

ВЫСШИЕ КАРБОНИЛЫ ТЕХНЕЦИЯ(I) И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2021 г. Г. В. Сидоренко*, А. Е. Мирославов

Радиевый институт им. В. Г. Хлопина, 194021, Санкт-Петербург, 2-й Муринский пр., д. 28

*e-mail: gevasid@mail.ru

Получена 23.01.2020, после доработки 18.02.2020, принята к публикации 25.02.2020.

Результаты работ, проведенных в Радиевом институте им. В. Г. Хлопина в кооперации с другими российскими и зарубежными институтами, а также литературные данные в области химии высших карбонильных соединений технеция обобщены в контексте ядерно-медицинских задач. Проанализированы химические проблемы, возникающие на пути использования высших карбониллов технеция в ядерной медицине и связанные с условиями синтеза и реакционной способностью данных комплексов, а также пути решения этих проблем. Основными проблемами являются необходимость использования высоких давлений при синтезе, невозможность прямого замещения атома галогена в пентакарбонилгалогенидах (непосредственные продукты синтеза из пертехнетат-иона) на другие монодентатные лиганды, ограниченная устойчивость ряда высших карбониллов к декарбонилированию и склонность высших карбониллов технеция к нуклеофильным реакциям (включая гидролиз в щелочной среде). Последняя проблема представляется наиболее критической. Подведены научные итоги исследований, проведено сравнение с ренийевыми аналогами. Комплекс $[^{99m}\text{TcI}(\text{CO})_5]$ перспективен для визуализации легких; высказаны предположения о механизме его накопления в легких.

Ключевые слова: технеций-99, технеций-99m, карбонилы, синтез, реакционная способность, потенциальные радиофармпрепараты.

DOI: 10.31857/S0033831121030011

ВВЕДЕНИЕ

Разработка методики получения комплекса $[^{99}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ из пертехнетат-иона в одну препаративную стадию $[\text{I}] \text{ TcO}_4^- + \text{BH}_3\text{CO}_2^- \rightarrow [\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, адаптированной к короткоживущему ^{99m}Tc , и ее реализация в форме «reagent kit» (набор сухих реагентов, к которому прибавляют раствор $^{99m}\text{TcO}_4^-$ из технециевого генератора и выдерживают заданное время при заданной температуре) Isolink, позволяющей проводить синтез непосредственно в клиниках, стимулировали развитие химии карбониллов технеция применительно к задачам ядерной медицины. Преимуществами трикарбонильного ядра по сравнению с другими формами технеция являются низкий заряд (+1), сравнительная компактность и возмож-

ность связывания с биомолекулами с помощью относительно простых тридентатных хелатирующих групп, вследствие чего можно ожидать меньшее влияние технецийсодержащего фрагмента на биологическое поведение молекулы. Однако и тридентатные хелатирующие группы достаточно громоздки, и представляется заманчивым использовать высшие карбонилы в качестве координационного ядра. В частности, для связывания тетракарбонильного ядра достаточно более простых бидентатных хелатирующих групп, а для связывания пентакарбонильного ядра вообще достаточно монодентатных лигандов.

Имеется значительный опыт использования координационных ядер, к которым биомолекулы подсоединяются через монодентатную изонитрильную,

тиольную или NУNІC-группу [2–4]. Однако данные ядра являются в той или иной степени гидрофильными, а ядро $\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_5$ – гидрофобным, что позволило бы видоизменить биологическое поведение препаратов в зависимости от цели исследования. Возможности влиять на биологическое поведение биоконъюгатов путем варьирования координационного ядра уделяется немало внимания в литературе [5]. Так, влияние заместителей в координационном ядре на биораспределение было наглядно продемонстрировано в работе [3] на примере биоконъюгата на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$, аминотритиольной хелатирующей группы и пептида RGD.

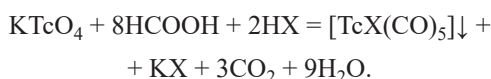
Кроме того, высшие карбонилы технеция могут представить и самостоятельный интерес в качестве потенциальных радиофармпрепаратов. В частности, многие соединения данного класса весьма летучи, что в принципе позволяет использовать их для исследования органов дыхания.

В настоящей статье обобщаются результаты работ, проведенных в Радиовом институте им. В. Г. Хлопина в кооперации с другими российскими и зарубежными институтами, а также литературные данные в области химии высших карбонильных соединений технеция(I) в свете задач ядерной медицины. Кратко рассмотрены основные химические проблемы, возникающие на пути использования высших карбониллов технеция, а также возможности и пути их решения. Безусловно, помимо химических нельзя упускать из виду экономические и организационные (обеспечение стандартов GMP) вопросы [6], но именно решение химических проблем определяет принципиальную возможность внедрения тех или иных радиофармпрепаратов в клиническую практику.

ПРОБЛЕМЫ СИНТЕЗА ПЕНТАКАРБОНИЛГАЛОГЕНИДОВ $\text{Tc}(\text{I})$

Первая опубликованная методика синтеза карбониллов технеция предусматривала получение декакарбонила технеция из твердого Tc_2O_7 или TcO_2 при высоком давлении СО с последующим превращением в пентакарбонилгалогениды технеция по реакции с галогенами [7]. Очевидно, что данная методика не может быть адаптирована к синтезу препаратов на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из водных растворов $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, получаемых из технециевых генераторов.

Более перспективной в этом плане явилась методика, основанная на реакции KTcO_4 со смесью галогеноводородной и муравьиной кислот (последняя является одновременно восстановителем и источником СО) при нагревании в автоклаве. Реакция протекает в одну препаративную стадию, описываемую суммарным уравнением:



Условия реакции: температура 170°C , давление в автоклаве 100–150 атм, время реакции 3 ч [8]. Продукты реакции были охарактеризованы методом химического анализа, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа [9–14]. Следует отметить, что реакция проходит только в случае $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$, тогда как в случае $\text{X} = \text{F}$ образуется тетрамерный гидроксофторид [15].

Данную методику удалось адаптировать к синтезу $^{99\text{m}}\text{TcI}(\text{CO})_5$. Синтез проводят в мини-автоклаве при температуре 170°C и давлении СО 160 атм в течение 40 мин, по окончании реакции продукт стравливается с избытком СО после неполного остывания автоклава и может быть поглощен в водном растворе для непосредственного использования или в неводном растворителе для проведения последующих реакций [8]. Процесс выделения продукта, вероятно, является неравновесным. Можно предположить, что в условиях высокотемпературного синтеза индикаторные количества летучего $^{99\text{m}}\text{TcI}(\text{CO})_5$ будут находиться в газовой фазе и за время частичного остывания автоклава не успеют перераспределиться между газовой фазой и водой. Продукт, поглощенный холодной водой, при последующем продувании газа практически не выдувается из раствора. Реакцию можно проводить как путем генерации СО in situ из муравьиной кислоты, так и при использовании внешнего источника СО. В последнем случае исходная реакционная смесь будет содержать только раствор $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ из генератора и подкисленный раствор KI.

Выход продукта составляет 40–50% от введенной в автоклав активности. Таким же путем могут быть получены $^{99\text{m}}\text{TcBr}(\text{CO})_5$ и $^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{CO})_5$, но с меньшим выходом.

Недавно была разработана методика получения $^{99\text{m}}\text{TcBr}(\text{CO})_5$ при атмосферном давлении путем

кипячения K_2TcBr_6 со смесью $HCOOH$ и H_2SO_4 [16]. По аналогичной методике удастся также получить $[^{99}TcCl(CO)_5]$, однако $[^{99}TcI(CO)_5]$ образуется в смеси с $[^{99}TcI(CO)_4]_2$. Возможность адаптации данной методики к синтезу пентакарбонилгалогенидов ^{99m}Tc пока неясна.

Очевидно, что методика синтеза $[^{99m}TcI(CO)_5]$ при высоком давлении не может быть реализована в форме «reagent kit» и требует для своего осуществления специализированной лаборатории и квалифицированных радиохимиков. Кроме того, необходимо удаление избытка CO до безопасного уровня, и его содержание в конечном растворе должно контролироваться. Поэтому, если в будущем вести речь о внедрении высших карбонилы в радиохимическую практику, следует ставить вопрос о централизованном получении готового препарата в радиохимической лаборатории с его последующей доставкой в клиники.

ПРОБЛЕМЫ ЗАМЕЩЕНИЯ ГАЛОГЕНА В ПЕНТАКАРБОНИЛГАЛОГЕНИДАХ

Данная проблема связана с тем, что в отличие от множества галогенидных соединений углерода и других элементов, в которых атом галогена может быть легко замещен на другие атомы или группы по реакции нуклеофильного замещения, в пентакарбонилгалогенидах технеция невозможно осуществить данное превращение напрямую без разрушения пентакарбонильного ядра. Взаимодействие пентакарбонилгалогенидов технеция $[TcX(CO)_5]$ с нейтральными лигандами Q (например, пиридином) идет по пути замещения групп CO с образованием комплексов $fac-[TcX(CO)_3Q_2]$ [17]. Взаимодействие с нуклеофильными анионными лигандами также сопровождается частичной потерей групп CO [18, 19]. Обусловлено это, очевидно, тем, что связь $Tc-X$ является прочной и носит ковалентный характер [20], тогда как связи $Tc-CO$, находящиеся в *транс*-положении друг к другу, ослаблены вследствие эффекта *транс*-влияния, и именно эти связи оказываются «слабым звеном» в молекуле и разрываются в первую очередь. С другой стороны, замещение групп CO на σ -донорные лиганды лабильзует связь $Tc-X$ [15, 21, 22], так что замещение галогена значительно облегчается после частичного декарбонилирования.

Следует отметить, что реакция пентакарбонилгалогенидов технеция с бидентатными хелатирующими лигандами (β -дикетонаты, ксантогенаты, дитиокарбаматы) в инертном растворителе в принципе позволяет получить тетракарбонильные комплексы с потерей только одной группы CO , замещаемой на второй донорный атом бидентатного лиганда [18, 19]: $[TcX(CO)_5] + MZ \rightarrow [TcZ(CO)_4] + MX + CO$ (X – галоген; $M = Na, K$; Z – хелатирующий бидентатный лиганд).

Однако при проведении аналогичной реакции в донорном растворителе (Q) (например, этаноле) образуются трикарбонильные комплексы: $[TcX(CO)_5] + MZ + Q \rightarrow [TcZ(CO)_3Q] + MX + 2CO$, а информация из ранней работы [23] о получении $[Tc(R_2NCS_2)(CO)_4]$ по реакции $[TcCl(CO)_5]$ с $Na(R_2NCS_2)$ ($R = Me, Et$) в ацетоне при $50^\circ C$ оказалась ошибочной (фактически образуется трикарбонильный комплекс [19]). В связи с этим вызывают сомнения и данные работы [23] об образовании меркаптидных комплексов $[Tc(RS)(CO)_4]_2$ при нагревании $[TcCl(CO)_5]$ с меркаптаном RSH или его натриевой солью в растворе спирта или ТГФ. В описанных условиях декарбонилирование до трикарбонильного ядра представляется неизбежным (см. следующий раздел). Однако в любом случае можно говорить о невозможности прямого замещения галогена в $[TcX(CO)_5]$ на меркаптидную группу с сохранением пентакарбонильного ядра с целью получения биоконъюгатов, например, на основе цистеина.

Проблема получения пентакарбонильных комплексов с другими лигандами из пентакарбонилгалогенидов может быть решена путем отрыва галогена и его замещения на слабосвязанный анион Y (например, перхлорат или трифлат) по реакции с соответствующей солью серебра: $[TcX(CO)_5] + AgY = [TcY(CO)_5] + AgX$ ($Y = ClO_4, CF_3SO_3$).

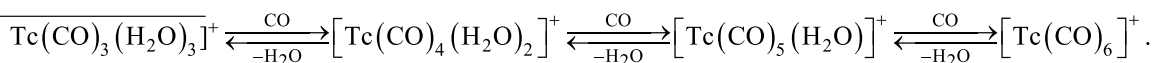
Реакцию целесообразно проводить в гетерогенных условиях. Следует выбирать органический растворитель, в котором $[TcX(CO)_5]$ растворим, а соль серебра нерастворима (например, CH_2Cl_2 [8]). При проведении реакции в донорном растворителе в гомогенных условиях возрастает вероятность декарбонилирования. Кроме того, при проведении реакции с индикаторными количествами ^{99m}Tc соль серебра будет находиться в заведомом избытке, а

этот избыток необходимо отделить для проведения последующей реакции с вводимым лигандом, чтобы последний не связывался с ионом серебра. В образующемся комплексе $[\text{TcY}(\text{CO})_5]$ «слабым звеном» уже будет связь $\text{Tc}-\text{Y}$, и группу Y можно будет легко заместить на желаемый лиганд (при условии, что образуемый им комплекс будет устойчив к декарбонилированию, см. следующий раздел). Была проведена идентификация (включая рентгеноструктурный анализ) промежуточного соединения $[\text{Tc}(\text{ClO}_4)(\text{CO})_5]$ [24]. По реакции $[\text{TcBr}(\text{CO})_5]$ с трифторацетатом серебра в инертном растворителе (CCl_4) был также получен комплекс $[\text{Tc}(\text{CF}_3\text{COO})(\text{CO})_5]$, однако при проведении реакции с NaCH_3COO в донорной среде (этанол) образовывались трикарбонильные комплексы [25].

Сами по себе комплексы $[\text{TcY}(\text{CO})_5]$ со слабосвязанными анионами Y вряд ли могут представлять интерес для ядерной медицины по причине их лабильности, однако получаемые из них пентакарбонильные комплексы, например, с фосфинами и изонитрилами оказываются относительно устойчивыми. Некоторые такие комплексы (в том числе комплексы с ω -изоцианопроизводными мо-

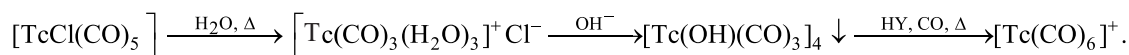
дельных жирных кислот) были детально охарактеризованы, включая рентгеноструктурный анализ [8, 26, 27]. Принципиальная возможность адаптации методики их синтеза для получения комплексов $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{L}]^+$, где L – фосфин или изонитрил, была продемонстрирована в работе [8]. Безусловно, необходимость проведения реакции в органическом растворителе, который затем для получения готового радиофармпрепарата нужно будет полностью удалить и заменить на биологически совместимую среду (физиологический раствор), существенно усложняет процесс. Однако данное препятствие не является непреодолимым, судя по накопленному опыту проведения многостадийных синтезов с короткоживущими изотопами (см., например, работу [28]).

Предварительное удаление галогена необходимо и для синтеза катиона $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$, который можно рассматривать как частный случай замещения галогена в $[\text{TcX}(\text{CO})_5]$ на нейтральный лиганд. При выдерживании комплекса $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ в растворе 2 моль/л HClO_4 , не содержащем хлорид-ионов, под высоким давлением CO наблюдали последовательное замещение воды в координационной сфере атома Tc на CO вплоть до образования $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ [29].



В работе [30] были найдены условия препаративного синтеза $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ исходя из комплекса

$[\text{TcCl}(\text{CO})_5]$, который предварительно переводили в $[\text{Tc}(\text{OH})(\text{CO})_3]_4$ с целью удаления хлорид-ионов:



(HClO_4 – кислота со слабокоординирующимся анионом, например HClO_4).

Катион $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ был охарактеризован методами ЯМР и ИК спектроскопии, ВЭЖХ, а в форме перхлората – методами химического и рентгеноструктурного анализа [30, 31]. Методику синтеза $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ удалось адаптировать к короткоживущему ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ [30]. Процесс основан на «отдувании» $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{CO})_5]$ из мини-автоклава аналогично синтезу $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcI}(\text{CO})_5]$ [8]. Переноса значимых количеств хлорид-ионов, мешающих синтезу, при этом не наблюдается. Хлорид был выбран как более лабильное соединение в плане последующих превращений; при нагревании он может быть легко

переведен в $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, который, в свою очередь, может быть переведен в $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ повторным нагреванием в мини-автоклаве при высоком давлении CO в присутствии сильной кислоты со слабокоординирующимся анионом, например HClO_4 или $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ образуется в смеси с непрореагировавшим $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ и с ${}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Однако для медицинского использования комплекса $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ (который в принципе мог бы быть интересен как изоэлектронный аналог известного кардиотропного препарата $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ [4]) необходимо его отделение не только от других технецийсодержащих продуктов, но и от избытка кислоты, что представляет опреде-

ленную сложность (не говоря о многостадийности и длительности синтеза). В работе [30] данный вопрос не рассматривался.

ПРОБЛЕМЫ УСТОЙЧИВОСТИ ВЫСШИХ КАРБОНИЛОВ ТЕХНЕЦИЯ К ДЕКАРБОНИЛИРОВАНИЮ

Высшие карбонилы технеция неизбежно содержат в своем составе группы CO, находящиеся в *транс*-положении друг к другу. Как уже указывалось выше, связь атома Tc с такими группами CO ослаблена (количественные квантово-химические оценки проведены в работе [20]), и они сравнительно легко отщепляются. Однако энергия активации отщепления CO, определяющая кинетику процесса (замещение CO на другие лиганды в отсутствие основного катализа [32] протекает по диссоциативному механизму), зависит не только от энергии связи Tc–CO, но и от энергии стабилизации переходного пятикоординированного состояния [20]. Лиганды, обладающие π -донорными свойствами (в частности, O-доноры, галогениды), стабилизируют переходное состояние за счет дополнительного донирования π -электронной плотности на атом Tc, тем самым облегчая отрыв группы CO (это называется эффектом *цис*-лабилизации [33–36]), тогда как лиганды, не обладающие π -донорными свойствами (CO, фосфины, изонитрилы), эффекта *цис*-лабилизации не проявляют, и соответствующие комплексы оказываются достаточно устойчивыми к декарбонилированию. Среди галогенидов эффект *цис*-лабилизации усиливается в ряду $I < Br < Cl < F$ [20, 37–39]: наименее устойчивый $[TcF(CO)_5]$ (который не может быть получен прямым синтезом, как другие пентакарбонилгалогениды, а образуется при реакции $[TcI(CO)_5]$ с AgF [37, 39]) быстро разлагается в растворе CH_2Cl_2 уже при комнатной температуре, а за час при физиологической температуре (37°C) $[TcCl(CO)_5]$ разлагается примерно наполовину, $[TcBr(CO)_5]$ – примерно на 20%, а наиболее устойчивый $[TcI(CO)_5]$ – всего на несколько процентов (оценка по данным работы [38], полученным для растворов в CCl_4), что можно считать приемлемым для клинического применения (в отсутствие нуклеофильного катализа влияние природы растворителя на кинетику декарбонилирования пентакарбонилгалогенидов технеция сравнительно невелико [38]).

Еще более устойчив катион $[Tc(CO)_6]^+$, заметно разлагающийся лишь при нагревании [40] (опыты проводили в ацетонитриле). Не проявляют выраженной склонности к декарбонилированию и комплексы с фосфинами и изонитрилами [8, 26, 27]. Комплексы $Tc(CO)_5$ с ω -изоцианидными производными эфиров модельных жирных кислот при физиологической температуре разлагаются в существенной степени лишь за время в десятки часов, намного превышающее период полураспада ^{99m}Tc ; для комплекса $[Tc(CO)_5(CNCH_2COOEt)]^+$ были получены детальные кинетические данные [27].

Пентакарбонилгалогениды технеция в твердом состоянии и в инертных растворителях претерпевают ступенчатое декарбонилирование с образованием полиядерных комплексов с галогенидными мостиками [9, 10]: $4[TcX(CO)_5] \rightarrow 2[TcX(CO)_4]_2 \rightarrow [TcX(CO)_3]_4$ ($X = Cl, Br, I$). Продукты реакции были охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа [41–43].

В донорных растворителях замещение CO в пентакарбонилгалогенидах технеция на σ -донорные лиганды Q (например, ацетонитрил) идет сразу с образованием трикарбонильных комплексов, а промежуточные тетракарбонильные комплексы экспериментально не фиксируются [11, 38]: $[TcX(CO)_5] + 2Q \rightarrow [TcX(CO)_3Q_2]$ (со слабыми донорами возможно также образование $[TcX(CO)_3Q]_2$).

При этом, как показано на примере $[TcBr(CO)_5]$ [38], декарбонилирование в инертном (CCl_4) и донорном (CH_3CN) растворителе идет с близкой скоростью, что согласуется с диссоциативным механизмом реакции.

В тетракарбонильных комплексах с σ -донорными лигандами эффект *цис*-лабилизации «удваивается», поэтому данные комплексы оказываются менее устойчивы к декарбонилированию в донорном растворителе, чем соответствующие пентакарбонильные комплексы [37]. Этим и объясняется невозможность выделения промежуточных тетракарбонильных комплексов при декарбонилировании пентакарбонилгалогенидов технеция в σ -донорных растворителях. Замещение галогена на бидентатные σ -донорные лиганды (β -дикетонаты, дитиокарбамат) в донорной среде, как уже указывалось, сопровождается замещением одной из групп CO на нейтральный лиганд с образованием трикарбонильных комплексов, а тетракарбонильные ком-

плексы могут быть получены только в инертном растворителе. В инертном растворителе комплекс $[\text{Tc}(\text{S}_2\text{COMe})(\text{CO})_4]$ сравнительно устойчив, однако в донорном растворителе (CH_3CN) он сравнительно быстро превращается в трикарбонильный комплекс и поэтому не может рассматриваться в качестве потенциального радиофармпрепарата [37]. Еще менее устойчивы тетракарбонил- β -дикетонатные [18] и тетракарбонидитиокарбаматный [19] комплексы.

В целом гексакарбонилтехнециевый катион и ряд пентакарбонильных комплексов технеция обладают достаточной устойчивостью к декарбонилированию, чтобы рассматривать их применение в качестве радиофармпрепаратов. Таким образом, данная проблема также не является непреодолимой.

ПРОБЛЕМА СКЛОННОСТИ К НУКЛЕОФИЛЬНЫМ РЕАКЦИЯМ, ВКЛЮЧАЯ ГИДРОЛИЗ

К сожалению, реакционная способность высших карбониллов $\text{Tc}(\text{I})$ не ограничивается отщеплением групп CO . Ослабление π -дативного взаимодействия атома Tc с лигандом CO вследствие эффекта *транс*-влияния при *транс*-положении двух лигандов CO относительно друг друга приводит к увеличению эффективного положительного заряда на атоме C [20], тем самым повышая его склонность к нуклеофильным реакциям. Нуклеофильный катализ замещения групп CO в родственных карбонильных соединениях хорошо известен [32]. Другой побочной реакцией, ограничивающей возможности применения высших карбониллов технеция в ядерной медицине, является гидролиз в водных растворах. Трикарбонилтехнециевый фрагмент не разрушается в водных щелочных растворах [44]; более того, сам синтез $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ с использованием стандартного набора реагентов Isolink происходит в щелочной среде [45]. Однако при подщелачивании водного раствора $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+\text{ClO}_4^-$ мгновенно выпадает желтоватый осадок, при нагревании которого в вакууме образуются $\text{Tc}_2(\text{CO})_{10}$ и $[\text{TcH}(\text{CO})_4]_3$ [46]. Позднее данный осадок был идентифицирован как карбонилгидридный кластер $\text{Tc}_3\text{H}(\text{CO})_{14}$ [47]. Высказано предположение, что реакция протекает путем нуклеофильной атаки гидроксид-иона на карбонильный атом углерода с образованием кислоты $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{COOH}]$. Данный комплекс экспериментально не был за-

фиксирован; вероятно, он (или сопряженный анион) быстро теряет молекулу CO_2 с образованием $[\text{TcH}(\text{CO})_5]$ (или сопряженного аниона $[\text{Tc}(\text{CO})_5]^-$), который далее претерпевает вторичные превращения (окислительное сдвигание с образованием декакарбонила, дальнейшую нуклеофильную атаку на группу CO и т.п.). При варьировании условий реакции образование $[\text{TcH}(\text{CO})_5]$ удалось зафиксировать экспериментально [47]. В пользу данного механизма свидетельствуют данные об идентификации промежуточной карбоновой кислоты $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{COOH})(\text{PPh}_3)_2]$ при действии щелочи на $[\text{Tc}(\text{CO})_4(\text{PPh}_3)_2]^+$ с последующим декарбонилированием и образованием $[\text{TcH}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2]$ [48]. Детальный механизм гидролиза $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ требует дальнейшего исследования, но в любом случае данная реакция, протекающая уже при pH около 7, ставит под вопрос саму возможность использования данного комплекса в ядерной медицине (pH крови составляет около 7.4). С учетом данного обстоятельства нами была оценена устойчивость некоторых пентакарбонильных комплексов технеция с фосфинами и изонитрилами к щелочному гидролизу; некоторые комплексы оказались устойчивы при pH в области 7.4, и такие комплексы (при условии разработки эффективной методики синтеза) могут рассматриваться в качестве потенциальных радиофармпрепаратов. В частности, комплекс $\text{Tc}(\text{CO})_5$ с P -координированным фосфатриазаадамантаном [26] устойчив в водном растворе при pH 7 и 8, хотя и разлагается за 0.5 ч при pH 10 и мгновенно при pH 14; комплекс в водном растворе устойчив к действию гистидина, что является стандартным тестом при оценке устойчивости радиофармпрепаратов в биологической среде («histidine challenge» [49]). Комплекс $\text{Tc}(\text{CO})_5$ с этил- ω -изоцианоацетатом (изонитрильное производное простейшего соединения, моделирующего жирную кислоту) также устойчив к действию гистидина в фосфатном буферном растворе [27].

СРАВНЕНИЕ С РЕНИЕМ

У рения имеются радиоактивные изотопы ^{186}Re [$T_{1/2} = 3.7186(5)$ сут, 93.1% β^- , 6.9% ЭЗ] и ^{188}Re [$T_{1/2} = 17.0040(22)$ ч, β^-], которые могут представить интерес для терапевтических целей в ядерной медицине. Поскольку рений во многом является ана-

логом технеция, а образуемые ими соединения часто бывают изоструктурными, в комбинации с ^{99m}Tc можно говорить о перспективах тераностического подхода. Химия карбониллов рения изучена гораздо лучше по сравнению с технецием, однако о получении высших карбониллов для короткоживущих изотопов рения до недавнего времени не сообщалось. В связи с этим нами была изучена возможность получения высших карбонильных соединений рения, аналогичных соответствующим комплексам технеция, с изотопом ^{188}Re . В связи с меньшей реакционной способностью ReO_4^- по сравнению с TcO_4^- в реакциях восстановления для синтеза потребовались более жесткие условия (210°C , 2 ч, начальное давление CO 100–120 атм). В остальном использованная методика была аналогична методике синтеза $[\text{ReO}_4^-]$, с отдувкой продукта из автоклава вместе с избытком CO . Только $[\text{ReI}(\text{CO})_5]$ удалось получить с выходом 10–20% (оценка по активности), выход хлоридного и бромидного производных не превышал ~1%. Тем не менее, принципиальная возможность получения $[\text{ReI}(\text{CO})_5]$ была продемонстрирована [50]. Интересно, что при проведении реакции в аналогичных условиях с весовыми количествами NH_4ReO_4 $[\text{ReI}(\text{CO})_5]$ образуется в следовых количествах, а основным продуктом является черный осадок (предположительно ReO_2) [50], тогда как в случае Tc побочных продуктов при синтезе $[\text{TcX}(\text{CO})_5]$ практически не образуется [8].

Высшие карбонилы рения намного устойчивее своих технециевых аналогов в реакциях замещения CO [38], поэтому данный фактор вряд ли будет ограничивать возможности применения данного класса соединений в ядерной медицине. С другой стороны, в случае Re сохраняются сложности с замещением галогена на другие лигандные группы для связывания биомолекул; как и в случае Tc , требуется предварительное замещение галогена на легко уходящий анион под действием соответствующей соли серебра [26]. Остается и проблема с гидролитической устойчивостью. Более того, комплекс $\text{Re}(\text{CO})_5$ с этилизацианоацетатом оказался менее устойчив к действию гистидина в фосфатном буферном растворе, чем его технециевый аналог [27]. Это, вероятно, обусловлено именно щелочным гидролизом комплекса.

НАУЧНЫЕ ИТОГИ

Технеций занимает центральное положение в блоке d -элементов, однако вследствие трудной до-

ступности и радиоактивности его химия изучена в намного меньшей степени по сравнению с другими d -элементами, и в химии d -элементов технеций часто оказывается «недостающим звеном». В полной мере это относится и к карбонильным комплексам. Проведенные систематические и разносторонние исследования позволили не только разработать эффективные методы синтеза и получить представительный ряд новых комплексов (как уникальных для технеция, так и известных для рения и/или марганца, но ранее не полученных для технеция), но и лучше понять реакционную способность высших карбониллов технеция, выявить общие черты и различия с марганцевыми и рениевыми аналогами, научиться предсказывать их поведение в различных условиях. В частности, показано, что высшие карбонилы технеция на несколько порядков лабильнее своих рениевых аналогов в реакциях замещения CO и по кинетическим характеристикам близки к марганцевым аналогам [38]. Объяснены существенные различия в реакционной способности тетракарбонильных комплексов в реакциях декарбонилирования в инертных и донорных растворителях; они связаны с практической необратимостью реакции в донорных растворителях и обратимостью – в инертных [20]. Получены количественные данные, характеризующие эффект *цис*-лабилизации применительно к соединениям технеция. Углубленный анализ данного эффекта позволил объяснить аномальное (с точки зрения π -донорной способности лиганда) повышение реакционной способности $[\text{TcX}(\text{CO})_5]$ в ряду $\text{I}-\text{Br}-\text{Cl}-\text{F}$; данная аномалия, которая ускользала от внимания авторов в предыдущих работах по анализу эффекта *цис*-лабилизации [51], связывается с влиянием электростатического фактора [20, 37]. Полученный вывод, очевидно, может быть распространен и на аналогичные комплексы других d -элементов. Эксперименты по щелочному гидролизу высших карбонильных комплексов открывают новое направление в химии карбониллов технеция.

В целом полученные данные указывают на то, что в реакционной способности технециевых комплексов и их рениевых аналогов часто наблюдаются существенные различия. Поэтому необходимо проявлять осторожность при использовании рениевых аналогов в качестве моделей при анализе технециевых комплексов и прогнозировании их поведения.

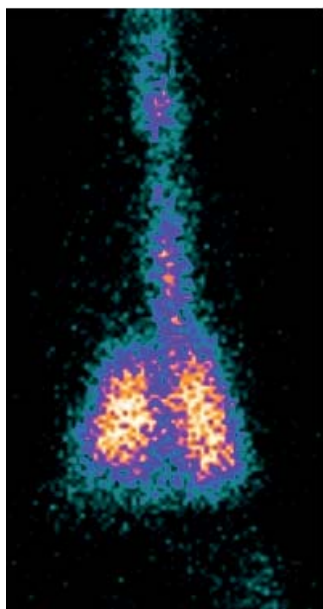


Рис. 1. ОФЭКТ-изображение легких кролика после вдыхания препарата $[^{99m}\text{TcI}(\text{CO})_5]$.

ЕСТЬ ЛИ ПРАКТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ?

С учетом сложностей, которые необходимо преодолеть при синтезе, и ограниченной устойчивости в физиологических условиях говорить о перспективах использования пентакарбонильного ядра для присоединения биомолекул (например, через изонитрильную или фосфиновую группу) пока трудно. Преодоление всех вышеописанных затруднений может быть оправдано только, если полученный продукт будет существенно превосходить по своим свойствам (накопление в целевых органах и тканях) аналогичные биомолекулы, конъюгированные с ^{99m}Tc с использованием «традиционных» координационных узлов, например того же изонитрильного в комбинации с ядром TcNS_3 (подход «4 + 1») [3] или с трикарбонильным ядром в комбинации с сильным бидентатным лигандом, занимающим оставшиеся две координационные позиции [52]. Данные о биораспределении биоконъюгатов на основе ядра $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5$ пока не получены.

Вместе с тем, имеются перспективы прямого использования $[^{99m}\text{TcI}(\text{CO})_5]$ в ядерной медицине. Еще в начале нынешнего столетия было обнаружено селективное и устойчивое накопление данного комплекса в легких подопытных животных [53–55].

Более того, летучесть данного комплекса позволяет параллельно исследовать вентиляцию легких [56] (рис. 1). Недавно было показано, что по аналогичной методике могут быть получен и пентакарбонилгалогенидные комплексы радиоизотопов рения (на примере ^{188}Re) [50], а это уже позволяет рассматривать возможности тераностического подхода. Однако для оценки медицинского потенциала $[^{99m}\text{TcI}(\text{CO})_5]$ (как и его рениевого аналога) самого факта накопления в легких недостаточно, необходимо определить селективность препарата по отношению к тем или иным заболеваниям легких. К сожалению, с тех пор не было получено новых биологических данных (как и данных по биораспределению рениевого аналога). Также необходимо понять механизм накопления препарата в легких. Было высказано предположение, что это может быть связано с окислением комплекса под действием оксигенированного гемоглобина при попадании комплекса с кровотоком в насыщенную кислородом среду. В пользу такой гипотезы свидетельствует исчезновение эффекта при проведении опытов на животных в состоянии наркоза. Для подтверждения этого предположения были начаты исследования окисления $[^{99m}\text{TcI}(\text{CO})_5]$ в модельных системах. Первые опыты с простейшей модельной системой – O_2 и FeCl_3 в ацетонитриле – показали, что соединение устойчиво к действию молекулярного кислорода в отсутствие катализатора, а в присутствии FeCl_3 постепенно разрушается с образованием $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{CH}_3\text{CN})_3]^+$ и молекулярного иода [57]. Таким образом, из трех потенциально восстановительных центров – атом Tc(I) , формально двухвалентный атом углерода в группе CO и иодидный лиганд – окисляется в первую очередь иодидный лиганд. Однако данная модельная система весьма далека от биологической системы с гемоглобином, и необходимы дальнейшие опыты с более сложными системами, лучше моделирующими биологическую систему.

В заключение отметим, что разработка методик, позволяющих получать радиофармпрепараты на основе высших карбониллов технеция в обычных условиях с использованием смесей сухих реагентов («reagent kit»), представляется малореальной. Можно вести речь только о централизованном синтезе препаратов в специализированных лабораториях силами квалифицированных радиохимиков. И неза-

висимо от практических перспектив отметим научную важность исследования соединений технеция (включая карбонилы как типичные координационные соединения элементов данного класса) для неорганической химии в плане построения целостной картины химии *d*-элементов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alberto R., Ortner K., Wheatley N., Schibli R., Schubiger A.P. // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123. P. 3135–3136.
2. Abram U., Alberto R. // J. Braz. Chem. Soc. 2006. Vol. 17, N 8. P. 1486–1500.
3. Kunstler J.-U., Seidel G., Bergmann R., Gniazdowska E., Walther M., Schiller E., Decristoforo C., Stephan H., Haubner R., Steinbach J., Pietzsch H.-J. // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45, N 9. P. 3645–3655.
4. Mazzi U., Schibli R., Pietzsch H.J., Künstler J.U., Spies H. Technetium in Medicine // Technetium-99m Radiopharmaceuticals / Ed. I. Zolle. Berlin: Springer, 2007. P. 7–58.
5. Decristoforo C., Santos I., Pietzsch H.J., Kuenstler J.U., Duatti A., Smith C.J., Rey A., Alberto R., Von Guggenberg E., Haubner R. // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007. Vol. 51. P. 33–41.
6. Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits: IAEA Tech. Rep. Ser. no. 466. Vienna: IAEA, 2008.
7. Hileman J.C., Huggins D.K., Kaesz D.K. // Inorg. Chem. 1962. Vol. 1, N 4. P. 933–938.
8. Miroslavov A.E., Lumpov A.A., Sidorenko G.V., Levitskaya E.M., Gorshkov N.I., Suglobov D.N., Alberto R., Braband H., Gurzhiy V.V., Krivovichev S.V., Tananaev I.G. // J. Organomet. Chem. 2008. Vol. 693. P. 4–10.
9. Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Борисова И.В., Легин Е.К., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 1990. Т. 32, № 4. С. 6–14.
10. Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Борисова И.В., Легин Е.К., Лычев А.А., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 1990. Т. 32, № 6. С. 14–21.
11. Мирославов А.Е., Борисова И.В., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 1991. Т. 33, № 6. С. 14–20.
12. Адамов В.В., Беляев Б.Н., Борисова И.В., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 1991. Т. 33, № 4. С. 38–53.
13. Григорьев М.С., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 1997. Т. 39, № 3. С. 204–206.
14. Сидоренко Г.В., Гуржий В.В., Мирославов А.Е., Сизова О.В., Кривовичев С.В., Лумпов А.А., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 2009. Т. 51, № 3. С. 207–213.
15. Мирославов А.Е., Горшков Н.И., Григорьев М.С., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 1997. Т. 39, № 1. С. 41–45.
16. Miroslavov A.E., Braband H., Sidorenko G.V., Stepanova E.S., Lumpov A.A., Alberto R. // J. Organomet. Chem. 2018. Vol. 871. P. 56–59.
17. Борисова И.В., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 1991. Т. 33, № 6. С. 1–9.
18. Борисова И.В., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н., Щербакова Л.Л. // Радиохимия. 1991. Т. 33, № 4. С. 27–38.
19. Miroslavov A.E., Sidorenko G.V., Suglobov D.N., Lumpov A.A., Gurzhiy V.V., Grigor'ev M.S., Mikhalev V.A. // Inorg. Chem. 2011. Vol. 50. P. 1098–1104.
20. Sidorenko G.V., Maltsev D.A., Miroslavov A.E., Suglobov D.N., Baranovskii V.I., Gurzhiy V.V., Lumpov A.A., Tyupina M.Yu. // Comput. Theor. Chem. 2016. Vol. 1093. P. 55–66.
21. Батурун Н.А., Григорьев М.С., Крючков С.В., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 1994. Т. 36, № 3. С. 202–204.
22. Сидоренко Г.В., Мирославов А.Е., Мальцев Д.А., Лумпов А.А., Полоцкий Ю.С., Тюпина М.Ю., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 2014. Т. 56, № 2. С. 134–138.
23. Hieber W., Lux F., Herget C. // Z. Naturforsch. B. 1965. Vol. 20. P. 1159–1165.
24. Miroslavov A.E., Gurzhiy V.V., Tyupina M.Yu., Lumpov A.A., Sidorenko G.V., Polotskii Yu.S., Suglobov D.N. // J. Organomet. Chem. 2013. Vol. 745–746. P. 219–225.
25. Борисова И.В., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. // Радиохимия. 1991. Т. 33, № 6. С. 1–8.
26. Miroslavov A.E., Britvin S.N., Braband H., Alberto R., Stepanova E.S., Shevyakova A.P., Sidorenko G.V., Lumpov A.A. // J. Organomet. Chem. 2019. Vol. 896. P. 83–89.
27. Miroslavov A.E., Polotskii Yu.S., Gurzhiy V.V., Ivanov A. Yu., Lumpov A.A., Tyupina M.Yu., Sidorenko G.V., Tolstoy P.M., Maltsev D.A., Suglobov D.N. // Inorg. Chem. 2014. Vol. 53. P. 7861–7869.
28. Красикова Р.Н., Кузнецова О.Ф., Федорова О.С., Мосевич И.К., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н., Савельева Т.Ф., Сагиян А.С., Дадаян С.А., Петросян А.А. // Радиохимия. 2007. Т. 49, № 5. С. 449–454.

29. Aebischer N., Schibli R., Alberto R., Merbach A.E. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000. Vol. 39, N 1. P. 254–256.
30. Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Лумпов А.А., Михалев В.А., Суглобов Д.Н. // *Радиохимия*. 2009. Т. 51, № 2. С. 107–114.
31. Gurzhiy V.V., Miroslavov A.E., Sidorenko G.V., Lumpov A.A., Krivovichev S.V., Suglobov D.N. // *Acta Crystallogr., Sect. E*. 2008. Vol. 64. P. m1145.
32. Bellus P.A., Brown T.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1980. Vol. 102. P. 6020–6026.
33. Atwood J.D., Brown T.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1975. Vol. 97. P. 3380.
34. Atwood J.D., Brown T.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1976. Vol. 98. P. 3155.
35. Atwood J.D., Brown T.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1976. Vol. 98. P. 3160.
36. Lichtenberger D.L., Brown T.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1978. Vol. 100. P. 366.
37. Сидоренко Г.В., Мальцев Д.А., Мирославов А.Е., Степанова Е.С., Тюпина М.Ю., Лумпов А.А., Суглобов Д.Н. // *Радиохимия*. 2017. Т. 59, № 3. С. 210–215.
38. Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Лумпов А.А., Михалев В.А., Суглобов Д.Н. // *Радиохимия*. 2009. Т. 51, № 1. С. 6–10.
39. Stepanova E.S., Gurzhiy V.V., Tyupina M.Yu., Miroslavov A.E., Sidorenko G.V., Lumpov A.A. // *Dalton Trans.* 2016. Vol. 45. P. 8428–8432.
40. Miroslavov A.E., Sidorenko G.V., Lumpov A.A., Suglobov D.N., Sizova O.V., Maltsev D.A., Gurzhiy V.V., Polotskii Yu.S. // *J. Organomet. Chem.* 2012. Vol. 720. P. 1–6.
41. Григорьев М.С., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. // *Радиохимия*. 1997. Т. 39, № 3. С. 207–209.
42. Батулин Н.А., Григорьев М.С., Крючков С.В., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. // *Радиохимия*. 1994. Т. 36, № 3. С. 199–201.
43. Григорьев М.С., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Стручков Ю.Т., Суглобов Д.Н., Яновский А.И. // *Радиохимия*. 1995. Т. 37, № 3. С. 193–195.
44. Горшков Н.И., Мирославов А.Е., Лумпов А.А., Суглобов Д.Н. // *Радиохимия*. 2000. Т. 42, № 3. С. 213–217.
45. Kodina G.E., Malysheva A.O., Klement'eva O.E., Inkin A.A., Gorshkov N.I., Lumpov A.A., Suglobov D.N. // *J. Nucl. Radiopharm. Sci.* 2005. Vol. 6, N 3. P. 183–185.
46. Сидоренко Г.В., Мирославов А.Е., Григорьев М.С., Гуржий В.В., Лумпов А.А., Михалев В.А., Суглобов Д.Н. // *Радиохимия*. 2011. Т. 53, № 1. С. 42–47.
47. Miroslavov A.E., Shishkina A.P., Sidorenko G.V., Gurzhiy V.V., Maltsev D.A., Kurysheva E.V. // *Inorg. Chem.* 2020. Vol. 59. P. 9238–9243.
48. Cook J., Davison A. // *J. Organomet. Chem.* 1996. Vol. 57, N 1–2. P. 47–51.
49. Contrast Agents III. Radiopharmaceuticals. From Diagnostics to Therapeutics / Ed. W. Krause. Springer, 2005.
50. Miroslavov A.E., Alekseev I.E., Tyupina M.Yu., Lumpov A.A., Stepanova E.S., Kol'tsov V.V., Sidorenko G. V. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2016. Vol. 308. P. 1039–1042.
51. Macgregor S. A., MacQueen D. // *Inorg. Chem.* 1999. Vol. 38. P. 4868.
52. Ellis B.L., Gorshkov N.I., Lumpov A.A., Miroslavov A.E., Yal'fimov A.N., Gurzhiy V.V., Suglobov D.N., Braddock R., Adams J.C., Smith A.M., Prescott M.C., Sharma H.L. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2013. Vol. 56. P. 700–707.
53. Soukhov V., Fadeev N., Suglobov D., Lumpov A., Miroslavov A., Gorshkov N., Kodina G. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2001. Vol. 44, Suppl. 1. P. S597–S599.
54. Miroslavov A.E., Gorshkov N.I., Lumpov A.A., Yal'fimov A.N., Suglobov D.N., Ellis B.L., Braddock R., Smith A.M., Prescott M.C., Lawson R.S., Sharma H.L. // *Nucl. Med. Biol.* 2009. Vol. 36. P. 73–79.
55. Gorshkov N.I., Levitskaya E.M., Lumpov A.A., Miroslavov A.E., Sidorenko G.V., Suglobov D.N. // *Labeling of Small Biomolecules Using Novel Technetium-99m Cores: Tech. Rep. Ser. no. 459*. Vienna: IAEA, 2007. Ch. 7. P. 233–248.
56. Мирославов А.Е. Карбонильные комплексы технеция(I)-99 и 99m: синтез, структура, координационная химия в растворах: Дис. ... д.х.н. СПб.: Радиевый ин-т им. В. Г. Хлопина, 2009.
57. Наумова Ю.А., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В. // IX Рос. конф. с междунар. участием «Радиохимия 2018»: Тез. докл. СПб., 17–21 сентября 2018 г. С. 508.