

## • 药物化学 •

## 2, 7, 12, 18- 四甲基- 3, 8- 二(1- 甲氧乙基) - 13, 17- 二(3- 乙胺基丙基) 卟啉衍生物的合成及其光敏活性

范开华 温定量 周明惠 夏俊(解放军第42医院药局 四川夹江 614100)

**摘要** 目的: 寻求作用强、副作用轻的光敏剂。方法: 以氯化血红素为原料。结果: 合成了一种全新的含氮卟啉衍生物, 并测定了在D<sub>2</sub>O中对NADPH光氧化力。结论: 该化合物的光敏活性高于参比药物HPD。提示该化合物为一种有发展前途的肿瘤光动力敏化剂。

**关键词** 卟啉衍生物 合成 光生物活性 肿瘤

光动力疗法是一种正在研究发展的治疗肿瘤的新技术。其作用基础一般认为是利用恶性组织对特定化学物质的相对浓集或选择性摄入或滞留作用, 以及这些物质在特定波长光激发下产生的光动力效应, 从而达到对肿瘤的治疗目的<sup>[1-3]</sup>。目前临床上使用的光动力治癌药物主要有血卟啉衍生物(HPD), 光敏素II, 癌光敏。但这些药物均为组成不定的复杂卟啉混合物, 难以进行深入的研究及质量控制, 给药后需

避光, 给患者带来不便<sup>[4-5]</sup>。为此, 本文设计合成了一种结构明确, 理化性质稳定的含氮卟啉衍生物, 该化合物尚未见文献报道, 其合成路线见图1。

实验以氯化血红素为基始原料, 通过关键中间体3, 8- 二(1- 溴乙基) 次卟啉IX后, 经醚化和酯化, 还原, 磺化和氨解, 得到目标化合物: 2, 7, 12, 18- 四甲基- 3, 8- 二(2- 甲氧乙基) - 13, 17- 二(3- 乙胺基丙基) 卟啉。

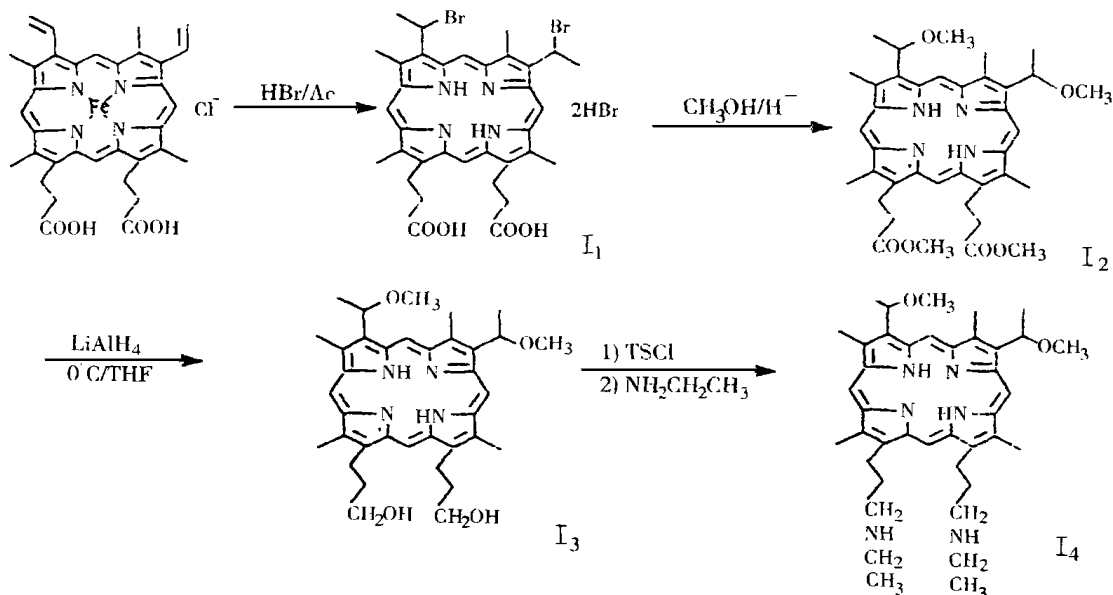


图1 目标化合物合成路线

## 1 化学部分

高效液相色谱仪(美国 Waters); MSL- 300 核磁共振谱仪(德国 Bruker); 4510- GC- MC-

DC 质谱仪; 27- 50 红外分光光度计(日本日立); UV- 160A 紫外分光光度计(日本岛津)。

反相 HPLC 条件: 分离柱: Whatman ODS 柱,

(0.46 × 25 cm); 流动相: 60% (v/v) 四氢呋喃溶液 + 10% 0.2M 醋酸- 醋酸钠缓冲液; 流速: 1ml/min; 柱温: (20 ± 1) °C; 柱压: 330Psi; 检测波长: 400nm。

### 1.1 3, 8- 二(1- 溴乙基) 次卟啉 IX (I<sub>1</sub>) 的制备

20g 氯化血红素加入 1000ml 饱和 HBr 的 HOAc 中, 室温搅拌 24h, 所得紫红色溶液经减压蒸干后, 用丙酮 150ml 溶解, 加入 1000ml 无水乙醚重结晶, 滤集暗红色沉淀, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 减压干燥得 I<sub>1</sub> (20g, 76.8%)。

### 1.2 3, 8- 二(1- 甲氧乙基) 次卟啉 IX 二甲酯 (I<sub>2</sub>) 的制备

I<sub>1</sub> 10 克溶于 100ml 无水甲醇中, 滴加 5ml 硫酸, 反应 6h 后即得粗品。经过硅胶柱层析 (氯仿: 甲醇 = 100: 3) 得 I<sub>2</sub> (7.5g, 62.5%)。

### 1.3 2, 7, 12, 18- 四甲基- 3, 8- 二(1- 甲氧乙基)- 13, 17- 二(3- 羟基丙基) 卟啉 IX (I<sub>3</sub>) 的制备

I<sub>2</sub> 5 克溶于无水四氢呋喃中, 冷至 0°C, 加入 0.8 克四氢锂铝, 搅拌反应 4h。滴加乙酸乙酯破坏未反应的四氢锂铝。加入 50ml 氯仿, 用水洗至 pH 近中性。分出氯仿层, 蒸除溶剂, 真空干燥后硅胶 H 柱层析 (CH<sub>3</sub>Cl: CH<sub>3</sub>OH: HCOOH = 100: 8: 1), 得 I<sub>3</sub> (3.6g, 67.7%)。

### 1.4 2, 7, 12, 18- 四甲基- 3, 8- 二(1- 甲氧乙基)- 13, 17- 二(3- 乙胺基丙基) 卟啉 (I<sub>4</sub>) 的制备

I<sub>3</sub> 2g 溶于二氯甲烷 50ml 中, 滴加 5ml 吡啶, 加入苯磺酰氯 1ml, 室温反应 8h。水洗掉吡啶, 分取有机层, 蒸干。加入 50ml 二氯六环, 滴加乙胺 1ml, 回流, 反应 48h, 蒸干, 硅胶 H 柱层析 (CH<sub>3</sub>Cl: CH<sub>3</sub>OH: N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> = 100: 10: 1), 得 I<sub>4</sub> (0.95 克, 43.4%)。HPLC 保留时间: 7.92min; 纯度: ≥99%, H<sup>1</sup>-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δppm): -3.92 (s, 2H, 2 × Pyrrole NH), 1.12 (t, J = 7.05Hz, 6H, 2 × -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.18 (6H, m, 2 × -CH(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 2.5 (4H, m, 2 × -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 3.01-3.09 (8H, m, 2 × -

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 6H, 2 × -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>), 3.61, 3.64, 3.69, 3.73 (4s, 12H, 4 × ring - CH<sub>3</sub>), 4.28 (m, 4H, 2 × -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 6.15-6.18 (m, 2H, 2 × -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>), 10.26, 10.31, 10.56, 10.59 (4s, 4H, 4 × meso-H), IR (KBr) CM<sup>-1</sup> = 3320 (N-H), 3000-2800 (C-H), 1710 (C=O), 1450 (Porphyrin Skeleton), 1100, 1070 (C-O-C), MS (FAB), M/Z = 654 (M+2), 653 (M+1), 652 (M<sup>+</sup>)。Uv/vis λ<sub>max</sub> (E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> THF) nm: 399 (2705), 498 (219), 530 (138), 569 (108), 621 (86)。上述波谱数据确认 I<sub>4</sub> 为 2, 7, 12, 18- 四甲基- 3, 8- 二(1- 甲氧乙基)- 13, 17- 二(3- 氨基丙基) 卟啉。

## 2 在 D<sub>2</sub>O 中对 NADPH 光氧化作用的敏化效应测定<sup>[6, 7]</sup>

仪器与试剂: MTZ-1 型脉冲激光治癌机 (浙江大学机电设备厂), HPD (北京制药工业研究所生产), 还原辅酶 II 钠盐 (NADPHNa<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O) (上海生物化学研究所制备, 含量 ≥70%)。

已知氧存在下光辐照产生单线态氧 (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) 等活性氧物质是肿瘤光动力作用原发过程的基础。而 <sup>1</sup>O<sub>2</sub> 在水中的寿命要比在重水中短得多, 故在 D<sub>2</sub>O 中测定。为了比较化合物与对照药物 HPD 在非细胞体系内的光动力作用, 我们对比测定了它们对 NADPH 在 D<sub>2</sub>O 中光氧化作用的敏化效应。

方法: 取 2ml THF 加适量的 2mg/ml HTF 试样溶液混匀后, 加 2ml 4 × 10<sup>-4</sup> mol/l NADPH 磷酸盐缓冲溶液 (0.01mol/l) 5 份, 使浓度分别为 5.0 × 10<sup>-6</sup>, 10.0 × 10<sup>-6</sup>, 15.0 × 10<sup>-6</sup>, 20.0 × 10<sup>-6</sup>, 25.0 × 10<sup>-6</sup> mol/l。混匀后用溴化亚铜蒸汽-染料激光 (630nm) 垂直照射 10min, 输出功率 3.5mw, 光斑直径 1.5cm; 于 340nm 处测定辐照后溶液中 NADPH 的残余量。用不含 NADPH 而含等量同浓度药物的磷酸盐缓冲液作空白, 以未照光的 NADPH 缓冲液作对照, 根据测定结果计算各样品于不同浓度下 NADPH 剩余百分率, 每个测定值均为 3 次平均值, 结果见表 1。

表1 受试化合物在重水中对NADPH光氧化作用的敏化效应

化合物	不同浓度的 NADPH 残存率%				
	5	10	15	20	25( $\mu\text{mol/L}$ )
I <sub>4</sub>	81.2 $\pm$ 0.96	74.31 $\pm$ 0.56	65.40 $\pm$ 0.85	56.31 $\pm$ 0.21	49.25 $\pm$ 0.92
HPD	91.45 $\pm$ 0.81	86.25 $\pm$ 0.29	80.12 $\pm$ 0.37	72.46 $\pm$ 0.64	64.97 $\pm$ 0.55

结果:卟啉类化合物吸收一定波长光,可产生一系列光化学反应,其中生成的单线态氧是光动力治疗肿瘤的重要基础。通过测定单线态氧氧化后残留量,就可以间接知道受试化合物的光敏化力, NADPH 量越小,生产的单线态氧就越多,对肿瘤的杀伤力就越大。

### 3 讨论

合成的目标化合物的光敏活性明显高于参比药物 HPD ( $P < 0.01$ )。由于该化合物结构明确,理化性质稳定,有望克服常用光敏剂的缺点,值得进一步研究。

致谢:本课题得到了二军医大学万维勤教授、陈志龙博士的大力帮助与悉心指导。

#### 参考文献

- 1 杨继彰. 1994年世界新药的研究和开发. 中国新药杂志, 1995, 4(3): 59
- 2 Tamara VA, Andrey AR. Insulin-mediated intracellular targeting enhance the Photodynamic activity of chlorine  $e_6$ . Cancer Res, 1995, 55(5): 1014
- 3 Sandra OG, Xiaonan L, Barbara O. et al. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of photodynamic therapy in vivo. Cancer Res, 1997, 57(18): 3904

(收稿: 1999-03-03)

## 手性药物对映体药效学的立体选择性

田四琦 刘会臣 (白求恩国际和平医院 石家庄 050082)

药物的手性是指药物分子内部的一种不对称性,手性药物立体异构分为对映异构和非对映异构。对映异构体就好像人的左右手一样,互呈镜像关系,相似但不能重合;能引起偏振光旋转,旋光强度相同但方向相反。手性药物的非对映异构体之间不是实物与镜象的关系,大部分具有旋光性。

在人体内,核酸、蛋白质、糖类分别由 D-DNA、L-氨基酸、L-单糖构成,载体、酶、受体等都具有手性。人体的手性环境可以识别手性药物的立体异构体,并和特定的异构体相互作用;由于这种相互作用具有立体选择性,因此手性药物异构体间的药理活性往往存在质和量的差异。一般情况下,只有其中一种异构体具有显著的治疗作用,我们将高活性的对映体称之为优对映体,反之为劣对映体;有的劣对映体不仅没有治疗作用,而且还会部分抵消优对映体的治疗作用,有时甚至还会产生毒副反应。因此,传统的手性药物外消旋体给药方式所产生

的一些问题引起了越来越广泛的关注和重视。本文拟就手性药物对映体间药效学的差异作一分类阐述。

### 1 两种对映体的治疗作用相同

1.1 两种对映体有相同的治疗作用,但作用强度不同

这类手性药物的两对映体具有相同性质的治疗作用,但由于对映体与受体的亲和力不同,因而作用强度不同。此类药物包括一些  $\beta$ -受体阻滞剂、 $\alpha$ -芳基丙酸类的非甾体抗炎镇痛药、抗凝药、抗癌药、抗抑郁药和抗组胺药等,详见表 1<sup>[1~4]</sup>。

1.2 两种对映体治疗作用相同,副作用由其中一种对映体产生

沙利度胺(反应停)是一种镇静药,曾作为妊娠反应的治疗药风行一时,它的两种对映体有相同的镇静作用,致畸胎作用是由(S)-(-)-异构体所致,而(R)-(+)异构体则是安全有效的<sup>[5]</sup>。噻吗洛尔两对映体的降血压作用