

文章编号: 0253-9950(2002)03-0187-02

[G^3H]-雷公藤甲素的制备

武德柱, 高巍

中国原子能科学研究院 同位素研究所, 北京 102413

摘要: 采用催化气-液同位素交换法制备了氚化雷公藤甲素, 探讨了反应时间和反应介质对反应产额的影响。用纸色层法分离与纯化产品, 最终获得产品的放射性比活度和放化纯度分别为 0.61 TBq/g 和 98%。

关键词: 催化气-液同位素交换法; 雷公藤甲素; 氚化雷公藤甲素

中图分类号: R817 **文献标识码:** A

雷公藤 (*Triperygium urifordii*) 是近 40 年来引人注目的中草药之一。人们对其生药、植物化学、生物化学、药理、毒理、制剂和临床应用等都进行了深入研究, 且都认为它对许多疾病有疗效^[1]。可是, 它的毒副作用大, 对消化系统、泌尿系统及神经系统均有不同程度的损伤。为了寻找新的给药途径, 研究新剂型, 提高疗效, 降低毒副作用, 要求研制一种放射性示踪剂标记的雷公藤甲素。本文选用同位素交换法^[2]制备氚标记的雷公藤甲素, 即在钷-碳催化剂存在下, 气态氚与液相雷公藤甲素中的氢发生交换反应来制备 [G^3H]-雷公藤甲素, 并对制备条件进行研究, 确定最佳溶剂和反应时间。

1 实验部分

1.1 材料与仪器

1.1.1 材料 雷公藤甲素由广东中医院提供; 氚气购自双原公司; 10% 钷-碳催化剂自制; 其它试剂均为分析纯, 购自化学试剂公司。

1.1.2 仪器 日本岛津 UV-210 型紫外检测仪, 国产 FG-353 型液体闪烁计数器, 日本岛津 RTL S-A 型放射性薄层扫描仪。

1.2 实验方法

1.2.1 [G^3H]-雷公藤甲素的制备 称取 2.9 mg

雷公藤甲素于 15 mL 的长颈圆底反应瓶中, 并加入 5 mg 10% 钷-碳催化剂及 2 mL 二氯乙烷, 然后将它接到氚化系统中。在液氮冷冻下将反应瓶内抽真空至 0.13 Pa 后, 再向反应瓶中引入 66 kPa 的氚气。随后慢慢解冻反应瓶中的液体, 使之在室温下反应 6 h。回收未反应的氚气, 过滤除去催化剂。将粗产品与乙醇一起反复冷冻干燥除去氚。

1.2.2 产品的纯化 将除去氚的粗产品点在事先点好标准雷公藤甲素对应处的硅胶纸上。然后将它放入含有展开剂 ($V(\text{氯仿}) : V(\text{甲醇}) = 95 : 5$) 的层析缸中, 向上推进 4.5 h 后再取出凉干, 剪下在紫外灯下观察所标出的标准点雷公藤甲素对应处的层析带, 用 95% 的乙醇洗脱产品。测算出其放射性比活度为 0.61 TBq/g。

1.2.3 放化纯度的测定 将纯化后的产品溶液点在宽 1.5 cm, 长 25 cm 的华特曼 1 号层析纸上 (斑点越小越好), 然后将它放入含有展开剂 ($V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{乙醇}) : V(\text{水}) = 5 : 3 : 1$) 的层析缸中, 向上推进 19 cm 后取出凉干。用放射性薄层扫描仪进行扫描, 分别记录放射性峰出现前的计数 (N_b), 峰值的计数 N_a 和层析谱的总计数 (N_T), 按下面公式计算出产品的放化纯度 (RCP) 为 98%。

收稿日期: 2002-01-25; 修订日期: 2002-04-23

作者简介: 武德柱 (1942—), 男, 陕西华阴人, 高级工程师, 标记化合物合成专业。

$$\text{RCP} = \frac{N_a}{N_T - N_b} \times 100\%$$

如果没有放射性薄层扫描仪,也可以将层析纸按顺序编号,从原点起剪成 0.5 cm 宽,1 cm 长的若干等分,再分别依次放在盛有 5 mL 液体闪烁液的瓶中测量各自的放射性计数,然后按上式计算其放化纯度。

2 结果和讨论

2.1 反应时间对产额的影响

反应时间对产额的影响列入表 1。从表 1 可以看出,催化气-液同位素交换反应随着反应时间的增加,其交换反应的速度也增加。但当反应时间大于 6 h 后,同位素交换反应的速度急剧下降,总放射性活度几乎为零。这并不是同位素交换反应停止,而是该化合物中的氧原子被还原,生成别的产物。雷公藤甲素和 $[G^3H]$ -雷公藤甲素的紫外光谱图示于图 1。从图 1 看出,在 223 nm 处,雷公藤甲素和 $[G^3H]$ -雷公藤甲素有一最大紫外吸收峰。而反应时间大于 6 h 的产物在 223 nm 处却无最大紫外吸收峰。同样用薄层层析分析法也可证明,用硅胶纸纯化该产品时,在标准点(雷公藤甲素)对应处洗脱的产品溶液的放射性计数几乎为零。而 6 h 反应时间内标准点对应处洗脱的产品,不仅其紫外吸收峰与标准品一致,而且放射性计数很强。这说明反应时间必须控制在 6 h 内,否则所获得的产物就不是氟化雷公藤甲素。

表 1 反应时间对 $[G^3H]$ -雷公藤甲素放射性活度的影响

Table 1 Effect of reaction time on the radioactivity of $[G^3H]$ -triptolid

t/h	m (Triptolid) / mg	A/GBq
4	2.9	0.24
6	3.0	1.18
7	3.0	≈ 0

注(Note): 催化剂质量 m (Catalyst) = 5 mg, 二氯乙烷体积 V (Dichloroethane) = 1.5 mL, p = 66 kPa

2.2 溶剂对产额的影响

不同溶剂对产额的影响列入表 2。从表 2 可以看出,不同溶剂对催化气-液同位素交换反应速度影响很大。在某些有机合成反应中^[3,4],用乙醇作为溶剂可增大其反应速度,提高产率。而在此就不合适,因为乙醇羟基上的氢原子是一个活

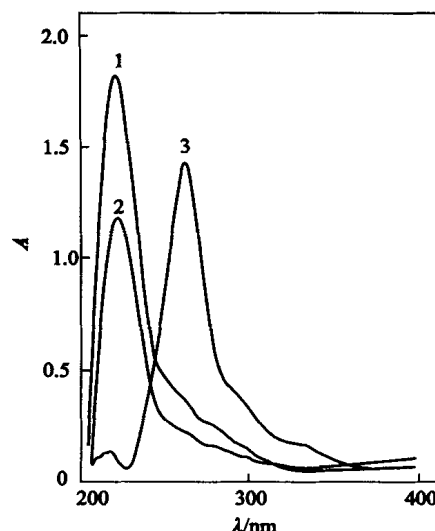


图 1 $[G^3H]$ -雷公藤甲素及标准雷公藤甲素紫外图谱

Fig. 1 UV spectrum of triptolid and $[G^3H]$ -triptolid

- 1 ——标准雷公藤甲素 (Triptolid),
2 —— $[G^3H]$ -雷公藤甲素 (G^3H -triptolid),
3 ——反应大于 6 h 产物 (Product for reaction time > 6 h)

泼的氢,非常容易与氟原子进行交换反应,极大地阻止了雷公藤甲素中的氢原子与氟原子进行交换。而该产品的氟化时间短,应避免溶剂含有可交换的活泼氢原子。用丙酮或二氯乙烷作溶剂,两者都不含有易交换的活泼氢原子。虽然二氯乙烷中含有两个氯原子,但在该反应体系中极为稳定,很难与氟发生取代反应。从实验结果看,它比丙酮更为理想。所以在催化同位素交换反应中必须选用那些不含有可交换的活泼基团溶剂,如丙酮,二氯乙烷,乙酸乙酯等;而含有羟基,羧基,氨基等活泼基团的化合物不适合作溶剂。

表 2 不同溶剂对 $[G^3H]$ -雷公藤甲素放射性活度的影响

Table 2 Effect of solvent on the radioactivity of $[G^3H]$ -triptolid

溶剂 (Solvent)	m (Triptolid) / mg	A/GBq
乙醇 (Ethanol)	3.0	0.056
丙酮 (Acetone)	3.0	0.74
二氯乙烷 (Dichloroethane)	2.9	1.18

注(Notes): t = 6 h, p = 66 kPa, m (Catalyst) = 5 mg

根据实验结果,本文采用二氯乙烷作溶剂,反应时间为 6 h 的氟化反应条件,获得了满意的结果。

(下转第 192 页, Continued on page 192)

参考文献:

- [1] FLETCHER J M, JENKINS I L, LEVER F M, et al. Nitrate and Nitro Complexes of Nitrosylruthenium [J]. J Inorg Nucl Chem, 1955, 1:378~386.
- [2] 日本化学会编. 无机化合物合成手册[M]. 第三卷曹惠民等译. 北京:化学工业出版社, 1983 年. 313.
- [3] 杜鸿善, 贾璋, 姚历农, 等. ^{241}Am 标准溶液研制及比对测量[J]. 原子能科学技术, 1986, 20(3):312~319.
- [4] 史元明. 计量测试技术手册[M]. 第 12 卷. 北京:中国计量出版社. 53~55.
- [5] BROWN P G M. Nitro Complexes of Nitrosylruthenium[J]. J Inorg Nucl Chem, 1960, 13:73~83.

DEVELOPMENT OF MIXED RADIONUCLIDE REFERENCE SOLUTION

FAN Qin, LI Gui-hua, YAN Su-juan, DU Hong-shan, YAO Li-nong

China Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275(22), Beijing 102413, China

Abstract: This work proposes the method for preparing ^{103}Ru , ^{131}I , ^{137}Cs , ^{134}Cs and ^{40}K mixed radionuclide reference solution by transforming the $^{103}\text{RuCl}_3$ existed in general ^{103}Ru standard solution into $\text{Na}_2[\text{RuNO}(\text{NO}_2)_4\text{OH}]$, and selecting feasible chemical composition and pH value. The experimental results and radioactivity comparison measurements show that the mixed radionuclide reference solution prepared using the method mentioned ahead is uniform, stable and meets the requirements of the standards radioactivity metrology.

Key words: radionuclide; mixed radionuclide reference solution; specific activity

(上接第 188 页, Continued from page 188)

参考文献:

- [1] 李瑞林. 雷公藤的研究与临床应用[M]. 北京:中国科学技术出版社, 1989. 19.
- [2] EVANS E A. Tritium and its Compounds[M]. 2ed. London: Butterworths, 1974. 239.
- [3] ROBERT L Frank, Raymond P Seven. A Study of the Chichibabin Synthesis[J] J Amer Chem Soc, 1949, 71: 2 629~2 635.
- [4] WU De-zhu, HUANG WerrLin, WANG Wen, et al. Synthesis of $[\text{Allyl-}2, 3 - ^3\text{H}]$ -MN-9201 [J]. J Labelled Compd Radiopharm, 1998, 41: 785~789.

PREPARATION OF $[\text{G}^3\text{H}]$ -TRIPTOLID

WU De-zhu, GAO Wei

China Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275(39), Beijing 102413, China

Abstract: The catalytic gas-liquid isotope exchange reaction is a good method to prepare tritiated triptolid. The optimum reaction time and solvent are selected to the reaction system and the paper chromatography is used to separate and purify the product. The specific activity and radiochemical purity of the final product obtained are 0.61 TBq/g and 98%, respectively.

Key words: catalytic gas-liquid isotope exchange method; triptolid; tritiated triptolid