسبت ۱:۲ حجمی) به آن اضافه شد. این محلول ابتدا صاف و سپس روی یک ستون ۱۰ سانتی‌متری حاوی آلومینای خنثی سوار شد. ستون ابتدا به وسیله محلول ۱:۱۰ حجمی متانول- کلروفورم شسته شد تا ناخالصی قرمز قهوه‌ای رنگ آن خارج شود. کمپلکس فلزی با شستن ستون با کلروفورم حاوی مقادیر افزایش یابنده متانول (۲۰ تا ۵۰ درصد) خارج شد. این کمپلکس Gd-Tex سبز تیره رنگ با کلروفورم/متانول/دی اتیل اتر تبلور شد. محصول ۷۰۰ میلی‌گرم و بازده ۷۲٪ بود:

IR (KBr,  $cm^{-1}$ , major peaks):  $\nu$  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  $C_{40}H_{50}N_5O_6^{158}Gd$ , 854.300).

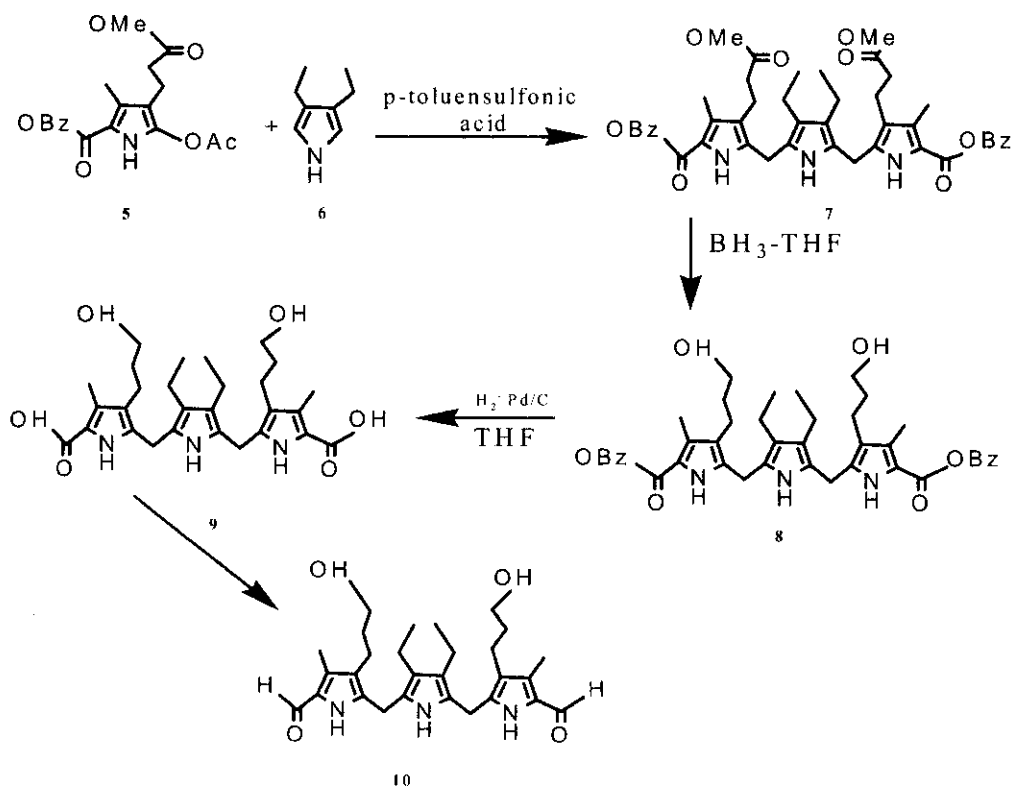


زیادی بورون به محل هدف با استفاده از سیستم‌های حامل مناسب است. محاسبه نشان می‌دهد که مقدار مناسب بورون برای این روش درمان معادل ۵ تا ۳۰ قسمت در میلیون است. به نظر می‌رسد که ترکیبات ساخته شده حاوی خوشه‌های بوران این نیاز را برآورده کنند [۱۶].

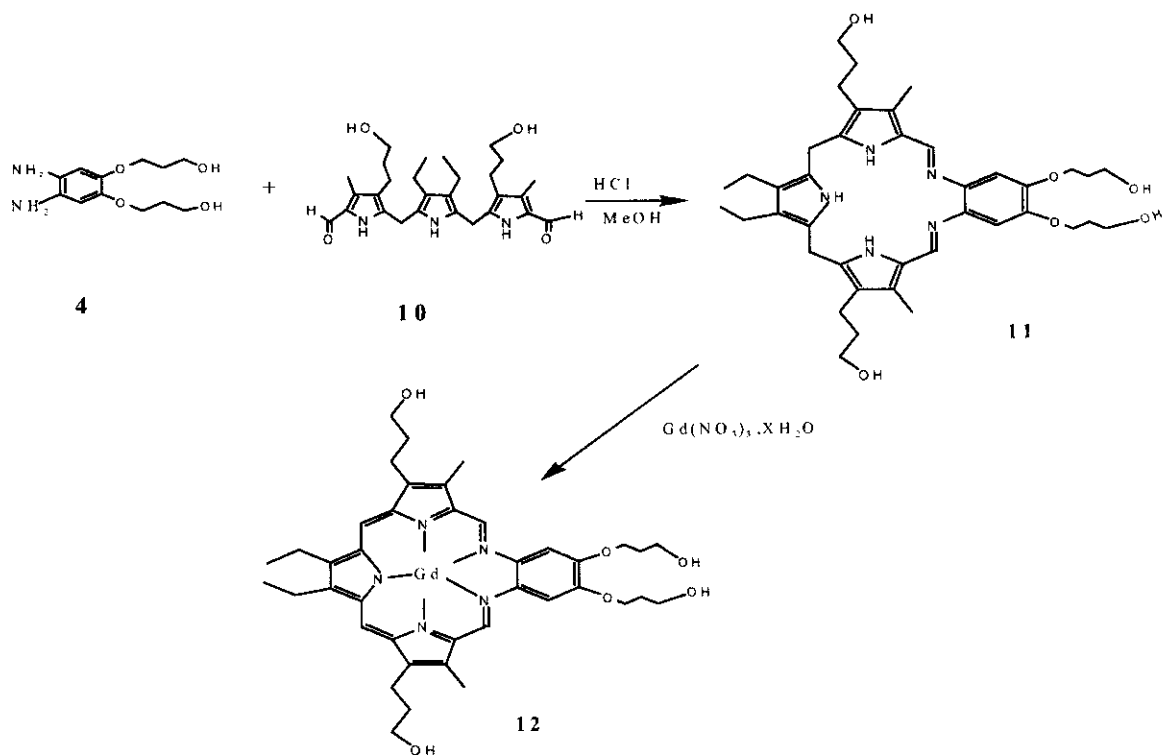
و در نهایت بورونه کردن این کمپلکس با «ارتوکاربوران اسیدکلراید» ترکیب ۱۴ را بدست می‌دهد [۱۵ و ۱۴] (شکل ۴). در دو دهه گذشته درمان تومورهای مغزی با استفاده از BNCT در ژاپن با استفاده از ترکیبات بورون مورد توجه و پیشرفت زیادی قرار گرفته و نتایج امیدوارکننده‌ای را به دنبال داشته است. مشکل عمده در این روش درمانی رساندن مقدار



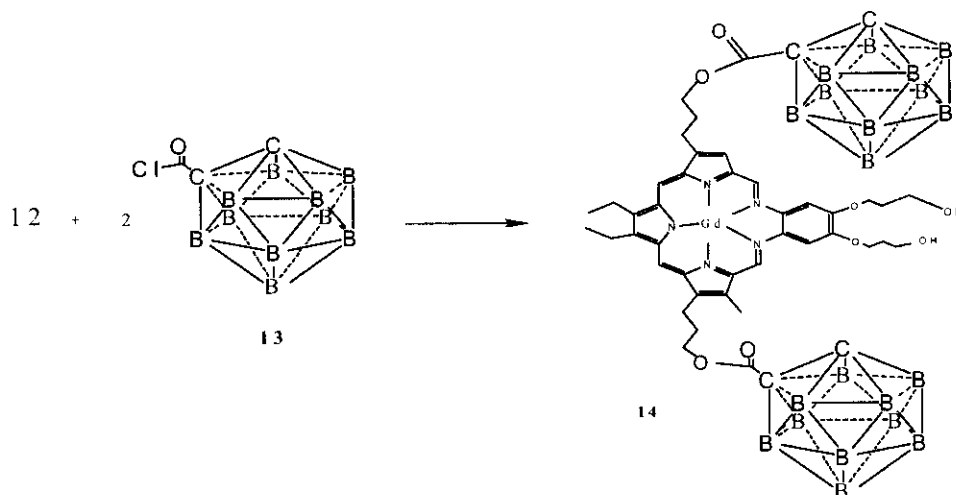
شکل ۱



شکل ۲



شکل ۳



شکل ۴

می‌باشد. این عنصر علاوه بر سطح مقطع مؤثر جذب نوترون بسیار بالا، قابلیت آشکارسازی با MRI را نیز دارد [۲۱] و این خاصیت ما را قادر می‌سازد که پیشرفت درمان را به وسیلهٔ عکسبرداری با MRI پیگیری کنیم [۲۲].

**پی‌نوشت‌ها:**

- ۱- Boron Neutron Capture Therapy
- ۲- Photo Dinamic Thrapy

بسیاری از ترکیبات پورفیرین و آنالوگهای آنها قابلیت تجمع ویژه‌ای را در سلولهای توموری از خود نشان داده‌اند، و به همین جهت مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند. با این وجود هیچ یک از مشتقات بورونه آنالوگهای نگزاپیرین گزارش نشده است [۱۷] و [۱۸]. نگزاپیرین‌ها آنالوگهای پنج دندانه‌ای پورفیرین‌ها هستند که در MRI و فوتودینامیک‌تراپی (PDT) نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۹ و ۲۰]. در این بررسی یک مشتق بورونه نگزاپیرین پیشنهاد شده است که علاوه بر بوران، حامل گادولینیوم نیز



## References:

1. M. Graca, H. Vicente, "Syntheses of carbon-carbon linked carboranated porphyrins for boron neutron capture therapy of cancer," *Tetrahydron letters*. **41**, 7623-7627 (2000).
2. A. H. Soloway, W. Tjanks, B. A. Barnum, "The chemistry of neutron capture therapy," *Chem. Rev.* **98**, 1515-1562 (1998).
3. R. J. Fiel, E. Mark, "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, "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 and R. A. Miller, "Texaphyrins; New drugs with diverse clinical application in radiation and photodynamic Therapy," *Biochemical Pharmacology*. **59**, 733-734 (2000).
6. E. P. Kyba, R. E. Davis, C. W. Hudson, A. M. John, S. B. Brown, L. K. Mephaul, A. C. Gbver, "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, "Lutetium Texaphyrin (PCF-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 (PCF-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 cholesterol ester and studies of there liposomal 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 (1999).
16. Ninth International Symposium on Neutron Capture Therapy for cancer, Osaka International Convention Center, Osaka, Japan, 334P, October 2-6 (2000).
17. J. L. Sessler and R. A. Miller, "Biochem. Pharm. texaphyrins; new drugs with diverse clinical application in radiation and photodynamic therapy," *Biochem. Pharm.* **59**, 733-739 (2000).
18. J. L. Sessler and 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.* **51**, No. 4, 1025-1036 (2001).
20. S. Xu and K. Zakian, "Effect of motexafin Gd on tumor metabolism and radiation sensitivity," *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **49**, No. 5, 1381-1390 (2001).
21. J. L. Sessler, T. D. Mody, "Gd(III) Texaphyrin: A novel MRI contrast agent," *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 10368-10369 (1993).
22. D. I. Rosenthal and P. Nurenberg, "A phase I single-dose trial of Gd-TeX, a tumor selective radiation sensitizer detectible by MRI," *Clinical Cancer Res.* **5**, 739-745 (1999).