

«2+1_B» ТРИКАРБОНИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТЕХНЕЦИЯ-99_m И РЕНИЯ С N,N'-БИДЕНТАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ И МЕТИЛ-2-(ДЕЦИЛТИО)-6-ИЗОЦИАНОГЕКСАНОАТОМ

© 2023 г. А. Е. Мирославов^{а,б,в,*}, В. В. Кузьмин^с, А. П. Сахоненкова^{а,б,в},
М. Ю. Тюпина^{а,в}, Г. В. Сидоренко^{а,в,**}, А. Р. Кочергина^{а,в}, В. А. Полукеев^с

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

^б Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

^в Озерский технологический институт – филиал НИЯУ МИФИ,
456783, Озерск Челябинской обл., пр. Победы, д. 4

^с АО «Вектон», 192019, Санкт-Петербург, ул. 2-й Луч, д. 9
e-mail: *amiroslav@mail.ru, **gevasid@mail.ru

Поступила в редакцию 04.10.2023, после доработки 14.11.2023, принята к публикации 16.11.2023

«2+1_B» трикарбонильные комплексы вида $[M(CO)_3(N^{\wedge}N)CN(CH_2)_4CH(COOMe)SC_{10}H_{21}]ClO_4$, где $M = {}^{99m}Tc$ или Re , $N^{\wedge}N = 2,2'$ -бипиридин (bipy) или 1,10-фенантролин (phen), получены по реакции $[M(CO)_3(N^{\wedge}N)(MeOH)]ClO_4$ с метил-2-(децилтио)-6-изоцианогексаноатом в метаноле. Комплексы рения выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы методами ЯМР 1H и ИК спектроскопии. Образование комплексов технеция-99_m подтверждено с помощью ВЭЖХ. Измерена липофильность технециевых комплексов.

Ключевые слова: технеций, рений, трикарбонильные комплексы, бипиридин, фенантролин, метил-2-(децилтио)-6-изоцианогексаноат, липофильность.

DOI: 10.31857/S0033831123060084, **EDN:** NZHGXX

ВВЕДЕНИЕ

Данная статья продолжает цикл наших исследований по разработке радиофармпрепаратов на основе жирных кислот для изучения метаболических процессов миокарда. Поскольку жирные кислоты подвергаются метаболизму в тканях миокарда, введение в них радиоактивной метки позволят визуализировать области сердца, повреждённые, например, в результате инфаркта миокарда. К настоящему времени для ОФЭКТ диагностики миокарда в клинической практике используют в основном препараты, содержащие метку ^{123}I [1–5]. Поскольку ^{123}I – довольно дорогостоящий изотоп, нарабатываемый с помощью циклотронных технологий, его замена на более дешевый ^{99m}Tc является актуальной

задачей. Несмотря на довольно большое количество публикаций, посвященных введению ^{99m}Tc в жирные кислоты [6–18], препаратов на основе жирных кислот, меченных технецием-99_m, до сих пор нет в клинической практике.

Известно, что линейные жирные кислоты подвергаются метаболизму за довольно короткое время, недостаточное для проведения полноценной ОФЭКТ диагностики, и для замедления метаболизма используют жирные кислоты с разветвленной углеводородной цепочкой, обычно с заместителем в β-положении. Иногда для этой цели в углеводородную цепочку ближе к карбоксильной группе вводят гетероатом (например, серу). Длина углеводородной цепочки обычно варьируется от 14 до 18 атомов углерода.

В предыдущих наших работах в качестве исходного соединения для введения радиометки в молекулу жирной кислоты мы использовали трикарбонилтриаквакомплекс технеция $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, который традиционно применяется в последнее время для разработки новых препаратов на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [19]. Для введения технециевой метки в молекулу жирной кислоты мы применили так называемый 2+1_Б подход, в рамках которого координационная сфера трикарбонильного фрагмента заполняется вначале бидентатным лигандом (2) и затем монодентатным лигандом, соединенным с биомолекулой (1_Б) – в нашем случае молекулой жирной кислоты. В качестве бидентатных лигандов мы исследовали гетероциклические амины (1,10-фенатролин и 2,2'-бипиридин), а в качестве монодентатного лиганда – изоцианидную группу. Ранее мы показали, что комбинация бидентатных гетероциклических аминов и 2-этилизоцианоацетата, используемого нами в качестве модельного соединения, образует прочные комплексы с трикарбонильным фрагментом $\text{Re}(\text{CO})_3^+$ [20] и является перспективной для введения изотопов $^{186,188}\text{Re}$ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в различные биомолекулы. Позднее данная методика была успешно применена для синтеза 2+1_Б трикарбонильных комплексов технеция-99 и рения с линейным 11-метилизотиоцианоундеканоатом [21]. Цель данной работы – изучить возможность введения метки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в молекулу разветвленной жирной кислоты и определить липофильность полученных 2+1_Б трикарбонильных комплексов $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Липофильность является важным параметром, определяющим процент накопления препарата в тканях миокарда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза 2+1_Б трикарбонильных комплексов использовали химические чистые реагенты (Fluka и Sigma–Aldrich). Хлористый метилен перегоняли над P_2O_5 . Перхлорат серебра получали осаждением карбоната серебра из водного раствора нитрата серебра карбонатом натрия с последующим растворением осадка в хлорной кислоте. Перед использованием перхлорат серебра обезвреживали нагреванием в вакууме при 50–60°C. $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ получали автоклавным карбонилированием $\text{K}_2[\text{ReCl}_6]$ смесью муравьиной и соответствующей галогеноводородной

кислоты по ранее описанной процедуре [22]. Перед использованием пентакарбонильные комплексы дополнительно очищали сублимацией в форвакууме.

Источником технеция-99 m являлся элюат, полученный из экстракционного технециевого генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Радиевый институт им. В.Г. Хлопина, Санкт-Петербург, Россия) [23]. Элюат представлял собой раствор $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ в физиологическом растворе (активность 1–3 ГБк/мл).

Поскольку $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$, синтезированный нами из элюата экстракционного генератора по стандартной процедуре (боранокарбонат натрия, тетраборат натрия, виннокислый натрий, карбонат натрия) [24, 25], образовывался с выходом не более 50% и содержал много неидентифицированных примесей, в данной работе трикарбонилтриаквакомплекс $^{99\text{m}}\text{Tc}$ был получен через промежуточный $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$. $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ синтезировали карбонилированием элюата экстракционного генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$ монооксидом углерода в присутствии KI и серной кислоты по ранее описанной процедуре [22]. Несмотря на довольно низкий выход данного комплекса (порядка 10–15%), он может быть выделен со 100%-ной радиохимической чистотой (рис. 1) и легко превращен в требуемый $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ нагреванием в водном растворе при температуре 95°C в течение 30 мин. Радиохимическая чистота продукта составила 91%. Хроматограммы исходного $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ и $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ представлены на рис. 1. Все эксперименты проводили без специальной защиты от воздуха и влаги.

Процедура синтеза метилового эфира 2-(децилтио)-6-изоцианогексановой кислоты описана в дополнительных материалах к статье.

ИК спектры растворов регистрировали на спектрометре Shimadzu FT-IR 8700 в диапазоне 1700–2400 cm^{-1} с использованием кювет с окнами из CaF_2 . Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Bruker Avance III 400 с рабочей частотой 400.13 МГц при 298 К, в качестве растворителя использовали CDCl_3 .

Хроматографический анализ проводили на хроматографе 940 Professional IC Vario ONE/LPG (фирма Metrohm AG, Швейцария), UV/Vis детектор – 947 Professional UV/VIS Detector Vario (фирма Metrohm AG, Швейцария), γ -детектор – HERM LB500 (фирма Berthold Technologies GmbH & Co. KG, Германия). Колонка: Atlantis dC18 5 мкм,

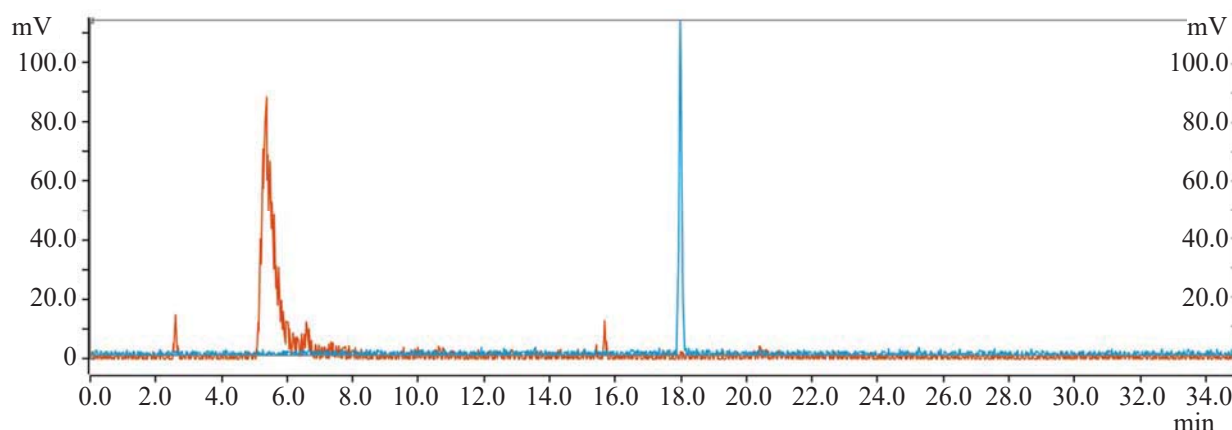


Рис. 1. ВЭЖХ хроматограмма $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ (красный) и $[^{99m}\text{TcI}(\text{CO})_5]$ (синий).

150 × 4.6 мм. Петля: 20 мкл. Программное обеспечение: MagIC Net 3.3.

Градиентная система: ацетонитрил (А) – 0.1%-ная водная трифторуксусная кислота (В) в градиентном режиме: 0–5 мин, 100% В; 5–6 мин, 0→5% А; 6–9 мин, 5→34% А; 9–10 мин, 34→40% А; 10–11.6 мин, 40→50% А; 11.6–15 мин, 50→70% А; 15–17 мин, 70→82% А; 17–19 мин, 82→94% А; 19–20 мин, 94→100% А; 20–25 мин, 100% А; 25–26 мин, 100% А→100% В; 26–35 мин, 100% В. $T = 25^\circ\text{C}$, $P_{\text{max}} = 145$ бар, расход 1 мл/мин.

Определение липофильности 2+1_B трикарбонильных комплексов технеция-99m. Липофильность комплексов определяли по стандартной процедуре [26–28]. Водно-спиртовой раствор технециевых комплексов (1 мл) (соотношение объемов воды и этанола 2 : 1) встряхивали при температуре 20–22°C в течение 10 мин (легкое перемешивание в режиме маятника) с 1 мл октанола в узкой пробирке, не допуская прямого контакта с поверхностью рук, чтобы избежать изменения температуры эксперимента. Разделение фаз проводили центрифугированием при 4000 об/мин с последующей декантацией. Объем отбираемых органических и водных фаз составлял 0.8 мл. Измерения радиоактивности отобранных аликвот обеих фаз проводили в пенициллиновых флаконах на Curiementor 3 (Германия, погрешность 3%). Смешение водной и органической фаз не учитывалось. Липофильность определяли как логарифм коэффициента распределения препарата между октанольной и водной фазами:

$$\lg P = \lg(A_{\text{октанол}}/A_{\text{вода}}).$$

$[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}]\text{ClO}_4$ (1). Навески $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ (50.5 мг, 0.140 ммоль) и AgClO_4 (300 мг, 1.44 ммоль) помещали в пенициллиновый флакон и добавляли 4 мл дихлорметана. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в темноте в течение 4 ч. Образовавшийся осадок AgCl и избыток перхлората серебра отделяли центрифугированием. Полученный раствор $[\text{Re}(\text{ClO}_4)(\text{CO})_5]$ оставляли в открытом флаконе на ночь для самопроизвольного удаления растворителя. К образовавшемуся твердому остатку добавляли 5 мл метанола и 2,2'-бипиридин (21.9 мг, 0.140 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Со временем реакционная смесь приобретала желтую окраску. Раствор остужали до комнатной температуры и добавляли к нему заранее приготовленный раствор метилового эфира 2-(децилтио)-6-изоцианогексановой кислоты (44.0 мг, 0.140 ммоль) в 2 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 17 ч, охлаждали до комнатной температуры и оставляли в открытом пенициллиновом флаконе для самопроизвольного испарения растворителя. В результате был получен спектрально-чистый комплекс (1) в виде желтого аморфного продукта. ИК спектр (CH_2Cl_2), ν , cm^{-1} : 2214.1 сл ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2040.5 с ($\text{C}=\text{O}$), 1967.3 с ($\text{C}=\text{O}$), 1936.4 с ($\text{C}=\text{O}$), 1732.0 ср (COOMe). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 298 К), δ , м. д.: 9.085 д (2H, bipy, 3J 4.0 Гц), 8.27 д (2H, bipy, 3J 8.0 Гц), 8.12 т (2H, bipy, 3J 6.0 Гц), 7.58 т (2H, bipy, 3J 6.0 Гц), 3.76 с (3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 3.47 т (2H, $\text{CN}-\text{CH}_2-$, 3J 6.0 Гц), 3.20 т (1H, 3J 6.0 Гц), 2.45 с (2H), 1.23–1.98 м (20H, $-\text{CH}_2-$), 0.9 т (3H, $-\text{CH}_3$, 3J 8.0 Гц). $R_f = 20.69$ мин.

[Re(CO)₃(phen)CN(CH₂)₄CH(COOMe)SC₁₀H₂₁][ClO₄] (2). Навески [ReCl(CO)₅] (50.6 мг, 0.139 ммоль) и AgClO₄ (300 мг, 1.44 ммоль) помещали в пенициллиновый флакон и добавляли 4 мл дихлорметана. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в темноте в течение 4 ч. Образовавшийся осадок AgCl и избыток перхлората серебра отделяли центрифугированием. Полученный раствор [Re(ClO₄)(CO)₅] оставляли в открытом флаконе на ночь для самопроизвольного удаления растворителя. К образовавшемуся твердому остатку добавляли 5 мл метанола и 1,10-фенантролин (25.0 мг, 0.139 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 55°C в течение 17 ч. Со временем реакционная смесь приобретала желтую окраску. Раствор остужали до комнатной температуры и добавляли к нему заранее приготовленный раствор метилового эфира 2-(децилтио)-6-изоцианогексановой кислоты (43.7 мг, 0.139 ммоль) в 2 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 17 ч, охлаждали до комнатной температуры и оставляли в открытом пенициллиновом флаконе для самопроизвольного испарения растворителя. В результате был получен спектрально-чистый комплекс (2) в виде желтого аморфного продукта. ИК спектр (CH₂Cl₂), ν , см⁻¹: 2214.1 сл (C≡N), 2040.5 с (C≡O), 1967.3 с (C≡O), 1940.3 с (C≡O), 1732.0 ср (COOMe). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 298 K), δ , м. д.: 9.44 д (2H, phen, ³J 6.0 Гц), 8.61 д (2H, phen, ³J 8.0 Гц), 8.07 с (2H, phen), 7.дд (2H, phen, ³J 8.0 Hz, ³J 6.0 Hz), 3.75 с (3H, —O—CH₃), 3.44 т (2H, CN—CH₂—, ³J 6.0 Гц), 3.17 т (1H, ³J 6.0 Гц), 2.45 с (2H), 1.23–1.98 м (20H, —CH₂—), 0.9 т (3H, —CH₃, ³J 8.0 Гц). R_f = 21.02 мин.

[^{99m}Tc(CO)₃(bipy)CN(CH₂)₄CH(COOMe)SC₁₀H₂₁]⁺ (3) и [^{99m}Tc(CO)₃(phen)CN(CH₂)₄CH(COOMe)SC₁₀H₂₁]⁺ (4). К водному раствору (2 мл) [^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ в пенициллиновом флаконе добавляли 0.003 М раствор bipy/phen в этаноле (1 мл). Флакон закрывали резиновой пробкой, проткнутой медицинской иглой, и нагревали на водяной бане при 80°C в течение 40 мин. Флакон охлаждали водой и добавляли 0.003 М раствор метил-2-(децилтио)-6-изоцианогексаноата в этаноле (1 мл). Флакон закрывали и нагревали на водяной бане при 80°C

в течение 40 мин. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры проводили ВЭЖХ анализ полученных продуктов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе для создания новых кардиотропных препаратов мы изучили возможность использования метилового эфира 2-(децилтио)-6-изоцианогексановой кислоты, содержащего гетероатом серы вблизи карбоксильной группы. Для введения ^{99m}Tc мы использовали так называемый 2+1_B подход, описанный выше. В качестве бидентатных лигандов были взяты гетероциклические амины (2,2'-бипиридин и 1,10-фенантролин), а в качестве монодентатного лиганда — изоцианидная группа жирной кислоты. Следует также отметить, что используемый нами подход 2+1_B был отработан только на макроколичествах рения и технеция-99 и модельном комплексе технеция-99m с изоцианоацетатом [29] и не опробован применительно к синтезу комплексов технеция-99m с длинноцепочечной жирной кислотой. Целью данной работы было также восполнить этот пробел. Первоначально нами был синтезирован реперные соединения аналогичных трикарбонильных комплексов рения. В качестве исходного комплекса мы использовали пентакарбонилхлорид рения [ReCl(CO)₅], синтезированный в нашей лаборатории. Поскольку хлоридный лиганд в комплексе [ReCl(CO)₅] прочно связан с центральным атомом, его замещали на лабильную легко уходящую перхлоратную группу. Далее рениевые комплексы [Re(CO)₃(N[^]N)CN(CH₂)₄CH(COOMe)SC₁₀H₂₁][ClO₄] синтезировали по ранее разработанной нами процедуре [21], приведенной на схеме 1.

Поскольку нам не удалось получить монокристаллы [Re(CO)₃(N[^]N)CN(CH₂)₄CH(COOMe)SC₁₀H₂₁][ClO₄], вероятно из-за наличия длинного и разветвленного алифатического фрагмента, соединения характеризовали с помощью спектроскопических методов. ИК спектр полученных комплексов в области валентных колебаний карбонильных групп содержит три полосы, характерные для трикарбонильного фрагмента. Полоса изоцианидной группы при 2214.1 см⁻¹ сдвинута относительно

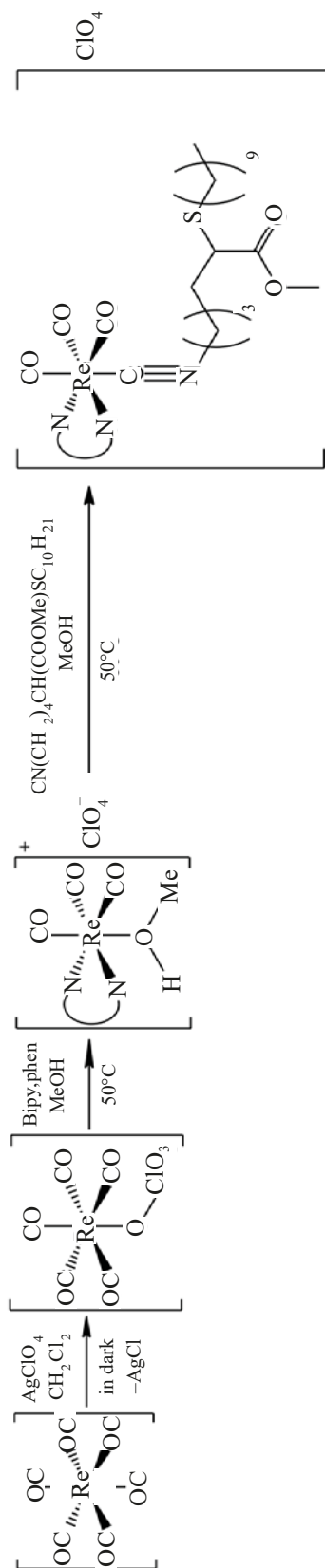


Схема 1. Процедура синтеза $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}][\text{ClO}_4]$, где $\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bipy}$ или phen .

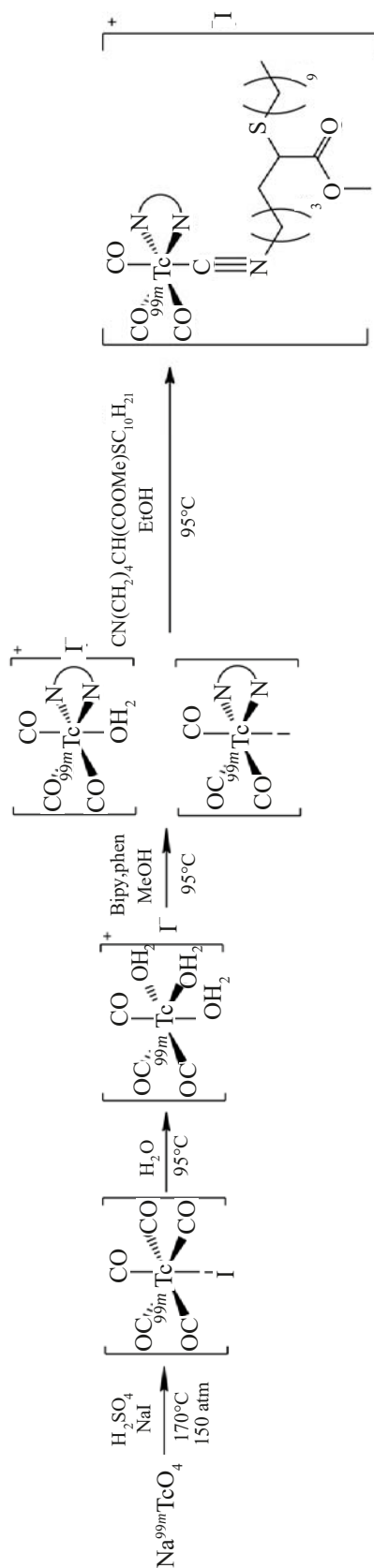


Схема 2. Процедура синтеза $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}]^+[\text{ClO}_4]^-$, где $\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bipy}$ или phen .

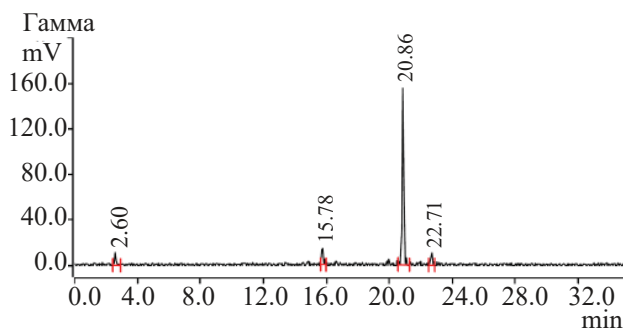


Рис. 2. ВЭЖХ хроматограмма $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{-CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}]^+$.

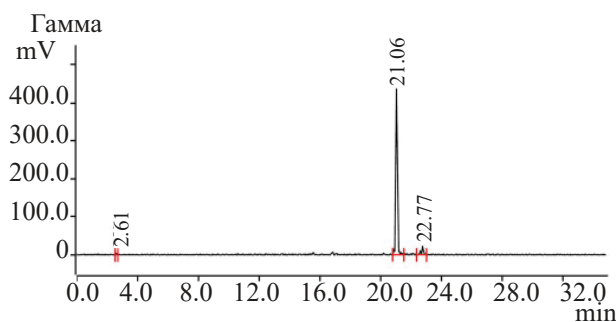


Рис. 3. ВЭЖХ хроматограмма $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{-CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}]^+$.

полосы свободного лиганда в высокочастотную область на 65.5 см^{-1} , что однозначно указывает на координацию изоцианида к металлу. Аналогичный сдвиг мы наблюдали при координации метилового эфира 11-изоцианоундекановой кислоты к трикарбонильным фрагментам Re(I) и Tc(I) [21]. Полоса средней интенсивности при 1732.0 см^{-1} относится к валентным колебаниям сложноэфирной группы.

Координацию изоцианидной группы подтверждают также данные спектроскопии ЯМР ^1H . Сигнал протонов группы $\text{CN}-\text{CH}_2$ —сдвинут относительно сигнала свободного изоцианида на 0.4 м.д. в сильное поле. В спектре присутствуют также сигналы всех протонов гетероциклических аминов, смещенные относительно свободных лигандов.

ВЭЖХ хроматограммы рениевых комплексов **1** и **2** содержат пики основного вещества со временем удерживания 20.69 и 21.02 мин соответственно. Имея в руках охарактеризованные реперные соединения, мы перешли к синтезу комплексов ^{99m}Tc . Путем последовательного замещения водных лигандов в комплексе $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ на бидентатный амин и метиловый эфир 2-(додецилтио)-6-изоцианогексановой кислоты нами были синтезированы $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}]^+$, где $\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bipy}$ или phen (схема 2).

Радиохроматографический анализ бипиридилного и фенантролинового комплексов показал, что их РХЧ составила 84.8 и 94.4% соответственно; $R_f = 20.86$ и 21.06 мин соответственно (рис. 2 и 3).

Данные по липофильности этих комплексов приведены в табл. 1.

Следует отметить, что несмотря на присутствие длинных углеводородных радикалов в молекуле технециевых комплексов, данные соединения можно отнести к умеренно липофильным, вероятно, благодаря наличию гидрофильной сложноэфирной группы в их структуре и наличию электрического заряда. В дальнейшем мы предполагаем изучить биораспределение технециевых комплексов в организме лабораторных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые синтезированы $2+1_{\text{Б}}$ трикарбонильные комплексы вида $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{-CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}]\text{ClO}_4$, где $\text{N}^{\wedge}\text{N} = 2,2'$ -бипиридин (bipy) или 1,10-фенантролин (phen), по реакции $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{MeOH})]\text{ClO}_4$ с метил-2-(децилтио)-6-изоцианогексаноатом в метаноле. Комплексы выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы методами ЯМР ^1H и ИК спектроскопии. Аналогичные комплексы ^{99m}Tc получены

Таблица 1. Результаты определения липофильности $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}]^+$, где $\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bipy}$ или phen

Комплекс	Водная фаза	Органическая фаза	P	$\lg P$
$[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}]^+$	0.140 ± 0.001	0.812 ± 0.003	5.802	0.764
$[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOMe})\text{SC}_{10}\text{H}_{21}]^+$	0.117 ± 0.001	0.657 ± 0.003	5.613	0.749

исходя из [^{99m}TcI(CO)₅]. Радиохимическая чистота бипиридинового и фенантролинового комплексов составила 84.8 и 94.4% соответственно. Значения липофильности этих комплексов составили 0.724 ± 0.023 и 0.749 ± 0.022 соответственно.

БЛАГОДАРНОСТИ

Коллектив авторов выражает благодарность П.М. Кузьменко – сотруднику Института химии Санкт-Петербургского государственного университета – за помощь в выборе методик органического синтеза.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00057).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0033831123060084 для авторизированных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Morishita S., Kusuoka H., Yamamichi Y., Suzuki N., Kurami M., Nishimura T. // *Eur. J. Nucl. Med.* 1996. Vol. 23, N 4. P. 383–389.
2. Uehara T., Uemura T., Hirabayashi S., Adachi S., Odaka K., Akizawa H., Magata Y., Irie T., Arano Y. // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50, N 3. P. 543–549.
3. Shikama N., Nakagawa T., Takiguchi Y., Aotsuka N., Kuwabara Y., Komiyama N., Terano T., Hirai A. // *Circ. J.* 2004. Vol. 68, N 6. P. 595–598.
4. Nishimura T., Uehara T., Shimontagata T., Nagata S., Haze K. // *Ann. Nucl. Med.* 1993. N 7. P. 35–39.
5. Harada Y., Shimada K., Harada S.J., Sato T., Kubota Y., Yamashita M. // *J. Imaging.* 2022. Vol. 8, N 11. P. 296.
6. Walther M., Jung C.M., Bergmann R., Pietzsch J., Rode K., Fahmy K., Mirtschink P., Stehr S., Heintz A., Wunderlich G., Kraus W., Pietzsch H.-J., Kropp J., Deussen A., Spies H. // *Bioconjugate Chem.* 2007. Vol. 18, N 1. P. 216–230.
7. Yamamura N., Magata Y., Arano Y., Kawaguchi T., Ogawa K., Konishi J., Saji H. // *Bioconjugate Chem.* 1999. Vol. 10, N 3. P. 489–495.
8. Mirtschink P., Stehr S.N., Walther M., Pietzsch J., Bergmann R., Pietzsch H.-J., Weichsel J., Pexa A., Dieterich P., Wunderlich G., Binas B., Kropp J., Deussen A. // *Nucl. Med. Biol.* 2009. Vol. 36, N 7. P. 833–843.
9. Mirtschink P., Stehr S.N., Walther M., Pietzsch J., Bergmann R., Pietzsch H.-J., Weichsel J., Pexa A., Dieterich P., Wunderlich G., Binas B., Kropp J., Deussen A. // *Nucl. Med. Biol.* 2009. Vol. 36, N 7. P. 845–852.
10. Jung C.M., Kraus W., Leibnitz P., Pietzsch H.-J., Kropp J., Spies H. // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2002. Vol. 2002, N 5. P. 1219–1225.
11. Lee B.C., Kim D.H., Lee J.H., Sung H.J., Choe Y.S., Chi D.Y., Lee K.-H., Choi Y., Kim B.-T. // *Bioconjugate Chem.* 2007. Vol. 18, N 4. P. 1332–1337.
12. Tsotakos T.C., Papadopoulos A., Pelecanou M., Papadopoulos M., Pirmettis I. // *Nucl. Med. Biol.* 2010. Vol. 37, N 6. P. 683.
13. Zeng H., Zhang H., Wu X., Chao F., Yu G., Zhang L., Jiang H., Liu H., Hou H., Zhan H., Zhang H., Tian M. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2013. Vol. 56, N 1. P. 1–5.
14. Lee B.C., Kim D.H., Lee I., Choe Y.S., Chi D.Y., Lee K.-H., Choi Y., Kim B.-T. // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51, N 12. P. 3630–3634.
15. Mathur A., Mallia M.B., Sarma H.D., Banerjee S., Venkatesh M. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2010. Vol. 53, N 9. P. 580–585.
16. Chu T., Zhang Y., Liu X., Wang Y., Hu S., Wang X. // *Appl. Radiat. Isot.* 2004. Vol. 60, N 6. P. 845–850.
17. Jones G.S., Elmaleh D.R., Strauss H.W., Fischman A.J. // *Nucl. Med. Biol.* 1994. Vol. 21, N 1. P. 117–123.
18. Mach R.H., Kung H.F., Jungwiwattanaporn P., Guo Y.Z. // *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B: Nucl. Med. Biol.* 1991. Vol. 18, N 2. P. 215–226.
19. Sidorenko G.V., Miroslavov A.E., Tyupina M.Yu. // *Coord. Chem. Rev.* 2023. Vol. 476. Article 214911.
20. Тюпина М.Ю., Мировославов А.Е., Сидоренко Г.В., Гуржий В.В., Сахоненкова А.П. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92, № 1. С. 110–120.
21. Мировославов А.Е., Сахоненкова А.П., Тюпина М.Ю., Сидоренко Г.В. // *ЖОХ.* 2023. Т. 93, № 2. С. 273–278.
22. 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, N 1. P. 4–10.
23. Филиянин А.Т. Создание экстракционных центробежных полупротивоточных генераторов для производства радионуклидов медицинского назначения: Автореф. дис. ... к.т.н. М.: ИФХЭ РАН, 2004.
24. Alberto R., Schibli R., Egli A., Schubiger A.P., Abram U., Kaden T.A. // J. Am. Chem. Soc. 1998. Vol. 120, N 31. P. 7987–7988.
25. Alberto R., Ortner K., Wheatley N., Schibli R., Schubiger A.P. // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123, N 13. P. 3135–3136.
26. Hassanzadeh L., Erfani M., Sadat Ebrahimi S.E. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2012. Vol. 55, N 10. P. 371–376.
27. Mastrostamatis S.G., Papadopoulos M.S., Pirmettis I.C., Paschali E., Varvarigou A.D., Stassinopoulou C.I., Raptopoulou C.P., Terzis A., Chiotellis E. // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37, N 20. P. 3212–3218.
28. Zhang J., Yu Q., Huo J., Pang Y., Yang S., He Y., Tang T., Yang C., Wang X. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2010. Vol. 283, N 2. P. 481–485.
29. Sidorenko G.V., Miroslavov A.E., Tyupina M.Yu., Gurzhiy V.V., Sakhonenkova A.P., Lumpov A.A. // Inorg. Chem. 2023. Vol. 62, N 38. P. 15593–15604.

«2+1_B» Tricarbonyl Complexes of Technetium-99^m and Rhenium with N,N'-Bidentate Ligands and Methyl 2-(Decylthio)-6-isocyanohehexanoate

A. E. Miroslavov^{a,b,c,*}, V. V. Kuz'min^d, A. P. Sakhonenkova^{a,b,c}, M. Yu. Tyupina^{a,c},
G. V. Sidorenko^{a,c,**}, A. R. Kochergina^{a,c}, and V. A. Polukeev^d

^a Khlopin Radium Institute, St. Petersburg, 194021 Russia

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

^c Ozersk Institute of Technology, Branch of National Research Nuclear University MEPhI,
Ozersk, Chelyabinsk oblast, 456783 Russia

^d AO Vekton, St. Petersburg, 192019 Russia

e-mail: *amiroslav@mail.ru, **gevasid@mail.ru

Received October 4, 2023; revised November 14, 2023; accepted November 16, 2023

«2+1_B» tricarbonyl complexes of the general formula [M(CO)₃(N[^]N)CN(CH₂)₄CH(COOMe)SC₁₀H₂₁][ClO₄], where M = ^{99m}Tc or Re, N[^]N = 2,2'-bipyridine (bipy) or 1,10-phenanthroline (phen), were prepared by the reaction of [M(CO)₃(N[^]N)(MeOH)]ClO₄ with methyl 2-(decylthio)-6-isocyanohehexanoate in methanol. The rhenium complexes were isolated and characterized by ¹H NMR and IR spectroscopy. The formation of technetium-99^m complexes was confirmed by HPLC. The lipophilicity of the technetium complexes was measured.

Keywords: technetium, rhenium, tricarbonyl complexes, bipyridine, phenanthroline, methyl 2-(decylthio)-6-isocyanohehexanoate, lipophilicity

Вспомогательные материалы

«2+1_B» ТРИКАРБОНИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТЕХНЕЦИЯ-99^m И РЕЕНИЯ С N,N'-БИДЕНТАНТНЫМИ ЛИГАНДАМИ И МЕТИЛ-2-(ДЕЦИЛТИО)-6-ИЗОЦИАНОГЕКСАНОАТОМ

© А. Е. Мирославов^{*а,б,в}, В. В. Кузьмин^с, А. П. Сахоненкова^{а,б,в}, М. Ю. Тюпина^{а,в}, Г. В. Сидоренко^{**а,в}, А. Р. Кочергина^{а,в}, В. А. Полукеев^с
^а Радиевый институт им. В. Г. Хлопина, 194021, Санкт-Петербург, 2-й Мушинский пр., д. 28

^б Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

^в Озерский технологический институт – филиал НИЯУ МИФИ, 456783, Озерск Челябинской обл., пр. Победы, д. 4

^с АО «Вектон», 192019, Санкт-Петербург, ул. 2-й Луч, д. 9

e-mail: *amiroslav@mail.ru, **gevasid@mail.ru

Процедура синтеза метилового эфира 2-(децилтио)-6-изоцианогексановой кислоты:

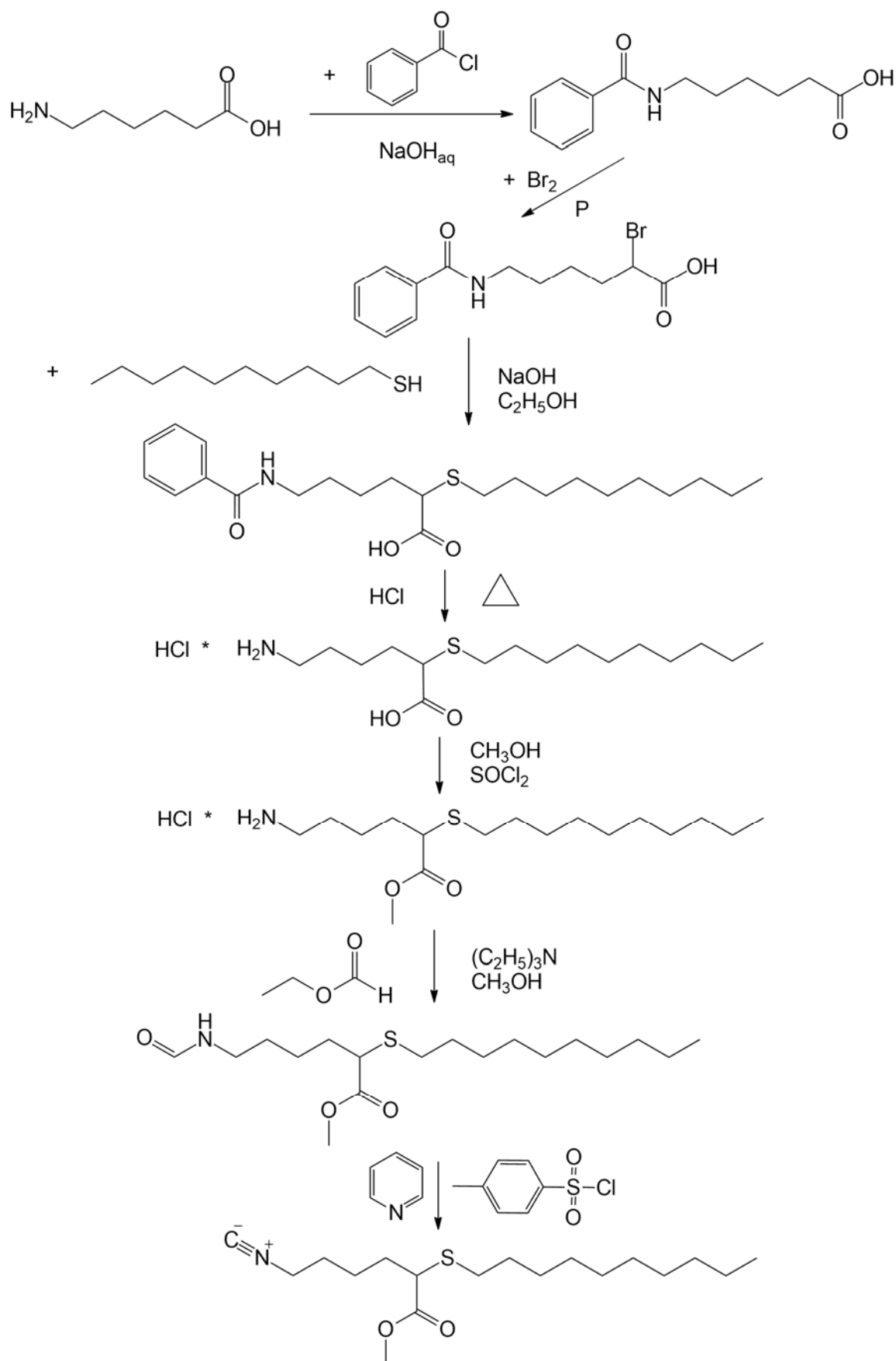
2-н-Децилтио-6-N-бензоиламиногексановая кислота: к раствору NaOH (4.0 г, 100 ммоль) в 130 мл этанола добавляли 1-декантиол (8.52 г, 49 ммоль). Полученный раствор добавляли в один приём к перемешиваемой суспензии 2-бром-6-N-бензоиламиногексановой кислоты (15.07 г, 48 ммоль) в 100 мл этанола в атмосфере аргона. Полученный раствор кипятили в течение 2 ч с обратным холодильником, затем упаривали в вакууме. Остаток в виде вязкого масла растворяли в 120 мл дихлорметана, раствор фильтровали, обрабатывали конц. HCl (7 мл, 82 ммоль) и постепенно упаривали под действием тока воздуха при перемешивании. При этом продукт выделялся в виде бесцветных кристаллов. Его отфильтровывали, промывали водой (3 × 25 мл) и гексаном (2 × 15 мл), сушили в вакуум-эксикаторе. Выход 9.44 г (48.2%), т.пл. 73–76°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д.: 0.85 т (3H, –CH₃, ³J 8.0 Гц), 1.23–1.60 м (22H, –CH₂–), 1.71–1.80 м (1H, –NH–), 2.54–2.61 м (2H, –S–CH₂–), 3.18 т (1H, –S–CH–COO, ³J 8.0 Гц), 3.24 д.т. (2H, ³J 4.0 Гц, ³J 6.0 Гц, –N–CH₂–), 7.45 д.д. (2H, –C₆H₅, ³J 6.0 Гц), 7.51 т (1H, –C₆H₅, ³J 6.0 Гц), 7.83 д (2H, –C₆H₅, ³J 4.0 Гц), 8.46 с (1H, –COOH).

Гидрохлорид 2-н-децилтио-6-аминогексановой кислоты: суспензию 2-н-децилтио-6-N-бензоиламиногексановой кислоты (9.1 г, 22 ммоль) в смеси 50 мл конц. HCl и 50 мл воды кипятили в течение 60 ч с обратным холодильником, при этом исходное соединение постепенно переходило в раствор. При охлаждении полученного раствора до 8°C выпадали бесцветные кристаллы. Их отфильтровывали, сушили в вакуум-эксикаторе, затем промывали абсолютным эфиром двумя порциями (25 и 10 мл), сушили в вакуум-эксикаторе. Выход 3.46 г (46.2%), т.пл. 141–143°C. Спектр ЯМР ¹H

(DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.86 т (3H, $-CH_3$, 3J 8.0 Гц), 1.25–1.80 м (22H, $-CH_2-$), 2.54–2.61 м (2H, $-S-CH_2-$), 2.75 м (2H, $-S-CH-$), 3.19 т (1H, 3J 8.0 Гц, $-S-CH-COO-$), 7.86 с (3H, $-NH_3Cl$) 12.56 с (1H, $-COOH$).

Метилловый эфир гидрохлорида 2-*n*-децилтио-6-аминогексановой кислоты: к раствору гидрохлорида 2-*n*-децилтио-6-аминогексановой кислоты (3.22 г, 9.5 ммоль) в 40 мл метанола при перемешивании и охлаждении на ледяной бане медленно добавляли хлористый тионил (4.3 г, 32 ммоль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток тщательно размешивали с абсолютным эфиром (15 мл), осадок отфильтровывали и промывали абсолютным эфиром (10 мл). Выход 2.08 г (62%), т.пл. 49–52°C. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.86 т (3H, $-CH_3$, 3J 8.0 Гц), 1.25–1.62 м (22H, $-CH_2-$), 1.73–1.82 м (1H), 2.55–2.58 м (2H, $-S-CH_2-$), 2.75 м (2H, $-S-CH_2-$), 3.66 с (3H, $CH_3-O-CO-$), 7.97 с (3H, $-NH_3Cl$).

Метилловый эфир 2-(децилтио)-6-изоцианогексановой кислоты: метилловый эфир гидрохлорида 2-*n*-децилтио-6-аминогексановой кислоты (0.5 г, 0.0014 моль) помещали в колбу объемом 100 мл и прибавляли метанол, этилформиат (4 мл) и триэтиламин (0.143 мл, 0.0014 моль). Полученный раствор кипятили 36 ч с обратным холодильником. После охлаждения реакционной смеси выпадал осадок, который отфильтровывали и растворяли в хлороформе. Раствор промывали водой, затем отгоняли растворитель. Осадок растворяли в 15 мл пиридина и прибавляли тозилхлорид (0.4 г, 2 ммоль). Смесь перемешивали 1.5 ч при 0°C, после чего экстрагировали продукт диэтиловым эфиром. Полученный раствор промывали водным раствором NaCl и отгоняли растворитель на ротаторном испарителе. Продукт дополнительно очищался методом флеш-хроматографии. Наполнитель колонки – силикагель, элюент – диэтиловый эфир/гексан (2 : 5). Выход 0.16 г (36 %). ИК спектр (CaF_2 , cm^{-1}) (гексан : диэтиловый эфир, 5 : 2 v/v): 2144.7 ($C\equiv N$), 1735.8 ($C=O$, сложноэфирн.), (MeOH) 2148.6 ($C\equiv N$), 1731.9 ($C=O$, сложноэфирн.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.9 т (3H, $-CH_3$, 3J 8.0 Гц), 1.23–1.98 м (21H, $-CH_2-$), 2.45 с (1H), 2.60 м (2H), 3.26 т (1H, 3J 6.0 Гц), 3.41 т (2H, $CN-CH_2-$, 3J 6.0 Гц), 3.77 с (3H, $-O-CH_3$).



Обобщенная схема синтеза метилового эфира 2-(децилтио)-6-изоцианогексановой кислоты